

# Las tres pruebas clave que tienen que sortear las futuras vacunas según el antiguo director de los CDC norteamericanos

07/08/2020

Interesante artículo de opinión del exdirector de los *Centers for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos, el Dr. Tom Frieden, publicado en [The Wall Street Journal](#), a propósito de las vacunas candidatas frente al SARS-CoV-2.

Las vacunas han transformado el mundo al salvar cientos de millones de vidas y son, de lejos, nuestra mejor esperanza para detener la pandemia de COVID-19. Nuestras otras opciones para detenerla pasan por mantener el distanciamiento, lo que golpea y condiciona la economía, o construyendo una inmunidad de rebaño padeciendo la enfermedad, lo que implicaría un millón de muertes en los Estados Unidos y diez o más millones en el resto del mundo.

Para lograr una vacuna hay que hacer frente a tres obstáculos fundamentales:

## ¿Funcionarán?

Los estudios preliminares indican que muchos de los proyectos en marcha generan una potente respuesta inmune. Estas son buenas noticias, pero no quieren decir que vayan a proteger a las personas frente a la infección o frente a la enfermedad. Desconocemos si esa respuesta es protectora, y si lo es, cómo será de amplia -la de la gripe protege entre un 0% y un 60%,

mientras que otras llegan al 95% o más-. Es más, el que protegiera frente a la enfermedad no quiere decir que impida el infectarse y diseminar el virus a otras personas.

Tampoco conocemos si quedarán protegidos todos los vacunados, especialmente los muy mayores, que son los de mayor riesgo y en los que la respuesta inmune generada por la vacuna puede ser más débil. Desconocemos, además, cuánto durará la protección, al igual que tampoco sabemos cuánto durará la infección natural: para algunas vacunas el que duren tanto como ésta, les supone el techo de su potencial efectividad.

Aún así, tenemos muchos motivos para pensar que algunas vacunas proporcionarán cierto grado de protección y este hecho, podremos comprobarlo para finales de este año. Otras de las vacunas pueden suponer un fiasco y la efectividad de otras puede desvanecerse en unos pocos meses. Unas pueden ser más efectivas que otras, y algunas funcionarán mejor o peor según el grupo que las reciba. En cualquier caso, la mayoría no llegarán a aprobarse nunca.

### **¿Serán seguras?**

En lo relativo a este aspecto, la pregunta a formular es: ¿qué puede ir mal con las nuevas vacunas? Y la respuesta: muchas cosas.

Varias candidatas utilizan un virus no dañino como un vector para “transportar y entregar” el antígeno. Esta tecnología es prometedora, pero su experiencia de uso es limitada. Otras emplean tecnología de ácidos nucleicos -ADN o ARN- que nunca se han utilizado para las vacunas convencionales de calendario.

Al margen de lo anterior, una vacuna podría originar, particularmente en la infancia, un cuadro inmunopatológico muy poco frecuente pero grave, desencadenado por una tormenta de

citoquinas que estaría causada por la propia vacuna o por una exposición ulterior al virus. Aunque no hay ninguna razón particular para pensar que esto vaya a suceder, el riesgo existe y debe estudiarse antes y después de la comercialización de las vacunas candidatas.

La vacuna antipoliomielítica inactivada y la de gripe pueden servir como recordatorio. Al poco tiempo de comercializarse, se contaminaron algunos lotes de vacuna de un fabricante, lo que provocó varios cuadros de parálisis. En 1976, a raíz de la pandemia gripal, una vacuna paralizó a más de quinientas personas. Pero conviene tener muy presente que lo anterior son desafortunados y rarísimos episodios. Las vacunas son esencialmente seguras y cada año administramos miles de millones de vacunas con muy pocos incidentes. Aun así, algunos efectos adversos se manifestarán tras haber vacunado a cientos de miles o a millones de personas, lo que implica que no pueden tomarse atajos en su desarrollo o por parte del regulatorio.

### **¿Llegará a la población?**

El disponer de una vacuna efectiva con un perfil de seguridad tranquilizador no quiere necesariamente decir que vaya a llegar a la población. La fabricación de una vacuna no es nada sencillo. Pueden ocurrir múltiples fallos y no todas las compañías que están desarrollando las vacunas frente al SARS-CoV-2 tienen amplia experiencia. Pero, aunque se produzcan en grandes cantidades, es muy difícil distribuirla con rapidez y equidad, almacenarla a la temperatura adecuada, instruir a los sanitarios, informar a la comunidad y monitorizar las coberturas y los posibles efectos adversos. Se puede tomar como ejemplo la vacuna del sarampión; tiene una efectividad superior al 90%, pero fallecieron 140.000 niños en todo el mundo en 2019. El mayor reto para llevar una vacuna frente a la COVID-19 a suficientes personas no es científico, técnico o

logístico, es la falta de confianza. Para superarla, especialmente en épocas electorales, el proceso de evaluación de las vacunas debe ser científicamente riguroso y transparente. La confianza puede verse erosionada por los márgenes comerciales y por la opacidad de los costes de producción, teniendo en cuenta, además, los abultados fondos proporcionados por el sector público para el desarrollo de las mismas.

Hay que estar a la altura que se merece el pueblo americano: no hay suficientes pruebas diagnósticas ni suficientes equipos de protección individual, y cuando lleguen las vacunas, habrá que explicarle que no habrá para todos, que unas llegarán antes que otras y que no todas protegerán por igual. Habrá que tener presente que las vacunas no proporcionarán una protección perfecta y que probablemente no detendrán por completo la pandemia. Asimismo, en un mundo interconectado, una verdadera campaña mundial de vacunación será imprescindible para la salud y para la recuperación económica.

A menos que la/s vacuna/s sea/n sorprendentemente potente/s, o a menos que se descubra un tratamiento muy efectivo, nuestra sociedad tendrá que adaptarse para limitar la diseminación del virus a través del distanciamiento físico y el empleo mascarillas, reduciendo el contacto estrecho en interiores y mejorando la ventilación.

**“Desarrollar una vacuna frente a COVID-19 es la cosa más importante que podemos hacer para restaurar orden y normalidad en nuestro mundo. No podemos permitirnos el lujo de equivocarnos”.**

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

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

---

# La manera correcta de tener una vacuna a la velocidad de la luz

07/08/2020

Interesante artículo aparecido en [The New York Times](#) firmado por la Dra. Dean, profesora de bioestadística de la Universidad de Florida, que por su relevancia hemos considerado necesaria su reseña.

Tras repasar someramente el estado del desarrollo de las vacunas pandémicas, piensa que el proyecto *Warp Speed* del gobierno de los Estados Unidos hace sentirse incómoda a parte de su población. De hecho, en una encuesta llevada a cabo entre habitantes de ese país en el mes de mayo, el 20% de los participantes respondió no estar dispuesto a recibir una vacuna pandémica y el 31% dijo no estar seguro de hacerlo. Al hilo de estos resultados, no hay que olvidar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la reticencia vacunal como una de las mayores amenazas para la salud pública.

Sin embargo, estas reticencias no deben sorprendernos. ¿Por qué pensamos que los americanos estarían de acuerdo con una vacuna antes de que ésta se encuentre disponible? Es razonable

ser escéptico ante una vacuna que todavía no existe, dice el Dr. Paul Offit, que añadió: *“soy un investigador e incluso así, me situaría en el lugar de los indecisos”*. Lo que tenemos hasta ahora, prosiguió, es un conjunto de datos en animales y de datos de respuestas inmunes y de seguridad que proceden de fases muy iniciales de ensayos clínicos. Todavía no disponemos de la evidencia que me convencería para recibir la vacuna o para recomendarla a mis seres queridos. Esa evidencia debe proceder de ensayos clínicos de gran número de participantes, que por el momento, se encuentran en fases iniciales. Algunas personas argumentan que ya tenemos suficientes datos de seguridad e inmunogenicidad, por lo que podemos comenzar a vacunar, lo que se trata de un grave error.

Es posible que algunas de las vacunas frente al SARS-CoV-2 no eviten del todo la infección, pero sí pueden evitar padecer una enfermedad grave, tal como ocurre con la vacuna frente a la gripe. Pero la pregunta que surge es: ¿a cuánta gente necesita proteger antes de que se recomiende su uso sistemático? Lo ideal sería que las tasas de enfermedad fueran un 70% inferiores en vacunados respecto a los no vacunados. La OMS considera que una vacuna debería tener una efectividad mínima del 50%, promediada entre todos los grupos de edad. Este punto de referencia es crucial porque puede ser peor tener una vacuna poco efectiva que no tenerla. En este caso, algunos vacunados podrían comportarse como si fueran invulnerables y exacerbar la transmisión del patógeno. Además, es muy costoso desarrollar una vacuna de esas características, distrayendo la atención de otros esfuerzos y medidas que conocemos que funcionan, como llevar mascarillas.

Lo último a examinar de la fase III es la seguridad para monitorizar efectos adversos poco frecuentes y no detectados en las fases previas, del tipo de la potenciación inmune, en el que el sistema inmune de un vacunado sobrerreacciona a la infección provocando un cuadro clínico grave que precisaría de hospitalización.

La velocidad de los ensayos depende de la rapidez con la que se pueda detectar una diferencia entre vacunados y no vacunados. Si dos vacunados enferman frente a diez de los que recibieron placebo, podría tratarse del azar, pero si fueran veinte comparados con cien, estaríamos más seguros de que la vacuna funciona. La clave para disponer de resultados con rapidez es llevar a cabo los ensayos en puntos calientes (*hot spots*) donde circule el patógeno con profusión y sea, por tanto, más probable contraer la infección. Se puede, incluso, utilizar equipos vacunadores móviles, para que se desplacen a esas áreas y llevar de esa manera el ensayo clínico a la población. Combinando esfuerzos, en unos tres-seis meses se podrían generar los datos suficientes de seguridad y de eficacia suficientes para que las farmacéuticas presentaran los correspondientes expedientes a las autoridades regulatorias para una rápida revisión.

Asimismo, se podría aprobar una vacuna sin datos definitivos de eficacia, solamente en base a datos de respuestas inmunes. Una precondition para llegar a esta situación sería la imposibilidad de llevar a cabo ensayos de eficacia por tratarse de una enfermedad muy infrecuente que, por tanto, precisaría de cientos de miles de participantes que, además, deberían seguirse durante varios años. Pero este no es el caso de la COVID-19.

Otra de las maneras por las que se podría aprobar una vacuna se fundamentaría en los títulos de anticuerpos generados por la misma, pero hasta el momento, tampoco conocemos qué nivel de anticuerpos implicaría protección.

Teniendo presentes estos hechos, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos se ha comprometido, en el caso de esta vacuna, a utilizar los métodos tradicionales de aprobación y, si se ajusta a las recomendaciones de la OMS, las vacunas, antes de aprobarse, deberían tener al menos una efectividad del 50%.

En cualquier caso, persiste la preocupación de que la presión de la población pueda empujar a que se apruebe un producto sin los estándares requeridos. Puede haber países que decidan aprobar una vacuna con evidencias más débiles. Rusia, por ejemplo, proclama que en unas pocas semanas aprobará una vacuna.

Debemos resistir al deseo de acelerar el proceso de aprobación. Fabricar vacunas es duro y laborioso, y debemos prepararnos para que alguna de las muy prometedoras no cumpla con los requisitos regulatorios. Por otra parte, los investigadores y los gobiernos deben estar comprometidos con la transparencia, de manera que la población vea por sí misma los resultados y comprenda las decisiones que adopte el regulatorio.

Esperar en la situación en la que nos encontramos ahora a la aparición de una vacuna puede parecer una tortura, pero es lo correcto. Con tantas vacunas potenciales en ensayos clínicos, los científicos son optimistas de que habrá una vacuna segura y efectiva: no podemos poner en peligro a la salud pública y a la tan trabajosamente confianza en ella depositada aprobando algo que no se ajuste a los estándares aceptados.

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

**Pediatra. Comité Editorial A.E.V.**

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

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

---

# La vacunación antigripal y la COVID-19: Proteger a los sanitarios, a sus pacientes y evitar el presentismo

07/08/2020

En la edición on-line de la revista *Vaccine* se ha publicado un muy interesante artículo bajo la forma de “commentary” en el que varios colegas, incluido el Dr. *Gregory Poland*, de la *Mayo Clinic*, abordan el recurrente tema de la vacunación antigripal en tiempos pandémicos.

A raíz de la pandemia muchos países han experimentado un incremento sin precedentes en la demanda de sus servicios sanitarios, que, a veces, los ha sobrepasado tanto desde la perspectiva de los recursos materiales como humanos. Aunque cuando la COVID-19 comenzó a golpear con fuerza en los Estados Unidos y en los países europeos ya estaba en claro retroceso la temporada de gripe, es probable que no tengamos tanta fortuna el próximo otoño-invierno y se espera que los sistemas sanitarios se vean sobrepasados por mucho a lo que habitualmente lo hacen las temporadas gripales. Los tres motivos básicos que fundamentan esta previsión son:

1. La transmisión interhumana del SARS-CoV-2 es más “fácil” comparada con la de la gripe ( $R_0$  de 3.6 estimado en el norte de Italia).
2. Una alta proporción de la población permanece susceptible, y
3. La letalidad de la COVID-19 es mucho mayor que la de la gripe. Hay trabajos en los que se estima que en los

Estados Unidos los fallecimientos por el virus pandémico fue 9.5-44.1 veces mayor a los registrados en los picos de máxima incidencia de las últimas siete temporadas de gripe.

La gripe estacional es una importante causa de morbilidad, mortalidad y de uso de recursos asistenciales en todo el mundo. Por otra parte, los sanitarios se encuentran en una situación de riesgo de infección incrementado y, en ocasiones, se les ha asociado como fuentes de infección a pacientes. El fundamento para fomentar su vacunación reside en la necesidad de protegerles a ellos y a sus pacientes, y de disponer de efectivos en épocas de alta demanda. Más allá del absentismo inherente al padecimiento de la gripe, la vacunación se espera que reduzca el presentismo tan frecuente en los sanitarios que atienden a pacientes de alto riesgo.

La gripe y la COVID-19 pueden tener síntomas similares y se ha llegado a registrar un curso más grave cuando coexisten ambas infecciones. Pero, además, ambas entidades comparten los mismos grupos de riesgo y pueden ser muy graves en ancianos, personas con comorbilidades, obesidad y residentes de centros geriátricos -en Europa entre el 30% y el 60% de todas las muertes por COVID-19 lo fueron en residentes de estos centros-  
.

Por consiguiente, es crítica la importancia de la vacunación en los grupos de riesgo para reducir la posibilidad de coinfecciones, los dilemas diagnósticos y el manejo inapropiado de la terapia antivírica y del control de la infección. Un modelo matemático ha evaluado el efecto de la vacunación antigripal masiva en la diseminación del SARS-CoV-2 y de otros patógenos respiratorios en el caso de que se solapen gripe y COVID-19, encontrando que el incremento de la cobertura antigripal facilitaría el manejo de los brotes respiratorios que coincidieran con el pico de la actividad gripal y compensando, por tanto, del desabastecimiento de recursos. En ese caso, adicionalmente, y si existiera una

buena concordancia antigénica entre el virus circulante y el contenido en la vacuna, se podría reducir el “ruido epidemiológico” de la gripe durante la epidemia de COVID-19. Todo ello sin olvidar otras vacunas de la misma importancia como la antineumocócica. Dadas las incertidumbres sobre una segunda oleada pandémica, la vacuna antigripal debería contemplarse como un componente integral de los planes de preparación y respuesta. Esta absolutamente justificada la priorización de la vacunación en la embarazada, en las personas con comorbilidades, en los añosos y en los internos en residencias de la tercera edad, al igual que es imperativo aumentar la vacunación del sanitario. Respecto de estos últimos, y en el contexto de la actual pandemia, debería considerarse la implantación de la vacunación obligatoria. El artículo hace un llamamiento final a las farmacéuticas para que no solamente mantengan la producción de vacuna antigripal, sino que si es posible la incrementen para permitir campañas de vacunación a gran escala antes, si es posible, de la llegada de la segunda oleada.

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

**Pediatra. Comité Editorial A.E.V.**

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

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

---

# Las dificultades de las compañías chinas para llevar a cabo la fase III de los ensayos clínicos

07/08/2020

Las compañías farmacéuticas chinas se encuentran a la vanguardia de los esfuerzos globales para tener una vacuna frente al SARS-CoV-2 con más de media docena de candidatas en desarrollo clínico, pero están haciendo frente a importantes dificultades para alcanzar la fase III de los ensayos clínicos toda vez que la pandemia está controlada en ese país y tienen que trasladar los ensayos a otros en los que la incidencia de la infección es alta. Además de este problema, también se enfrentan a un escrutinio extra por su opaco sistema regulatorio y los escándalos vacunales previos. En relación a este punto y según informa [Nature](#), en 2018 cientos de miles de niños recibieron una vacuna de difteria-tétanos y tosferina defectuosa.

Inmediatamente después del inicio de la pandemia, las compañías farmacéuticas chinas se pusieron en marcha para desarrollar una vacuna. *CanSino* se decantó por una plataforma de un virus atenuado implicado en cuadros catarrales benignos, mientras que *Sinopharm* desarrolló dos vacunas a base de partículas inactivadas de coronavirus. Por su parte, *Sinovac* ha anunciado resultados prometedores de las fases I y II para su vacuna de virus entero inactivado. *Sinopharm* ha llevado la fase III a los Emiratos Árabes Unidos (EUA) y *Sinovac* a Brasil. En cuanto a *CanSino*, se encuentra lista para lanzar la fase III, aunque el gobierno chino ya ha autorizado el uso de esa vacuna para los militares que se desplacen a países de alta incidencia.

Uno de los problemas a los que se enfrenta la vacuna inactivada es la posibilidad de aparición, en los previamente vacunados que contactan con el virus salvaje, de cuadros clínicos inmunopatológicos (*Antibody Dependent Enhancement*, ADE) ya [reportados](#) hace un año en monos vacunados frente al SARS-CoV-1. *Sinovac* declaró, a este respecto, que su vacuna no generó ADE en los monos en los que ensayó su vacuna, aunque se monitorizará estrechamente el riesgo en la fase III.

Algunos observadores, según *Nature*, también se preguntan si las compañías serán capaces de trabajar a la velocidad prometida y con la precisión que esos ensayos requieren: el uso de la vacuna de *CanSino* en los militares chinos antes de la fase III fue una decisión meramente política y no científica, ya que no se conocía su eficacia potencial.

A la hora de reclutar 30.000 o 40.000 voluntarios que formen parte de la fase III de los ensayos clínicos, las farmacéuticas también se enfrentan a problemas y se encuentran en desventaja al carecer, a escala mundial, de una red sólida de hospitales con experiencia investigadora. No obstante, algunas, como *Sinovac*, han conseguido como *partners* a reputados centros como el *Butantan Institute* de *Sao Paulo* y *Sinopharm*, por su parte, se ha aliado con el gobierno de los Emiratos Árabes Unidos (EAU) y con una compañía local de salud *Group 42 Healthcare*. Algunos investigadores se plantean si los ensayos en Brasil y en los EAU generarán suficientes datos como para convencer a las autoridades regulatorias de que sus vacunas funcionan, en unos casos por el escaso número de casos de COVID-19 (EAU), y en otros (Brasil) por que la idea es la de probar la vacuna solo en 9.000 sanitarios, aunque si éstos se ajustan a los consejos preventivos (EPP), serán pocos los que se expondrán al virus y se dificultará la obtención de resultados.

Las vacunas potenciales se enfrentan, además, al veto de algunos países. El presidente de los Estados Unidos, por ejemplo, descartó a las compañías chinas como candidatas a

recibir fondos federales de la operación *Warp Speed*, a lo que se sumaron los enfrentamientos dialécticos entre ambos países del pasado 21 de julio, cuando el Departamento de Justicia hizo públicas las alegaciones relativas al espionaje de dos hackers chinos para apoderarse de diseños de vacunas de compañías estadounidenses. Lo más importante es que, para evitar problemas, los datos que proporcionen los ensayos de esas compañías se adhieran a los estándares internacionales que espera el regulatorio y la Organización Mundial de la Salud.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

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

---

**Halagüeños resultados en monos de la vacuna adenovirus 26, con protección en las**

# vías respiratorias altas y bajas

07/08/2020

En la revista [Nature](#) y bajo la premisa de “*Accelerated Article Preview*”, se acaban de publicar los resultados en primates no humanos de la vacuna de Johnson & Johnson consistente en una plataforma de adenovirus 26 como vector no replicante que vehiculiza la *full-length spike* en configuración de prefusión estabilizada y en régimen de una dosis.

Participaron en el estudio 52 macacos Rhesus de seis a doce años, de los que 32 recibieron la vacuna vía intramuscular con distintas configuraciones de la proteína S o placebo. A las dos semanas, 31 animales vacunados tenían anticuerpos IgG ELISA específicos frente al *receptor binding domain* y en el 100% a las cuatro semanas. Se midieron los anticuerpos neutralizantes de dos maneras, mediante neutralización de pseudovirus y mediante neutralización del virus SARS-CoV-2 vivo. También a las dos semanas la mayoría de los vacunados tenían títulos por ambas maneras de medición. La vacuna Ad26-S.PP fue la que desencadenó los mayores títulos neutralizantes y ambos se correlacionaron bien con los títulos ELISA. Esta última también generó anticuerpos IgG e IgA frente a la *spike* en el lavado broncoalveolar (BAL) y respuestas efectoras de neutrófilos fagocíticos, de deposición de anticuerpos y activadores de células *natural killer*. En 30 de los 32 vacunados se constataron a las cuatro semanas respuestas inmunes celulares sugerentes de estimulación del brazo Th1.

En la semana seis se sometieron a un *challenge* de  $1 \times 10^5$  Median Tissue Culture Infectious Dose de virus por vía intratraqueal e intranasal para medir el ARN subgenómico -que mide el virus replicante- entre los días 1 y 4. Al contrario que en los no vacunados, los que recibieron Ad26-S.PP no tuvieron virus detectables en el BAL y solo uno mostró virus, a bajo título,

en muestras nasales. En cualquier caso, y en relación a los picos de virus, la protección fue más robusta para el tracto respiratorio inferior. Globalmente y en el total de vacunados, 17 no tuvieron ARN subgenómico ni en BAL ni en nariz, y cinco no lo tuvieron en BAL pero sí en nariz aunque en escasa cuantía.

A los catorce días tras el *challenge*, tanto los no vacunados como la mayoría de los vacunados desarrollaron respuestas de anticuerpos neutralizantes y de CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, excepto los que recibieron Ad26-S.PP. Estos últimos, por su parte, no tuvieron respuestas anamnésicas de anticuerpos neutralizantes y solo tuvieron bajas respuestas T frente a la *spike*. Los autores interpretan este dato como consistente con los niveles indetectables de virus en este grupo de vacunados sugerentes de los bajos niveles de replicación vírica, si es que existen, tras el *challenge*.

En el apartado de “discusión y conclusiones”, los autores exponen una serie de interesantes puntos:

- Una única dosis de la vacuna induce robustas respuestas de anticuerpos neutralizantes y proporciona protección completa en cinco de seis monos, aunque se esperaría que una pauta de dos dosis fuera más inmunógena.
- Un esquema de una dosis aporta grandes ventajas logísticas y prácticas en caso campañas de vacunación masiva.
- En los animales vacunados no se aprecia, tras el *challenge*, una expansión de las respuestas neutralizantes y de células T, lo que sugiere una mínima o ausente replicación vírica.
- Los anticuerpos neutralizantes se correlacionan con la protección en las vías aéreas tras la provocación, por lo que podrían constituir un potente biomarcador de protección vacunal.
- Las respuestas inmunes son del tipo Th1 y los animales con

títulos subprotectores de anticuerpos neutralizantes no tuvieron replicación vírica incrementada ni enfermedad clínica.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

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

---

# Las vacunas frente al SARS-COV-2: ¿Cómo se ha podido ir tan rápido?

07/08/2020

Interesante trabajo publicado en [STAT](#) sobre la rapidez con la que se ha progresado en el desarrollo de una vacuna frente a la COVID-19, basado en entrevistas con reputados investigadores de los Estados Unidos. Hace exactamente seis meses desde que un equipo de científicos chinos secuenció e hizo pública la secuencia génica del SARS-CoV-2, lo que supuso el pistoletazo de salida para el desarrollo de vacunas. El tremendo impacto de la pandemia está detrás de la velocidad en las investigaciones, pero también en las propias

características del virus. Respecto a otros patógenos se trata de una diana más fácil para una vacuna potencial, además de un candidato para evaluar plataformas tecnológicas novedosas.

El director del *University of Texas Medical Branch's Galveston National Laboratory* declaró que se trata de un vasto experimento del que nadie conoce cómo va a salir. Es difícil asociar algo de esta pandemia con buenas noticias, pero el mero hecho que sea un coronavirus el responsable y que además, sea similar a otros que con anterioridad saltaron del animal al humano, ha hecho que muchos científicos retomen los proyectos vacunales que estaban adormecidos, como los del SARS-CoV-1 en 2003 y los del MERS-CoV en 2012.

El disponer de una vacuna aprobada no es solamente una expedición científica, es, también, una cuestión de dinero. El por qué el desarrollo de una vacuna va tan lento se debe a que las farmacéuticas quieren ver cómo sus vacunas candidatas pasan satisfactoriamente por cada fase del desarrollo antes de recabar fondos para pasar a la siguiente. Estos, no solamente son necesarios para cubrir la investigación y los ensayos, sino también para que comiencen a fabricarlas, aunque se desconozca si van a ser efectivas.

En ese rápido proceso también la autoridad regulatoria juega su papel aunque no merezca mucha atención por parte del público. Ayudan a acelerar los ensayos y en último lugar, a evaluar cuánto de efectiva es una vacuna, lo que se pudo comprobar a propósito de la crisis del virus Ébola en África Occidental cuando el regulatorio adoptó una actitud más proactiva aconsejando a las compañías sobre cuáles podrían ser los umbrales de eficacia necesarios para su aprobación. A este respecto, la FDA ya ha señalado que las vacunas, para aprobarse, tienen que como mínimo evitar o reducir la gravedad de la COVID-19 en un 50%.

La velocidad en el desarrollo de una vacuna también puede provocar algún "efecto adverso", ya que algunas personas

pueden cuestionar si esa velocidad puede garantizar su seguridad. En otros ámbitos surgen sospechas acerca de si el presidente Trump -responsable de la operación “velocidad de la luz”- podría forzar la autorización de una vacuna mediante el procedimiento de emergencia, antes de las elecciones presidenciales del próximo otoño, sin tener la certeza de que su seguridad y eficacia cumplen con los estándares. Todos los salubristas coinciden en que los fabricantes precisan de transparencia y algunos, ya llaman la atención al pensar que se están abandonando las salvaguardas. Por su parte, el director de los *National Institutes of Health*, defiende la integridad de las decisiones que adoptarán los regulatorios: *“no se hará nada que comprometa la seguridad de las vacunas, ni tampoco se hará nada que comprometa la decisión definitiva sobre su efectividad”*.

A pesar de que varias vacunas ya se encuentran en la fase III, todavía quedan muchos retos por delante. Algunas vacunas fracasarán, lo que es normal en el proceso científico, y aunque se espera que eso no ocurra, la población debe aceptarlo. Tampoco está claro cuándo diremos que una vacuna funciona: ¿previene la infección en algunas personas o evita la gravedad aunque sigan contagiando? Una que evite el 50% de las infecciones supondría un enorme alivio. Aun así, los expertos manifiestan su preocupación acerca de que pueda haber una desconexión entre lo que espera la población -que les modifique instantáneamente sus vidas- y lo que realmente aportarán.

***“Puede que no sean la poción mágica que cese la pandemia y la población debe estar preparada para esa posibilidad”***, comentó Angela Rasmussen, viróloga de la *Columbia University*.

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

**Pediatra. Comité Editorial A.E.V.**

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

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

---

# La vacuna de mRNA de Moderna y la posible inmunidad esterilizante en primates no humanos

07/08/2020

En la edición on-line de *The New England Journal of Medicine* se publican los resultados en primates no humanos de la vacuna de ARN mensajero, mRNA-1273, que vehiculiza la proteína S2-P en su conformación de prefusión, de la farmacéutica norteamericana *Moderna, Inc.* para estudiar la inmunogenicidad, la presencia de virus SARS-CoV-2 en lavado broncoalveolar (BLA) y en fosas nasales, la histopatología de la vía aérea tras un *challenge* con virus salvaje y la serología y expresión de las citoquinas intracelulares.

Para ello, se seleccionaron 24 macacos Rhesus de ambos sexos y de tres a seis años de edad estratificados en grupos de tres, de los que dos grupos recibieron dos dosis de la vacuna (0 y 4 semanas) a dosis intramuscular de 10 o 100 microgramos; los monos del tercer grupo recibieron placebo. A la semana ocho (cuatro después de la segunda dosis), a todos ellos se les

hizo un *challenge* de  $7.6 \times 10^5$  unidades formadoras de placas por vía intratraqueal e intranasal.

Las concentraciones de los anticuerpos neutralizantes medidos por técnica de pseudovirus y de virus vivos SARS-CoV-2 aumentaron tras la segunda dosis y con niveles dosis dependiente, al igual que los anticuerpos IgG ELISA frente al *receptor binding domain* y los anticuerpos frente al dominio N de la parte S1 de la *spike*. En cuanto a las respuestas de las células T, se constataron respuestas Th1 con secreción de interferón- $\gamma$ , interleuquina-2 y 21 (producida por los CD4T helper foliculares) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  a las cuatro semanas tras la segunda dosis de 100 microgramos.

Respecto al *challenge* con virus salvaje tanto en vías respiratorias altas como bajas -que intentaba medir la eficacia protectora de la vacuna- solo uno de ocho macacos de ambos grupos vacunales, a los dos días tras la inoculación, tenían ARN subgenómico en fluido broncoalveolar frente a los ocho positivos que recibieron placebo. También a las 48 horas, en ninguno de los ocho que recibieron la dosis alta de virus se detectó virus en muestras nasales, en comparación con cinco de los ocho y seis de los ocho que recibieron la dosis de 10 microgramos o el placebo. Al cuarto día, solo uno de los del grupo de 100 microgramos tenían niveles bajos de ARN subgenómico en nariz. El pico de niveles entre el día 2 y el 7 tras el *challenge* fueron significativamente menores en los de 100 y en los de 10, respectivamente, en relación al grupo control, en lavado broncoalveolar y en fosas nasales. Además, resultó muy limitada la inducción de citoquinas inflamatorias a los 2 y 4 días en el BAL, lo que sugiere un rápido control del virus, suficiente como para limitar la innata activación inmune.

En un intento de evaluar los potenciales correlatos inmunes de protección clínica, los autores hallaron un aumento dosis-dependiente de la IgG específica frente a S en el BAL en

relación a los animales del control. La respuesta de IgA específica frente a *spike* fue inferior, pero aumentada, en los de 100 microgramos. A las dos semanas tras la provocación, la IgG sérica frente a S y N (nucleoproteína) aumentó en el grupo control, **mientras que en los vacunados permanecieron estables, lo que se interpretó como que no existía respuesta anamnésica.**

En el capítulo de discusión-conclusiones, los autores destacan los aspectos siguientes:

– Prevención precoz de replicación vírica en la vía respiratoria alta y baja tras un inóculo alto de virus, lo que podría tener importantes repercusiones en la enfermedad y en la transmisión del SARS-CoV-2.

– La vacuna induce respuestas robustas de anticuerpos neutralizantes, estando pendientes los estudios de seguimiento a un año. Esta potente respuesta pudiera deberse a la estabilización de la proteína S en su conformación de prefusión, tal como se ha hecho con las vacunas frente a virus respiratorio sincitial, parainfluenza, virus Nipah, MERS-CoV y VIH, a lo que se añadiría la formulación, purificación y entrega del ARN mensajero.

– No se han podido, en este estudio, determinar los correlatos inmunes de protección, aunque la potencia de los anticuerpos neutralizantes se correlacionó negativamente con la carga vírica en la nariz. A la vista de la rápida resolución de la replicación vírica (24 a 48 horas) tras el *challenge* y a la detección de anticuerpos en los fluidos del BAL, postulan los investigadores que éstos son el mecanismo primario de protección vacunal.

– La vacuna mARN1273 induce respuestas Th1, sin respuestas Th2, y no se observaron cambios histopatológicos en pulmones a la semana del *challenge* que pudieran sugerir la aparición de un cuadro de VAERD (*Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease*).

– Se desconoce si el modelo de la vacuna en primates no humanos puede informar sobre el desarrollo clínico en humanos.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

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

---

# La continua controversia de los pasaportes inmunitarios

07/08/2020

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](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

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

---

## **La vacuna de mARN de Moderna entra en Fase III en busca de datos de efectividad**

07/08/2020

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](mailto: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

07/08/2020

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. Llamam 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](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

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