

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

24/07/2020

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

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

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

– Algunas personas que nunca se han expuesto al SARS-CoV-2

pueden tener anticuerpos con reactividad cruzada a la nucleocápside y aquéllos con memoria inmune al SARS-CoV-1 generan buenas respuestas cruzadas frente al SARS-CoV-2.

– Algunas de las preguntas a plantearse son: ¿son las células T protectoras? y, si es el caso, ¿cuáles son los antígenos clave y las citoquinas efectoras?; ¿las respuestas T son beneficiosas o pueden contribuir a fenómenos inmunopatológicos?; ¿son temporales las respuestas humorales pero más duraderas las respuestas celulares?

– Hay acuerdo general en que las células T reactivas al SARS-CoV-2 desencadenan respuestas mayoritarias del tipo Th1 con perfil de IFN- γ , IL-2 y TNF- α .

– Tal como se deduce de varias experiencias y si la inmunidad mediada por células T es el marcador más fiable de la inmunidad adaptativa a la COVID-19, sería deseable disponer de un test comercial de medición de células T del tipo del QuantiFERON®-TB para el diagnóstico de la tuberculosis.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

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

A vueltas con la vacuna BCG y su papel en la prevención de la COVID-19 grave

24/07/2020

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

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

En esta ocasión, los autores investigan la hipótesis acerca de que los países sin un programa nacional de vacunación con BCG tienen una mayor mortalidad por COVID-19 respecto de aquéllos que sí lo tienen. Para probarla, revisan la evidencia de las

potenciales bases biológicas que asociarían la vacunación con la gravedad de COVID-19 y refinan el análisis epidemiológico para mitigar los potenciales factores de confusión (estadio y amplitud de la pandemia, ruralidad, densidad de la población, acceso a los servicios sanitarios, ingresos económicos, nivel cultural y estructura de edad).

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

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

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

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

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

24/07/2020

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

años), así como para determinar la dosis apropiada para los futuros estudios de eficacia en esquema de una dosis intramuscular.

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

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

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

Los participantes con títulos bajos frente a Ad5 prevacunación

generaron anticuerpos anti-RBD y neutralizantes, dos veces mayores que aquéllos con títulos altos. Los mayores de 55 años también mostraron menores títulos, a ambas dosis, y particularmente de anticuerpos neutralizantes frente a virus vivos. Los títulos anti-RBD y neutralizantes a pseudovirus se correlacionaron significativamente con los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a virus vivo, con coeficientes de correlación entre 0.72 y 0.75.

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

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

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

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

– Al ser la inmunidad previa la gran limitante del estudio, se

podría estudiar un régimen de dos dosis de vacuna separadas por tres o seis meses para mejorar la respuesta inmune, tal y como se hace con la vacuna frente al virus Ébola, donde en aquéllos con altos niveles de anti-Ad5 los títulos de anticuerpos caen de manera importante a los seis meses

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

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

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

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

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

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

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

24/07/2020

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

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

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

el 23 de abril y el 21 de mayo.

La edad media fue de 35 años y el 90.9% eran blancos. Dado que se seleccionó una alta dosis inmunizante (5×10^{10} partículas víricas) para poder inducir una rápida y potente respuesta inmune en un contexto pandémico, 56 participantes del grupo vacunal recibieron paracetamol profiláctico (1 gramo cada seis horas en las primeras 24 horas). En los que no recibieron profilaxis refirieron dolor local el 67%, fatiga el 70%, cefalea el 68%, algias musculares el 60% y el 18% y el 2%, fiebre de al menos 38°C o 39°C, respectivamente. La severidad e intensidad tanto de las reacciones locales como sistémicas fueron mayores en el primer día tras la vacunación.

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

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

- Un esquema de una dosis es seguro a pesar de presentar una mayor reactogenicidad que la vacuna MenACYW-TT.
- El paracetamol profiláctico mejora la tolerancia sin reducir la inmunogenicidad.
- Una dosis genera un aumento de anticuerpos frente a S y anticuerpos neutralizantes en todos los participantes tras dos dosis.

- Existe una correlación entre los ensayos de neutralización y la cuantificación de los títulos ELISA, lo que podría implicar que un ELISA estandarizado pudiera ser suficiente para predecir protección, en el caso que los primeros sean subrogados en humanos.
- Ausencia de interferencia entre la inmunidad previa anti-vector y la respuesta inmune. Los anticuerpos frente al vector generados en una primera dosis no parecen influir en la respuesta al booster homólogo.
- Como limitaciones exponen el corto periodo de seguimiento, el bajo número de participantes en el grupo *prime-boost*, la baja edad, el buen estado de salud y el predominio de la raza blanca.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

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

¿Por qué tienen que hacerse

ensayos clínicos en África? La pandemia golpea con fuerza al continente africano

24/07/2020

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

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

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

Imperativos de Salud Pública

Aunque tiene un número relativamente bajo de casos -el artículo se publicó el 3 de junio- cabe la posibilidad de que estos datos no reflejen la realidad debido a la escasa vigilancia epidemiológica existente. Al revisar las

estadísticas de los países más poblados, Sudáfrica, Egipto, Kenia y Nigeria, se comprueba ciertamente que esa vigilancia es muy pobre. Pero África es particularmente susceptible a la infección pandémica, ya que el 56% de su población urbana se concentra en ámbitos insalubres y de alto hacinamiento, en la que solo el 34% de los hogares tienen acceso a instalaciones para un simple lavado de manos. Adicionalmente, tiene una carga desproporcionada de SIDA, tuberculosis y malaria, con bajas ratios de camas hospitalarias y de profesionales sanitarios, con una alta dependencia de productos médicos y farmacéuticos procedentes del exterior. Se calcula que entre 300.000 y 3.3 millones de sus habitantes pueden perder la vida como resultado directo de la COVID-19, en función de las medidas de contención que se adopten. Estos datos epidemiológicos y sanitarios, unidos a las brechas en las coberturas de vacunación frente a sarampión y poliomielitis, entre otras enfermedades inmunoprevenibles, son más que convincentes para ensayar en África la vacuna frente a la COVID-19.

Bases científicas

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

Del mismo modo, la etnicidad y los ancestros geográficos influyen en la respuesta inmune, como se ha comprobado para la

vacuna frente al rotavirus. Teniendo presente estos factores, no puede asumirse que una vacuna con eficacia demostrada en poblaciones asiáticas o caucásicas tenga una similar en población africana o en todos los escenarios del continente. Por ello, es crucial que los africanos formen parte, desde el principio, de los ensayos clínicos. Además, África tiene una amplia historia en albergar y realizar ensayos clínicos.

Imperativo ético

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

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

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

El incremento en Sudáfrica de un 24% de los [casos](#) de COVID-19 en una semana hace temer una espantosa tormenta en el continente africano. Su ministro de salud ha apelado a los 58 millones de habitantes del país para que cambien sus conductas en un intento de desacelerar la diseminación del virus; hasta el [16 de julio](#) se habían confirmado 311.049 casos con 4.453

fallecimientos. El responsable de los *Africa Centres for Disease Control and Prevention* expresó su preocupación por el impulso que está ganando la epidemia: hasta el 9 de julio se confirmaron en el continente 512.039 casos y 11.915 muertes, acaparando Sudáfrica, Egipto, Nigeria, Ghana y Argelia el 71% de las infecciones. En este sentido, subyacen las sospechas de que la falta de tests diagnósticos y las reticencias de algunos países para compartir información están enmascarando el verdadero alcance de la diseminación continental del virus.

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

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

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

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

24/07/2020

Interesante "[Viewpoint](#)" publicado en JAMA en el que la Dra. Nicole Lurie de la *Coalition for Epidemic Preparedness*

Innovation aborda el asunto de las salvaguardas que se precisan en el desarrollo de las vacunas frente al COVID-19.

Con más de 200 vacunas candidatas que se desarrollan a una velocidad sin precedentes, miles de millones de dólares comprometidos y firmas farmacéuticas trabajando con la incertidumbre de si su vacuna va a tener éxito, está tomando forma un preocupante movimiento de escépticos que dudan de las futuras vacunas frente al SARS-CoV-2. A este respecto, una encuesta realizada en el mes de mayo en los Estados Unidos puso de manifiesto que de 1056 entrevistados, solo el 49% tenían previsto recibir la vacuna, el 31% tenían dudas y el 20% no estaba dispuesto a hacerlo, especialmente por motivos de seguridad.

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

Potente evidencia de efectividad

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

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

Evidencia sólida de seguridad, incluyendo poblaciones “clave”

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

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

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

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

conocidos. Por las suspicacias -en caso de ser inefectiva, poco segura o se perciba como algo en experimentación- que esta autorización podría generar en la población, lo mejor es que la FDA requiera un consentimiento informado mediante un procedimiento en el que se explicitaría el porqué de que la vacuna solo se encuentre disponible bajo el status de AUE.

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

Sistemas integrales de monitorización de la seguridad

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

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

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

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

Cinco dosis de vacuna de Hepatitis B en un lactante

24/07/2020

Respuesta del Experto a ...

Cinco dosis de vacuna de Hepatitis B en un lactante

Pregunta

¿ Puede recibir un lactante 5 dosis de Hepatitis B ?

Respuesta de José Antonio Navarro (16 de Julio de 2020)

No hay ningún inconveniente, aunque suponemos que, según las pautas convencionales, se habrá tratado de algún error de administración.

En Reino Unido hay situaciones clínicas en las que se contempla que los lactantes reciben hasta seis dosis, en forma de vacuna monovalente y combinada ⁽¹⁾.

Referencias

¹ United Kingdom. Department of Health. Hepatitis B. The Green Book, June 2017. Disponible en:

<https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-the-green-book-chapter-18>

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

24/07/2020

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

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

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

la segunda dosis en el 40% y 57% de los de las dosis de 100 y 250 microgramos, respectivamente. En más de la mitad de los participantes y entre ambas dosis, más del 50% tuvieron fatiga, escalofríos, cefalea, mialgia o dolor local.

En todos los voluntarios se generaron anticuerpos de unión (*binding*) y frente a RBD para el día 15 tras la primera dosis. Los GMT ELISA frente a S-2P excedieron a los títulos observados en el suero de convalecientes. En cuanto a los anticuerpos neutralizantes, se detectaron respuestas en PsVNA en menos de la mitad de los participantes tras la primera dosis, aunque, tras la segunda, tuvieron respuesta todos los voluntarios. Estas respuestas fueron similares a los valores de la mitad superior de los de la distribución en los sueros de los convalecientes. Por otra parte, en el día 43 todos los individuos tenían capacidad neutralizante capaz de reducir la infectividad del virus salvaje en un 80% o más (PRNT₈₀). La magnitud de estas respuestas, también, fue igual o superior, a las del suero de personas convalecientes.

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

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

Finalizan el artículo con que los hallazgos apoyan proseguir los ensayos con la vacuna mRNA-1273. De las tres dosis analizadas, la de 100 microgramos indujo respuestas

neutralizantes robustas con una polarización Th1, lo que unido a un perfil de seguridad más favorable, hace que se decanten por las dosis de 50 y 100 microgramos para utilizarlas en la fase II, ya en marcha, que cuenta con 600 adultos sanos. Anticipan que evaluarán la dosis de 100 microgramos para la fase III, que comenzará este verano.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

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

Inmunidad preexistente al SARS-CoV-2: Lo que se conoce y lo que se desconoce

24/07/2020

A medida que se van caracterizando las respuestas de células T en la infección por SARS-CoV-2, recientemente se ha reportado un hallazgo sorprendente a este respecto: los linfocitos de entre el 20% y el 50% de donantes de sangre no expuestos previamente al virus manifiestan una reactividad significativa a un *pool* de péptidos antigénicos del virus. Los autores de la revisión, investigadores del *Center for Infectious Diseases* de *La Jolla Institute* y de la *University of California* en *San Diego* llevan a cabo en [Nature Reviews Immunology](#) una revisión de los trabajos publicados sobre esa temática.

Un estudio de *Grifoni* comprobó reactividad en el 50% de muestras de sangre de donantes americanos obtenidas entre 2015 y 2018, mucho antes de que apareciera el SARS-CoV-2. Se detectó reactividad de células T frente a la espícula S en mayor medida que frente a otros epítopes del virus, asociándose esa reactividad mayoritariamente a los T-CD4+, con una contribución menor de los T-CD8+. De modo similar, otro estudio holandés demostró reactividad de células T-CD4+ y T-CD8+ frente a la espícula en uno de cada diez no expuestos y en dos de cada diez frente a antígenos distintos a S.

Un tercer estudio llevado a cabo en Alemania reportó respuestas T positivas frente a la espícula en el 34% de los donantes seronegativos al SARS-CoV-2. El penúltimo estudio proviene de Singapur y también constató respuestas T a las proteínas de la nucleocápside nsp7 o nsp13 en el 50% de sujetos sin historia de contacto con el virus, sin historia de padecimiento de COVID-19 o sin historia de contacto con pacientes con infección o enfermedad. Un último estudio realizado en Inglaterra, también demostró reactividad en no expuestos. En definitiva, cinco estudios de diversas localizaciones geográficas han reportado evidencias de células T preexistentes que reconocen al SARS-CoV-2 en una fracción significativa de la población.

Estos primeros resultados apuntan a la existencia de una reactividad cruzada, pero se desconoce la fuente de esas células T o si, en su caso, son de memoria. Se especula que pueden haberse originado de células T de memoria derivadas de la exposición a los coronavirus de los catarros comunes (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 o HCoV-229E) que circulan con profusión en humanos y son responsables de síntomas respiratorios leves- más del 90% de la población es seropositiva frente al menos tres coronavirus comunes-.

Se preguntan los autores cuáles pueden ser las implicaciones de esos hallazgos, ya que podrían influir en la gravedad de la infección, de manera que los que tienen un alto nivel de

células preexistentes de memoria T-CD4+ pudieran generar una respuesta inmune más rápida e intensa en caso de exposición al SARS-CoV-2. Ello limitaría la intensidad del cuadro clínico - las células foliculares de memoria T-CD4+ *helper* podrían facilitar una respuesta de anticuerpos neutralizantes y los CD4+ y CD8+ de memoria facilitarían la inmunidad antivírica directa en pulmón y nasofaringe inmediatamente después de la exposición-.

Si esta inmunidad preexistente tuviera relación con los coronavirus estacionales, sería importante conocer mejor los patrones de la exposición a los mismos en espacio y tiempo. Asimismo, el tener un patrón cíclico que puede diferir según zonas geográficas podría correlacionarse con la carga de enfermedad grave por SARS-CoV-2. Más aún, hipótesis altamente especulativas relacionadas con la existencia de células T de memoria podrían explicar los cuadros menos graves en la infancia. En cualquier caso, no está plenamente dilucidada la distribución de esas infecciones por edades y el tipo de inmunidad que causan, por lo que se debe tener precaución para evitar generalizaciones o conclusiones en ausencia de datos.

Por otra parte, esa inmunidad preexistente podría influir en los resultados de la vacunación específica, generando respuestas inmunes más rápidas e intensas, especialmente en lo concerniente a los anticuerpos neutralizantes, dependientes de las células T *helper*. Pero, adicionalmente, podrían suponer un factor de confusión, especialmente en la fase I de ensayos clínicos -si los voluntarios con inmunidad preexistente se distribuyeran desigualmente entre los grupos podrían producirse conclusiones erróneas-. Hasta ahora se ha asumido que esa reactividad siempre sería beneficiosa o irrelevante, pero cabe la posibilidad de que sea nociva por mecanismos del tipo del "pecado original antigénico" o de la inmunopatología (*antibody dependent enhancement*).

Los autores concluyen el artículo con la constatación de que existe cierto grado de reactividad inmune preexistente en la

población y, se postula, aunque no demostrado, que podría ser debida a infecciones previas por coronavirus estacionales causantes de los catarros comunes. **Esa reactividad podría tener implicaciones para la gravedad del COVID-19, para la inmunidad comunitaria y para el desarrollo de vacunas.**

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

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

Actitud vacunal en recepción de primera dosis de vacuna antisarampionosa a los diez meses de vida

24/07/2020

Respuesta del Experto a ...

Actitud vacunal en recepción de primera dosis de vacuna antisarampionosa a los diez meses de vida

Pregunta

Adolescente mujer de 12 años de edad inmunizada en Alemania frente a sarampión, rubeola, paroritidis y varicela con la

vacuna Priorix Tetra, ha recibido dos dosis de la citada vacuna. Una primera dosis a los 10 meses de edad y una segunda dosis 9 semanas después. Para asegurar la protección frente a dichas enfermedades, sería conveniente administrar una tercera dosis. Gracias.

Respuesta de José Antonio Navarro (15 de Julio de 2020)

Buen día.

La respuesta, a priori, no es sencilla

De acuerdo con las recomendaciones del Scientific Advisory

Group of Experts de la WHO ⁽¹⁾, una dosis de vacuna antisarampionosa administrada a los menores de nueve meses debe considerarse como una dosis “suplementaria” , por lo que para disponer de una protección óptima se precisan dos dosis adicionales. Aún así, la avidéz de los anticuerpos a los tres años de edad es menor en los que recibieron la primera dosis entre los 9 y 12 meses, respecto de los que la recibieron a los catorce meses ⁽²⁾.

A efectos prácticos y teniendo en cuenta que la segunda dosis la recibió nueve semanas más tarde, lo consideraría como bien vacunada. No obstante, en el caso de aparición de algún caso o brote epidémico de sarampión en su entorno, o viaje a zona de riesgo, valoraría la administración de una tercera dosis.

Respecto a la varicela, suponemos que habrá recibido hasta los doce años un importante número de boosters exógenos que habrán estimulado las células de memoria.

Referencias

¹ Lochlainn L. et al Immunogenicity, effectiveness, and safety of measles vaccination in infants younger than 9 months: a systematic review and meta-analysis. 2019;19:1246-1254

² Brinkman I et al. Early Measles Vaccination During an Outbreak in the Netherlands: Short-Term and Long-Term Decreases in Antibody Responses Among Children Vaccinated Before 12 Months of Age. J Infect Dis 2019;220:594-602