

La Organización Mundial de la Salud y el “Pasaporte Inmunitario”

25/04/2020

A raíz de las noticias surgidas a propósito de la sugerencia por parte de algunos gobiernos de que sus ciudadanos dispongan de un “pasaporte inmunitario” que les permita viajar sin restricciones o volver al trabajo, con la idea de que están protegidos frente a las reinfecciones, la Organización Mundial de la Salud con fecha 24 de abril ha emitido un “Scientific briefing” titulado “Immunity passport” in the context of COVID-19. En este “briefing” la O.M.S. enfatiza que en el momento actual no hay evidencias de que las personas que se han recuperado del COVID-19 y disponen de anticuerpos, estén protegidas frente a una segunda infección.

Tras exponer sucintamente la base de la inmunidad natural y la adaptativa con sus respuestas humorales y celulares, se revisa la evidencia disponible de las respuestas séricas al COVID-19. Esta, muestra que los que se han recuperado de la infección tienen anticuerpos, aunque en algunos las titulaciones de los neutralizantes se encuentran en titulaciones muy bajas, lo que hablaría de que la inmunidad celular también puede ser de capital importancia en la recuperación. Hasta el 24 de abril ningún estudio ha evaluado si la presencia de anticuerpos confiere inmunidad en humanos.

Incide en la necesidad de proseguir con la validación de los tests para determinar su precisión y fiabilidad para evitar los falsos negativos y los falsos positivos. Una errónea categorización puede tener consecuencias muy graves. Adicionalmente, los tests deben distinguir entre las infecciones pasadas causadas por SARS-CoV-2 y las originadas por los otros seis coronavirus conocidos.

Concluye: la O.M.S. apoya los estudios serológicos en curso, al ser de alta importancia para comprender el alcance y los riesgos asociados con la infección, pero en este momento no hay evidencia suficiente acerca de la efectividad de la respuesta humoral en garantizar la precisión de un “pasaporte inmunitario” o de un “certificado de persona libre de riesgo”. Asumir que un test positivo garantiza inmunidad puede conducir a ignorar las recomendaciones de Salud Pública y a aumentar el riesgo de mantener la transmisión del virus.

Este mismo tema ya se abordó en la [web de la Asociación Española de Vacunología](#) con fecha 22 de abril.

- [“Pasaportes de inmunidad” en el contexto de COVID-19](#)
-

Los ensayos clínicos y la infección intencionada de los voluntarios

25/04/2020

En la revista *Science* se publica una cuestión controvertida pero de mucha actualidad en relación de la futura vacuna frente al virus SARS-CoV.19. Según expone, se consolida el apoyo de políticos de los partidos demócratas y republicanos a algunos miembros reguladores de los Estados Unidos para que adopten la estrategia de infectar intencionadamente a los voluntarios que participan en los ensayos clínicos de las vacunas del virus SARS-CoV-2 al objeto de conocer cómo reaccionan y de esa manera poder acelerar su desarrollo. Hasta ahora 35 miembros de la Cámara de Representantes han firmado una [carta argumentativa](#) remitida el 20 de abril a la cúpula de la *Food and Drug Administration* y al *Department of Health and*

Human Services. Arguyen que el enorme coste humano de la epidemia de COVID-19 altera la optimización de los análisis riesgo/beneficio: **“cada semana de retraso en el desarrollo de una vacuna para los siete mil millones de habitantes de la tierra, nos costará miles de vidas”**. Esta estrategia ya se ha llevado a cabo con anterioridad con la gripe y la malaria.

Los legisladores también avalan la idea de ensayar con distintas dosis de vacuna, con carácter simultáneo, en lugar de ir a la tradicional estrategia de “escalado de dosis” en detrimento de la seguridad. Ello implicaría una aceleración de las fases preceptivas de I y II de los ensayos clínicos para cuanto antes pasar a la fase de evaluación de la eficacia, de manera, que si no aflorara ningún problema, se acortarían los 12-18 meses que se precisan para probar que la vacuna es segura y eficaz.

Esta propuesta ha obtenido el entusiasta apoyo del vacunólogo Stanley Plotkin y ha comentado que es urgente que las autoridades como la F.D.A. y la W.H.O. la comiencen a considerar inmediatamente. Al menos en teoría, la provocación (*challenge*) con el virus salvaje se haría en voluntarios en bajo riesgo de complicaciones causadas por el virus, como en personas jóvenes.

La petición ha obtenido críticas, especialmente las relacionadas con la dosis óptima de la provocación y con la ausencia de un tratamiento efectivo, máxime teniendo en cuenta que una de las compañías candidatas a disponer de una vacuna, Sinovac, ha comentado que espera haber completado las dos primeras fases de los ensayos para finales de junio. Inmediatamente después buscaría la aprobación por la autoridad regulatoria, al menos para su uso, bajo procedimiento de emergencia, en personas de alto riesgo.

En esta misma línea argumental, en la revista *The Journal of Infectious Diseases*, se pronuncian investigadores de la *Rutgers University*, de la *London School of Hygiene and*

Tropical Medicine y de la *Harvard T. H. Chan School of Public Health*. Exponen todos los pasos que deberían cumplirse de modo que, tras las dos primeras fases, se pasaría a un *challenge* con virus salvajes con no más de cien voluntarios. Si es esta fase se demostrara que la vacuna es eficaz ya se pasaría a un estudio aleatorio y controlado con placebo con al menos 3000 voluntarios para ampliar la fase II de monitorización de la seguridad y poder pasar a la fase de aprobación por el regulatorio.

Contemplan la minimización de riesgos de cinco maneras: a) se reclutarían jóvenes sanos con bajo riesgo de gravedad tras infección por SARS-CoV-2, b) la vacuna podría proteger al menos a alguno de los vacunados, c) en ausencia de vacunación se infectaría una gran parte de la población, d) se reclutaría a personas con especial riesgo de adquirir la enfermedad, y e) los voluntarios gozarán de los mejores cuidados en caso de necesitarlos.

A este respecto una noticia publicada en *Nature* fechada el 22 de abril habla acerca de una iniciativa denominada [1DaySooner](#) ya ha reclutado a cerca de 1500 voluntarios en los Estados Unidos para ser candidatos a infectarse con el virus tras recibir la vacuna para comprobar la eficacia de la misma.

En relación a la situación actual en cuanto a al diagnóstico, tratamiento, el desarrollo de vacunas COVID-19 y la estrategia de comunicación pandémica en los Estados Unidos y en otras partes del mundo, el próximo sábado 25 de abril entre las 20 y 21.30 horas, hora española, se va a celebrar una [sesión on line](#) patrocinada por la prestigiosa *National Academy of Sciences* de los Estados Unidos en la que intervendrán entre otros, el Dr. Anthony Fauci y **Richard J. Hatchett, director del NIAID y CEO de la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)**, respectivamente. La inscripción es gratuita.

- Estados Unidos debería permitir que los voluntarios se

infecten con coronavirus para probar vacunas, argumentan los legisladores

- [Cientos de personas se ofrecen voluntariamente para infectarse con coronavirus](#)
-

Perspectiva de la vacuna de ARN Mensajero (mARN-1273) de Moderna

25/04/2020

El laboratorio norteamericano Moderna fue el primero en iniciar la fase I de los ensayos clínicos de una **vacuna frente al virus SARS-CoV-2** en humanos y ahora, según publica *Fierce Biotech*, la agencia *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) se ha comprometido con aportar 483 millones de euros para ayudar económicamente en las siguientes de los ensayos y a iniciar la fabricación masiva de la vacuna. La vacuna se está ensayando en voluntarios sanos en tres concentraciones diferentes de antígeno y desde que comenzó la fase I el pasado mes de marzo ya han enrolado a 45 adultos de 18 a 55 años y ahora comenzará con el reclutamiento de pacientes de 51 a 70 y con posterioridad a los mayores de esa edad.

Si todo se desarrolla como está previsto, la fase II podría comenzar en este segundo trimestre para pasar a la fase III, como pronto, en el otoño de 2020. Entretanto, y para acelerar la disponibilidad de la vacuna, la compañía ha contratado a encargados de producción, ingenieros y responsables clínicos y de regulatorio. Esa previsión habla de disponer de millones de dosis mensuales para finales de este año y de decenas de

millones para 2021, siempre que los datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia sean favorables. Hay que tener en cuenta que no hay ninguna vacuna de mRNA en el mercado y por tanto se desconoce la hoja de ruta. Ello no obstaría para que algunas personas de alto riesgo como sanitarios pudieran recibir la vacuna este otoño mediante un procedimiento de emergencia. El ensayo clínico se llevará a cabo en el *Kaiser Permanente Washington Health Research Institute* de Seattle y en la Universidad de Emory en Atlanta.

En estas vacunas el mRNA procede de una plantilla de ADN que se transcribe *in vitro* en un sistema libre de células para posteriormente transinfectar a una célula dendrítica mediante endocitosis. El mRNA sale al citoplasma y en los ribosomas tiene lugar la expresión rápida y transitoria de los genes que codifican los antígenos proteicos que formarán parte de la vacuna. Esas proteínas pueden salir de la célula o ser degradadas en el citoplasma por las proteosomas para ser transportadas al retículo endoplásmico donde se unen a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-1). Esta unión complejos CMH-1+epítopes antigénicos se presentan en la superficie de la célula para dar lugar a respuestas inmunes celulares antígeno- específicas de CD8⁺. Con estas vacunas no se corre el riesgo de integración genómica al desarrollarse todo el proceso en el citoplasma y no en el núcleo. Adicionalmente, al producirse en ambiente libre de células se evita la probabilidad de contaminación con componentes bacterianos.

- Moderna pretende comenzar un estudio de fase 2 de su vacuna COVID-19 en el segundo trimestre, con un estudio de fase 3 que podría comenzar “tan pronto como el otoño de 2020”.
- [Oportunidades y desafíos en la entrega de vacunas basadas en ARNm](#)

¿Cambiarán todo los test séricos? El “pasaporte” inmunitario

25/04/2020

En la revista *Nature* aparece un interesante artículo acerca del papel de la [serología en estos momentos de epidemia de COVID-19](#) y si 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 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 preprint, 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 de 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.

Perspectivas de la vacuna del Oxford Vaccine Group frente a SARS-CoV-2

25/04/2020

En un reciente [evento organizado por Science Media Centre del que se hizo eco Medscape Infectious Disease](#) se plantearon una serie de cuestiones a los líderes del *Jenner Institute* y del *Oxford Vaccine Group*, representados por los doctores Sarah Gilbert, Andrew Pollard, Adrian Hill, Catherine Green y Teresa Lambe, relativas a la **vacuna** que están desarrollando conjuntamente frente a la enfermedad por Covid-19.

A la pregunta de cómo afectaría el confinamiento a los ensayos clínicos, el Dr Pollard, investigador jefe del proyecto, piensa que en los dos próximos meses todavía habrá cierta

transmisión del virus en el Reino Unido, pero en caso de que no fuera así, llevaría más tiempo demostrar que la vacuna funciona. Durante este periodo se podríaN seleccionar como candidatos a participar en el ensayo clínico a aquellos con mayores posibilidades de infectarse, como por ejemplo los sanitarios, o elegir países que pueden verse muy golpeados por la pandemia como los africanos.

Aunque históricamente se han infectado intencionadamente a los participantes de algunos ensayos clínicos, el doctor Pollard solo se lo plantearía como último recurso y siempre que se dispusiera de un tratamiento efectivo para el caso de que la dosis del *challenge* fuera muy elevada, pero también reconoce que acortaría sensiblemente la duración de los ensayos.

Tanto el Dr. Pollard como la Dra. Gilbert piensan que quizás la vacuna puede comportarse peor en unos grupos que en otros, particularmente en los de setenta o más años, lo que podría contrarrestarse con un esquema de dosis adicionales para mejorar la respuesta inmune.

Otra interesante pregunta se refería a los riesgos de la inversión en el caso de que las dosis previstas no estén disponibles para el próximo septiembre. El Dr. Hill se muestra convencido de que la vacuna va a funcionar y que tiene el programa más ambicioso de producción. Piensa que el vector utilizado, adenovirus de chimpancé, es un mejor candidato por varios motivos pero especialmente por la eficiencia en su fabricación, lo que consigue obtener grandes cantidades de vacuna a un coste inferior al de las otras que ya están en fase I. Al hilo de esta pregunta no creen que para algunas poblaciones sea necesaria una segunda dosis.

La vacuna se fabricará en el Reino Unido, lo que no implica que sea para uso exclusivo de los ciudadanos de ese país ya que la idea es la de utilizarla donde más se necesite. Actualmente sería en Europa o en América, pero en unos pocos meses todo puede cambiar tal como ocurrió en China, y

trasladarse el epicentro de la pandemia al continente africano.

Otro interrogante planteado fue si todas las personas del mundo tendrían la misma probabilidad de disponer de la vacuna simultáneamente. A ese respecto el Dr. Hill se remitió a unos de los patrocinadores del programa de vacunación, la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovation* que se encuentra trabajando en la priorización de la población diana con cualquiera de las vacunas que se muestren seguras y efectivas.

En relación a cómo tienen previsto estudiar la respuesta inmune postvacunal, parece claro que están interesados en las respuestas humorales y celulares, según la Dra. Lambe. A la vista del comportamiento de la vacuna prototipo frente al MERS, la inmunidad celular es potencialmente muy importante en la protección frente a los coronavirus. De hecho, la plataforma de vector de adenovirus es segura e ideal para desencadenar respuestas tanto humorales como celulares.

El Dr. Hill comentó que en el mejor escenario se podría disponer de cientos de millones de dosis de vacuna para la próxima Navidad y la Dra. Gilbert apoyó esa opinión y en relación a otras vacunas en fase I, comentó que las de mRNA son fáciles de producir, pero se desconoce si son buenas a la hora de inducir respuestas inmunes en humanos, al existir muy pocos datos a ese respecto.

La misma doctora se mostró optimista en cuanto a que la efectividad de la vacuna pudiera verse comprometida por mutaciones del virus SARS-CoV-2, ya que como en el caso de la vacuna del MERS, que también utiliza la proteína espicular de superficie, el suero de voluntarios vacunados disponía de anticuerpos que neutralizaban los virus aislados en distintos años, en diferentes partes del mundo, y tanto en humanos como en camellos. En otras palabras, el suero neutralizaba a los virus MERS más divergentes.

Para finalizar, y a la pregunta de cuándo la vacuna podría estar disponible para uso poblacional masivo, el doctor Hill piensa que una vez demostrada la eficacia de la vacuna, las agencias regulatorias podrían poner en marcha un procedimiento de emergencia que permitiera su uso antes de la probación definitiva, tal como se hizo con la vacuna frente al virus Ébola en los países de África Occidental.

Infecciones por coronavirus e inmunidad humoral

25/04/2020

Debido a la importancia que sobre la transmisión y gravedad de la **enfermedad por SARS-CoV-2** tiene la presencia o ausencia de inmunidad protectora, los autores, que pertenecen a las Universidades de Florida, California, Pittsburgh y Cambridge y a la *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*, llevan a cabo una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura científica hasta el 20 de marzo, respecto de la inmunidad humoral a los coronavirus, que incluye al SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV y a los coronavirus endémicos humanos (HCoVs), HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-OC43 y HCoV-NL63. Los resultados de la misma aparecen en una [publicación preprint](#) y no revisada por pares.

Tras revisar 1281 *abstracts*, identificaron en 322 manuscritos cinco áreas de interés: a) cinética de anticuerpos post

padecimiento, b) correlatos de protección, c) inmunopatogénesis, d) diversidad antigénica y reactividad cruzada, y e) seroprevalencia poblacional.

En relación a la cinética de anticuerpos tras las infecciones por coronavirus la mayoría de los artículos revisados coinciden en que aparecen a partir de la segunda o tercera semana tras el comienzo de la sintomatología. Concretamente, en los casos sintomáticos de SARS-CoV-2, la IgM se detecta a partir del 7-12 día con pico en el día 28, la IgG hacia el 10-14 día con pico en el 49 y a los 11 días se detectan los anticuerpos neutralizantes. Todos los pacientes, independientemente de la gravedad clínica, desarrollan cantidades detectables de anticuerpos aunque los títulos de los neutralizantes podrían ser superiores en las infecciones más graves. En general y para los coronavirus de los que se tiene experiencia los anticuerpos permanecen detectables alrededor de un año desde el inicio de síntomas aunque algunos autores han encontrado una duración de hasta tres años.

Para conocer los títulos de anticuerpos que se correlacionan con la protección clínica hace falta disponer de la caracterización de las respuestas inmunes previas a la exposición conocida al patógeno. Este dato solo se conoce para los HCoV y quizás la protección que confieren podría estar en función del volumen del inóculo experimental al que fueron sometidos los voluntarios. Para estos coronavirus un *challenge* a los 8 a 12 meses tras la primoinfección no produjo sintomatología respiratoria aunque excretaron virus durante dos días frente a los 5.6 días en los que lo estuvieron tras la primoinfección. Esta protección se correlaciona con las respuestas inmunes séricas de IgG, IgA y de anticuerpos neutralizantes y con la IgA mucosa.

En cuanto a la reactividad cruzada entre coronavirus, todo dependerá de la similitud antigénica de las proteínas estructurales entre las diversas familias y muy especialmente de la proteína espicular (S) y de la nucleocápside (N). La

homología para estas dos proteínas entre el SARS-CoV-1 y otros betacoronavirus es del 33%-47% y del 29%, respectivamente, mientras que es menor, 25%-29% y 23%-25%, respectivamente, con los alfacoronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63). La homología es mayor entre el SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, llegando al 90% para la nucleocápside y al 76% para la proteína S. Ahora bien, la infección con los coronavirus endémicos humanos HCoV-229E y HCoV-OC43, responsables de catarros invernales, no genera anticuerpos frente al SARS-CoV-1 y el MERS-Co-V, aunque no es así a la inversa: los pacientes con SARS-CoV-1 experimentaron un incremento del título de anticuerpos de hasta cuatro veces en el suero agudo/convaleciente frente a HCoV-229E, HCoV-OC43 y HCoV-NL63. En síntesis, existe reactividad cruzada intra alfacoronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63) y entre algunos betacoronavirus, pero no entre las subfamilias alfa y beta.

Un tema recurrente en lo referente a la respuesta inmune a los coronavirus es la de la inmunopatología o *Antibody Dependent Enhancement (ADE)*. En cuanto a esta anómala reacción, algunos autores postulan que los anticuerpos preexistentes debidos a infecciones previas por coronavirus endémicos podrían facilitar la entrada del virus a las células causando cuadros clínicos graves. Otros piensan que los anticuerpos aparecidos tras una seroconversión precoz en una infección por SARS-CoV-1 podrían causar este fenómeno "intraepisodio", con la aparición de un segundo cuadro clínico más grave coincidiendo con la seroconversión de la IgG. Ello podría sugerir que esa "recaída clínica" estaría causada más por la propia respuesta inmune que a una replicación vírica incontrolada. Hasta la fecha no se dispone de una potente evidencia causal, si es que existe, de cómo la presencia de anticuerpos podría influir en la gravedad del cuadro clínico.

En último lugar abordan la seroincidencia de las infecciones por coronavirus endémicos y, tras la revisión, concluyen que no hay una clara tendencia con la edad, pues aunque la edad media de la primera infección con cualquier cepa es de 4.8

años hay infecciones incidentes en poblaciones de personas mayores.

Concluyen la revisión con las implicaciones para responder a la pandemia por SARS-CoV-2 y destacan la necesidad de disponer de pruebas serológicas de alta sensibilidad para el cribado, y con la suficiente especificidad para poder excluir a los individuos de intervenciones innecesarias. Esta alta especificidad, junto al conocimiento de los correlatos séricos de protección, sería imprescindible si se decidiera la implantación del “pasaporte inmunitario”. Especialmente importante sería disponer de datos de la cinética de anticuerpos en las infecciones subclínicas, por la posibilidad de que su respuesta inmune fuera poco potente teniendo presente que la presencia de anticuerpos no necesariamente implica inmunidad protectora.

Por último y respecto a las cuestiones clave relativas a la dinámica a largo plazo del SARS-CoV-2, subrayan la importancia de conocer a fondo la relación entre el virus y la duración y el tipo de inmunidad que genera y las interacciones con otros coronavirus.

Acabar con el caos uniendo fuerzas

25/04/2020

Con el objetivo de acabar con la duplicación de esfuerzos tendentes a conseguir tratamientos efectivos y **vacunas seguras** y efectivas frente al **SARS-CoV-2** y para poner orden frente al actual caos, los *National Institutes of Health* (NIH) de los Estados Unidos y las grandes compañías farmacéuticas han anunciado un plan para establecer etapas en la realización de

ensayos clínicos de fármacos y de vacunas en el que se decida conjuntamente cuales suponen que constituyen la más alta prioridad para probar y desarrollar.

La asociación público-privada, según lo recoge la revista *Science*, incluye a los NIH y otras agencias gubernamentales, a 16 compañías farmacéuticas y a la organización sin ánimo de lucro *Foundation for the National Institutes of Health*. Los encuentros entre las partes comenzaron a mediados de marzo y acordaron como meta el desarrollar una “estrategia internacional” para la investigación sobre COVID-19, aunque en primera instancia podría calificarse primariamente como un esfuerzo centrado en los Estados Unidos. La iniciativa lleva por nombre “*Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines, (ACTIV)*” y propone hacer un uso eficiente de los fondos del NIH y de sus agencias asociadas mediante un trabajo de sinergia con las Compañías para evaluar los datos producidos por los primeros candidatos para de esa manera seleccionar aquellos que sean los más prometedores. De esa manera se evitaría la promoción de ciertos tratamientos potenciales que algunos investigadores han promocionado como efectivos en base a ensayos pobremente diseñados. Se trata, en definitiva, de disponer de los mejores estándares de investigación.

Según el Acuerdo, las diez iniciativas mejor valoradas tendrían la prioridad para la asignación de los 1.800 millones de dólares que el Congreso de los Estados Unidos ha destinado a la investigación de COVID-19 como parte de la recuperación postpandémica. Una vez que el ACTIV comience a coordinar los ensayos clínicos sería más fácil iniciarlos, finalizarlos o rediseñarlos focalizándose en los más prometedores. De momento, no se han abordado las cuestiones relativas a la titularidad de la propiedad intelectual y el precio de cualquier nuevo tratamiento desarrollado al amparo de esta colaboración público-privada.

Este “partenariado” se ha extendido a otros países como el

Reino Unido por medio del proyecto RECOVERY liderado por la Universidad de Oxford por el que se están ensayando diversos fármacos en cerca de 100 pacientes de 132 hospitales del *National Health Service*. Se prevé colaboración entre los dos países mediante la inclusión de representantes para eliminar la posibilidad de evitar duplicaciones.

En el proyecto ACTIV no está representada la OMS que tiene en SOLIDARITY su propio proyecto. Su responsable científica comentó a *Science* que en lo que respecta a las vacunas, la OMS está mejor posicionada para coordinar sobre el terreno con su grupo de expertos recién constituido. Ello no obsta para que exista una coordinación entre NIH y OMS, especialmente para asegurar una participación equitativa en la realización de los ensayos clínicos.

Proyectando la dinámica de transmisión del SARS-CoV-2 durante el período pospandémico

25/04/2020

En su apartado de "*Perspectives*" en la revista *The Lancet* y en su edición de 18 de abril se publica una entrevista con la viróloga de la Universidad de Oxford y del *Jenner Institute*, Sarah Gilbert, que es la responsable del desarrollo de la **vacuna frente al COVID-19** que vehiculiza la espícula S del virus producida por técnicas de ADN recombinante en un vector de adenovirus no replicante.

En la entrevista, la investigadora enfatiza en que la idea de que la vacuna prototipo en la que trabaja es que desencadene una respuesta mayoritariamente celular de linfocitos T en lugar de confiar exclusivamente en las respuestas humorales, de manera similar a lo que ya han conseguido con los prototipos frente al virus Zika y al M.E.R.S. Piensa que estas plataformas resultarán muy útiles para el desarrollo de la vacuna frente al SARS-CoV-2. En el cronograma tiene previsto haber vacunado a quinientos voluntarios para mediados de mayo y según los resultados ampliar la muestra a los de 55 a 70 años o más. En el mejor escenario que vislumbra es comenzar con evaluar los datos de eficacia para el otoño de 2020 y simultáneamente comenzar con la producción de la vacuna a gran escala.

En el contexto de compartir conocimientos en paralelo a los esfuerzos en conseguir una vacuna, es esencial que todos los prototipos de vacunas midan de la misma manera las respuestas inmunes postvacunales para garantizar la comparabilidad y la generalización de los hallazgos. Se muestra convencida en que se verá un espíritu de colaboración y cooperación nunca visto y auspiciado por la O.M.S.

Esta o cualquier otra vacuna que llegue a comercializarse y a distribuirse a escala mundial reducirá la duración e intensidad del distanciamiento social necesario para mantener el control de la epidemia de COVID-19 ya que ayudaría a acelerar el “acúmulo” de inmunidad en la población y a evitar la sobrecarga de los cuidados críticos.

Según investigadores de la *Harvard T.H. Chan School of Public Health* de Boston, entre los que se encuentra Marc Lipstich, si se hubieran producido muchas infecciones asintomáticas, la vacunación masiva ayudaría a alcanzar con mayor prontitud el umbral de la inmunidad comunitaria, tal como se recoge en un artículo de 14 de abril publicado en la revista *Science*. Los firmantes del trabajo identifican los factores determinantes de la dinámica del COVID-19 que los desglosan en víricos,

ambientales e inmunológicos que, combinados con los factores sociales, les pueden permitir elaborar modelos matemáticos que predigan escenarios potenciales para la transmisión del virus en los periodos pandémicos y post-pandémicos. Adicionalmente, podrían identificar los datos clave para conocer cuál o cuáles de los escenarios son los más plausibles.

En cuanto a los factores inmunológicos los autores desarrollan varios supuestos sobre los posibles escenarios de transmisión del virus en función de la duración de la inmunidad conferida por el padecimiento del COVID-19 y la potencial inmunidad cruzada con otros betacoronavirus humanos, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1.

Concluyen que la incidencia de la enfermedad para los próximos cinco años, tras el actual brote, dependerá si va a “estacionalizarse” y ello dependerá primariamente de la duración de la inmunidad tras la infección.

Declaración de la Global Polio Eradication Initiative de la Organización Mundial de la Salud respecto del uso de la vacuna oral frente a la

poliomielitis en la prevención del COVID-19

25/04/2020

Se dispone desde hace años de “señales” experimentales procedentes de varios estudios que abordan los efectos inespecíficos de la vacuna oral frente a la poliomielitis sobre el sistema inmune, aunque no se han llegado a caracterizar con precisión por lo que se desconoce su relevancia clínica. Como previamente se ha comentado en otras noticias de esta Sección estos efectos no se limitan a la vacuna antipoliomielítica, sino que se comparten con otras vacunas atenuadas, no inactivadas, como la BCG. Se desconoce el mecanismo exacto de esos efectos aunque los ensayos clínicos con esas vacunas podían comenzar ya al estar comercializadas y disponer de un excelente perfil de seguridad. De hecho, ya se encuentran en marcha varios ensayos clínicos *ad hoc*.

Hasta la fecha no se dispone de evidencias de que la vacuna oral frente a la poliomielitis proteja a la población frente al COVID-19 aunque se está planificando un ensayo clínico en los Estados Unidos para abordar esta cuestión. Entretanto no se disponga de evidencias sólidas, la Organización Mundial de la Salud no recomienda el uso de esa vacuna para prevenir el COVID-19 y la sigue recomendando como parte esencial de los servicios de vacunación, para evitar la poliomielitis como parte de los esfuerzos de la erradicación.

- [El uso de la vacuna oral contra la polio \(OPV\) para prevenir el SARS-CoV2](#)

En la línea del uso de vacunas comercializadas para evitar el COVID-19, ya en esta sección se ha tratado el asunto de la BCG. Ahora la Organización Mundial de la Salud comunica que esa vacuna evita las formas graves de tuberculosis en la

infancia y que el desvío de las dosis habilitadas en puestos de vacunación para ese fin podría resultar en que los neonatos no puedan vacunarse lo que incrementaría los casos de enfermedad y los fallecimientos por tuberculosis.

En ausencia de evidencias, la OMS no recomienda la vacuna BCG en la prevención del COVID-19 y sigue recomendando su uso en países o áreas de alta incidencia de esa enfermedad.

- [La OMS no recomienda la vacuna BCG en la prevención del COVID-19](#)
-

La inmunidad tras el padecimiento del COVID-19 y su utilidad para una futura vacuna protectora

25/04/2020

En una entrevista realizada al Dr. Marc Lipstich por *The New York Times* y reproducida en *Nature Briefing* se le plantea la pregunta: ¿Quién es inmune al coronavirus?

El Dr. Lipstich es uno de los más reconocidos epidemiólogos en enfermedades infecciosas y desarrolla su actividad profesional en el *Department of Epidemiology and Immunology and Infectious Diseases at Harvard T.H Chan School of Public Health*.

Se parte de la premisa que dice que la presencia de anticuerpos indica que una persona ha estado expuesta al virus, ¿pero necesariamente significa que esa persona es inmune a la reinfección? Hasta ahora lo poco que se conoce procede en gran parte de los coronavirus que cada año provocan

infecciones respiratorias generalmente banales. Tras estas infecciones en humanos se ha comprobado que tras un *challenge* con un virus similar, un año más tarde, estaban plenamente protegidos, mientras que la protección era parcial en un *challenge* con un virus ligeramente distinto. También hay experiencias con el SARS-CoV-1 y con el MERS. En la primero se detectaron anticuerpos neutralizantes a los dos años de la infección y tres en el caso del segundo patógeno, pero la cinética de los mismos mostró una clara disminución a lo largo del seguimiento. Conviene tener presente que en ambas patologías no se han llevado a cabo *challenges* con virus salvajes para correlacionar protección vs anticuerpos.

En lo concerniente a los SARS-CoV-2 solo se dispone, hasta la fecha, de los datos de [una publicación preprint y no revisada por pares \(Bao L et al. medRxiv\)](#) en la que se observó que los monos rhesus infectados y curados no recayeron tras un *challenge* con virus salvaje, lo que a juicio de los autores supondría cierto nivel de inmunidad protectora. La pregunta que se hace los autores es si esa experiencia es aplicable al humano, o en otras palabras, ¿los infectados por SARS-CoV-2 estarán protegidos frente a reinfecciones?, ¿hasta cuándo?

A ese interrogante se añadiría el que según [otra publicación preprint \(Wu F et al. medRxiv\)](#), el 70% de los infectados generan una respuesta potente de anticuerpos, pero en el 25% la respuesta es baja y en alrededor del 5% no se detectan anticuerpos. Las preguntas que surgen serían: la enfermedad leve ¿proporciona plena protección?, ¿conocemos la respuesta inmune de los casos asintomáticos? y, en definitiva: ¿la gravedad del cuadro clínico predice si una persona será inmune frente a la reinfección? o ¿solo frente a la enfermedad grave?, ¿hasta cuándo? Surgen otras al hilo de estas cuestiones: ¿hay posibilidad de reinfecciones?, ¿serán igual de contagiosas como las primoinfecciones?

La entrevista finaliza con un tema recurrente en algunas enfermedades causadas por flavivirus. ¿Cabría la posibilidad de

que la inmunidad al SARS-CoV-2, natural o adquirida, pueda exacerbar la infección/reinfección en lugar de evitarla o mitigarla?, o lo que es lo mismo: ¿los vacunados podrían experimentar un fenómeno de *Antibody Dependent Enhancement* al exponerse al virus salvaje?

El autor concluye con su deseo de disponer con urgencia de más ciencia sobre este nuevo virus, lo que haría que todo lo expuesto quedara obsoleto en un corto plazo de tiempo.

- [¿Quién es inmune al coronavirus?](#)