

Correlación entre las pruebas de anticuerpo contra el SARS-COV-2 en el suero con la respuesta inmune de las vacunas contra el COVID-19

AA Dra. Theresa Ochoa Woodell¹

Muchas gracias, Dr. Lanata, por la invitación. Efectivamente este es un tema de mucha relevancia y de controversia en la actualidad. Brevemente voy a revisarlo. La charla es “Correlación entre las pruebas de anticuerpo contra el SARS-CoV2 en el suero con la respuesta inmune de las vacunas contra el COVID-19.” Normalmente yo tengo una lista sobre cuáles son los retos generales en la vacunación contra el Covid. Muchos de estos puntos han sido cubiertos en la charla inicial: los temas de intercambiabilidad, los refuerzos con vacunas diferentes, el efecto del retraso en la segunda dosis, la duración de la protección, la protección contra variante, la protección contra infección asintomática, si es que las vacunas mRNA mensajero tendrían un efecto terapéutico, las vacunas contra niños, gestantes, poblaciones especiales; asimismo, las vacunas simultáneas con otras vacunas, como es el caso de influenza y otras. Y a esta lista de los grandes retos de la vacunación, debo confesar que hoy debemos agregar la respuesta de anticuerpos frente a la vacuna del Covid.

Entonces, en términos sencillos, me han pedido para el día de hoy contestar a esta pregunta: ¿Debemos tomarnos anticuerpos para medir nuestra respuesta frente a la vacuna contra el Covid? Y espero al final de esta breve presentación, convencerles a todos ustedes de que no hay necesidad de realizar una prueba serológica para saber si uno generó adecuada inmunidad post vacunación. Y es más, los resultados pueden ser muy difíciles de interpretar y pueden también ser un tanto engañosos.

En esta breve presentación voy a hablar un poco, recordarles a todos ustedes, sobre los diferentes anticuerpos y los métodos que tenemos disponibles para medirlos. Voy a hablar sobre algunas pruebas comerciales que actualmente están vigentes para poder diferenciar la infección previa versus vacunación, pero quizá lo más importante es resaltar cómo se da la respuesta inmune frente a la vacunación y qué cosa tenemos actualmente como correlato de protección frente a la vacunación.

¹ Médico pediatra infectóloga, profesora asociada de pediatría de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, profesora asociada de epidemiología de la Universidad de Texas en Houston, directora del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Académica Asociada de la ANM

Con respecto a los anticuerpos, todos nosotros sabemos que hay anticuerpos IgM, IgG, IgA, contra diferentes proteínas del virus. Pero los dos más importantes, anticuerpos contra la espiga o *spike*, que resumimos como 'S' y anticuerpos contra la nucleocápside que es la 'N'. Ya se sabe que podemos nosotros de alguna forma poder diferenciar una infección previa frente a una respuesta a la vacunación en algunos casos. Por ejemplo, si nosotros nos hemos vacunado con una vacuna de mRNA mensajero que solamente codifica la proteína 'S', nosotros en teoría podríamos ir o pedir al laboratorio un anticuerpo contra nucleocápside. Si este sale positivo, por ejemplo, podría representar una infección previa o una infección natural, dado que nuestro organismo no estaría detectando anticuerpo contra la espiga. Entonces, en teoría uno podría hacer estas mediciones. Sin embargo, debemos recordar que los anticuerpos, las pruebas para detectar anticuerpos tienen diferentes grados de sensibilidad y especificidad. Esta medición Cochrane salió el año pasado. Recordemos que la sensibilidad para detectar los anticuerpos varía, no solamente por el método que se usa sino también por el tiempo en el que se determinan estos anticuerpos post infección. En este caso estaríamos pensando post vacunación si fuera lo mismo. Entonces, en el mejor de los casos 3 semanas después, estaríamos teniendo una sensibilidad que en promedio estaría en el orden de 96%, aunque varía su intervalo de confianza de 95% hasta entre 90% y 98%. Por otro lado, la especificidad de estas pruebas para medir anticuerpos es bastante buena con un promedio de 98%.

Además, sabemos que todas las pruebas no son iguales. De la revisión del British Medical Journal, también del año pasado, sabemos que tanto la sensibilidad como la especificidad van a variar dependiendo de si estamos usando un Elisa, si estamos usando una prueba de inmuno-ensayo, del lateral flow que es la prueba comercial rápida que hemos estado usando o una prueba de quimioluminiscencia. Entonces, la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas comerciales típicas van a variar, además de resaltar el hecho que tenemos que saber si esta prueba está midiendo anticuerpos contra 'N' o contra 'S'.

Por otro lado, me gustaría resaltar que lo más importante en la respuesta inmunológica es justamente la respuesta que tenemos contra la proteína *spike*, la de la espiga, que tiene 3 segmentos importantes: la S1,

S2 y la RBD que es el *Receptor Binding Domain*, que es esta zona que está acá, justamente el dominio de unión al receptor. Esta zona es el blanco de muchos estudios de las pruebas que se usan para monitorizar la inmunidad natural y también en teoría puede usarse para monitorizar la respuesta frente a la vacunación. Sin embargo, hay que recordar que esos epítomos podrían no ser necesariamente los mismos frente a una infección natural versus una infección frente a una proteína producida, por ejemplo, por mRNA mensajero o frente a un virus inactivado.

Por otro lado, también quiero recordarles a todos que, cuando evaluamos la respuesta frente a los virus, y también a las bacterias, en realidad son sumamente importantes los anticuerpos neutralizantes; pero debemos recordar que estos anticuerpos neutralizantes son métodos funcionales, es decir, que se realizan en laboratorios con altos niveles de bioseguridad porque lo que se hace es ver efectivamente el título de ese anticuerpo que va a poder neutralizar, eliminar o matar al virus vivo y, por lo tanto, esto se hace en cultivos celulares. Por lo tanto, la determinación de anticuerpos neutralizantes es un método que se realiza en laboratorios de investigación. Sin embargo, también debemos reconocer que hoy en día existen métodos comerciales para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes en esa región específica que es la RBD. Hay diferentes plataformas: la de Roche, la de Abbot, la de Diazyme, anticuerpos totales del antígeno RBD. Estos métodos, en varias publicaciones -y me he quedado sorprendida por la cantidad de publicaciones que hay al respecto- sí permiten diferenciar entre la respuesta inmunológica medida por anticuerpos de una infección natural versus la respuesta a la vacunación. Un ejemplo de esta publicación es una reciente que está en el Journal Clinical Microbiology. Ustedes pueden revisar acá el resumen. Básicamente, midiendo estos títulos específicos de IgG contra la proteína, específicamente contra el *Spike*, las proteínas neutralizantes pueden -de alguna forma que ellos establecen como certera- diferenciar la infección natural versus la respuesta a la vacuna. Entonces, si es que los métodos comerciales nos pueden ayudar a diferenciar la infección natural versus la infección o el título de anticuerpo post vacunación, ¿por qué es que en mi discurso inicial digo que les quiero conversar que esto no es necesario? Tal como lo establece la CDC, realmente hoy en día no está recomendado evaluar la respuesta de la inmunidad

SARS-CoV2 posterior a la vacuna porque a la fecha no se ha establecido la utilidad clínica de la evaluación post vacuna. Es decir, se pueden hacer las mediciones, pero no se sabe en realidad si estos títulos de anticuerpos nos van a poder dar una evaluación positiva o negativa post vacunación.

Por otro lado, como lo hemos mencionado, los diferentes métodos comerciales tienen diferente sensibilidad, especificidad; además, es bien importante no olvidar los diferentes valores predictivos positivos y negativos. Estas pruebas de anticuerpo no están autorizadas para evaluar la respuesta inmune en personas vacunadas. ¿Y por qué resalto que esto es tan importante? Porque estas pruebas serológicas -lo sabemos todos nosotros- no evalúan la respuesta inmune celular, la cual -como ya lo ha mencionado el Dr. Lanata en la charla inicial- es fundamental para la respuesta frente a la vacunación y, por supuesto, las pruebas comerciales que nosotros tenemos no van a poder evaluar esta respuesta inmune celular.

La misma página de CDC establece claramente que, si alguien se realiza una prueba de anticuerpos post vacuna, realmente no está recomendado el aplicarse dosis adicionales, ya sea de la misma vacuna o de otra vacuna, basadas en esos títulos de anticuerpos. Y esta es la respuesta a todas las personas que cada vez nos llaman todos los días en relación a sus títulos de anticuerpos que se miden en las pruebas comerciales, específicamente en Estados Unidos, porque ellos están usando Moderna y Pfizer, aunque ahora están usando también la de Johnson & Johnson que es un vector viral. Ellos establecen claramente que, si uno se hace mediciones de anticuerpos habiéndose vacunado con estas vacunas, independientemente de los resultados se debe completar la serie de vacunación, es decir, ya salgan los anticuerpos altos o tipo de anticuerpos bajos. ¿Qué cosa hay en la literatura sobre cómo realmente se define la eficacia de una vacuna Covid? Obviamente todos queremos a través de una vacuna prevenir la infección, prevenir que desarrollemos síntomas, prevenir que desarrollemos hospitalización, hospitalización en cuidados intensivos, muerte y, por supuesto, queremos prevenir la transmisión.

Entonces, en este artículo de *Lancet Infection Disease* (muy bonito y que les recomiendo revisen) se establecen estas consideraciones clave para evaluar

la respuesta serológica frente a la vacuna. Ya hemos dicho que no hay una prueba buena en cuanto a la serología, que la sensibilidad y la especificidad varía, que los métodos no necesariamente van a poder diferenciar una vacuna y una infección natural, aunque ya he visto que hay artículos que esto lo demuestran. La respuesta de anticuerpos varía muchísimo de persona a persona, como también varía en el tiempo. Pero lo más importante que me gustaría resaltar de esta revisión es este último punto. Ya hay evidencia de que personas que son cero negativas, es decir, que no han tenido anticuerpos contra el SARS-CoV2, sí han tenido una buena respuesta inmunológica mediada por las células 'T' de memoria contra la infección del SARS-CoV2. Esto quiere decir en términos sencillos que yo puedo hacer un método muy bueno de detección de anticuerpos. Si sale negativo, no quiere decir que no tenga anticuerpos que luego van a estar mediados a través de estas células 'T' de memoria para en el futuro poder inducir una respuesta adecuada de anticuerpos frente a la exposición del virus.

Frente a esto, ¿qué cosa conocemos como correlato de protección? Ya hemos visto que la seroconversión es un marcador de exposición, pero ya sabemos que hay una gran heterogeneidad en las técnicas y entre las respuestas de persona a persona. Por otro lado, ahora no sabemos si la presencia de anticuerpos neutralizantes es suficiente para dar protección contra infecciones futuras. Por supuesto que esto es importante a la hora que se hacen los estudios de los ensayos clínicos. En todos los estudios de fase I, fase II se han medido los títulos de anticuerpos no solamente contra la proteína 'S' y han medido los anticuerpos específicos contra el RBD, sino que también se han medido los anticuerpos neutralizantes. Se comparan estos títulos de anticuerpos frente al grupo placebo versus el grupo vacunado. Pero realmente no conocemos si esto realmente va a evitar infecciones futuras a largo plazo y también enfermedad.

Por otro lado, si estos anticuerpos fueran insuficientes no sabemos realmente cuál es el título que es necesario para tener protección. A esto se le llama el correlato de protección, algo fundamental para el desarrollo de nuevos ensayos clínicos en el marco de vacunas que ya están aprobadas y son altamente eficaces. Por otro lado, debemos recordar que no se conocen todavía cuáles son los títulos de anticuerpos necesarios

para la otra parte de nuestro sistema inmune, que es el sistema inmune innato que en cierta forma es también mediado por anticuerpos. Así, por ejemplo, la deposición de complemento, que es anticuerpo-dependiente, o la fagocitosis de neutrófilo, que es anticuerpo-dependiente. Aún no se conoce cuál es el título de anticuerpos que son necesarios para esta parte funcional. Por lo tanto, ¿qué tenemos de conclusión de este correlato de protección? Que no se sabe cuál es el correlato de protección celular. Sabemos que nosotros podemos medir en sangre periférica las células 'T', pero no se sabe cuál va a ser ese nivel de protección de células 'T' que nosotros podamos medir en sangre periférica. Y, por supuesto, aquí cabe señalar que esta medición de títulos de linfocitos se hace básicamente en laboratorios de investigación. Además, cabe resaltar que no solamente puede ser que la respuesta esté dada por los anticuerpos, por la respuesta celular específica que vamos a medir, sino que también puede ser que la vacuna tenga mecanismos diferentes de protección de lo que conocemos hasta ahora de la infección natural.

Es importantísimo, y es lo que realmente hoy en día se está trabajando, el poder distinguir estos marcadores inmunológicos de infección de los correlatos de protección, que es lo que nosotros medimos rutinariamente a través de los anticuerpos de los correlatos de protección. El ejemplo quizás, como pediatra, de lo que más estamos al tanto en los estudios recientes, es el neumococo, la vacuna contra el neumococo. Las vacunas conjugadas fueron tan buenas como la vacuna setevalente, la cual fue excelente para evitar infección invasiva. Los siguientes estudios ya no se pusieron a hacer comparaciones de la vacuna setevalente; en el caso de la bivalente, se tuvo que encontrar un correlato de protección, que en este caso eran los títulos de oxofagocitosis, OPA, había un cierto valor de OPA por encima del cual esto correlacionaba con un nivel de protección. Para el caso del SARS-CoV2 todavía no tenemos ese correlato de protección, es difícil encontrarlo, pero es fundamental, no solamente para la discusión que estamos teniendo hoy día, sino sobre todo para informar el diseño de nuevas vacunas. En poco tiempo no vamos a poder hacer desde el punto de vista ético, el diseño de ensayos clínicos de nuevas vacunas controlados contra placebo, porque ya sabemos que las vacunas son altamente efectivas y eficaces, por lo tanto, las nuevas vacunas

van a tener que compararse contra un correlato de protección y para esto definitivamente necesitamos este tipo de pruebas que aún no las tenemos, por lo menos que yo sepa por lo que he podido revisar hasta el día de hoy, todavía no existen.

En resumen, ¿por qué no medir anticuerpos post vacuna? Esto lo he tomado, y son 6 puntos específicos de una publicación reciente del Dr. Xavier Sáenz Llorens, un infectólogo pediatra que trabaja hace muchísimos años en vacunas en Panamá.

En primer lugar, ya hemos visto que los anticuerpos miden diferente respuesta a diferentes proteínas. Nosotros, si quisiéramos medir, tendríamos que estar seguros de qué anticuerpo estamos midiendo. Para el caso, como mencioné, de la vacuna mRNA mensajero no sería muy difícil, pero estamos frente a una vacuna, por ejemplo, de Sinopharm en la que tenemos un virus inactivado, y probablemente la respuesta de anticuerpo podría ser respuesta contra múltiples proteínas del virus.

Por otro lado, hemos dicho que los test comerciales detectan anticuerpos totales y no necesariamente anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, aquí debo decir que ahora hay correlatos de estos títulos de anticuerpos neutralizantes con el RDB, que correlacionan bastante bien con los anticuerpos neutralizantes que se realizan con virus vivos. Como se ha dicho a manera de resumen, los institutos de investigación son los que cualifican la inmunidad celular, y esto parece ser uno de los aspectos fundamentales para la respuesta frente a la vacuna.

Para poder comparar las cifras de anticuerpos, recuerden que debería medirse la comparación de anticuerpos, idealmente el día de la vacunación, antes de la comparación con las tomas subsecuentes y eso definitivamente nosotros no lo vemos de manera rutinaria en pacientes que estamos vacunando. Eso se hace en los estudios de investigación. En los ensayos clínicos por supuesto que se tiene esta data, pero en el día a día de la vacunación, como el caso que estamos observando ahora con los médicos y los adultos mayores que se están vacunando en este país, no tenemos estas mediciones para hacer unas comparaciones precisas.

Y algo que no he dicho hasta ahora, pero que es fundamental: el hecho de que tengamos niveles bajos de anticuerpos, no quiere decir necesariamente que no estemos protegidos, porque basta que nosotros respondamos al virus, y podemos inducir en nuestro organismo una respuesta sumamente vigorosa, porque hemos tenido la exposición previa al virus a través de la vacuna, y esto hace que nosotros produzcamos una cantidad de anticuerpos alto y protectores. Entonces, el tener niveles bajos no necesariamente quiere decir que no estemos protegidos y, como ya dije, esto es importantísimo, el correlato de protección que hasta ahora no tenemos.

Por lo tanto, creo yo que debemos focalizarnos -más que estar pensando en la medición de nuestros anticuerpos, nosotros y nuestros pacientes y amigos- en los retos globales que ahora tenemos todavía contra la vacuna, todo este tema de la eficacia y la autorización de las vacunas a nivel global. El gran reto que representa la producción de estas vacunas a gran escala, que el precio sea accesible y por supuesto un aspecto ético muy importante que es la locación global, que la vacuna pueda llegar a todas las personas del planeta que la necesiten. Parte de esto se está consiguiendo, gracias por ejemplo a esfuerzos como el *Covac facility*, pero todavía es un reto que lleguen las vacunas sobre todo a los países pobres y, por supuesto, dentro de los países, lo que nosotros estamos observando en la actualidad, todo el reto que representa la distribución local de nuestras vacunas.

Muchas gracias, y con esto termino mi presentación.

Diálogo con la audiencia

Moderador AA Dr. Claudio Lanata de las Casas

Vamos a abrir el foro para discusión. Tenemos varias preguntas y voy a empezar a contestar algunas de ellas, pues creo que están en el tema de lo que yo he tocado, para ganar un poquito de tiempo. ¿Dónde está la vacuna de Farve? Lamentablemente, no creo que vaya a tener la capacidad de tener el recurso necesario para que el producto se haga en una fábrica adecuada y con el dinero que permita sacar esta vacuna adelante. Los que saben de “farma” me van a entender, pero obtener una vacuna no baja de 1500 a 2000 millones

de dólares de inversión, desde la fase animal hasta la fase en la que entras al mercado, y, aun así, de repente post introducción sale algo que pudo haber sido esta trombosis que te la quita la vacuna del mercado y perdiste toda tu oportunidad de recuperar esa inversión. Entonces, lamentablemente, no creo que la vacuna de Farve tenga la capacidad de poder entrar.

Y hay otra pregunta sobre la vacuna cubana. Cuba ha producido muchas vacunas y China también. No han podido venderlas al mundo, porque todo el mundo requiere que la supervisión y la aprobación de vacunas esté hecha por un organismo que tenga alta calidad y lo reconozcan, como la FDA, la EMA..., ¡qué sé yo! Ni la agencia china, ni la agencia cubana, ni la agencia rusa son consideradas de alta calidad hasta el día de hoy. Entonces, tienen que hacer todo un procedimiento para que sus vacunas sean avaladas y que finalmente puedan entrar al mundo. Y hay muchas vacunas chinas que no se han vendido. Por ejemplo, Rotavirus. Ellos tenían una vacuna de carnero para Rotavirus, vacunaron millones de chinos, pero no la han podido vender nunca fuera de China. Nunca se supo si funciona o no funciona porque no hicieron fase III adecuada. Cubanas hay varias vacunas que no han podido venderlas; entonces, no es un algo romántico. Se requiere hacer buenas fábricas, con muy buen estándar de calidad, y hay una discusión en la región, porqué vamos a esperar que nos lleguen vacunas. Y esa es una discusión interesante. ¿Puede Latinoamérica producir vacunas? Y yo estoy postulando la idea que de repente no puede cada país tener una vacuna, es imposible. Debería haber un desarrollo regional que diga *vamos a hacer el llenado en este país*. Todas las vacunas de la región allí van, y mantener esa fábrica. Todas las vacunas mRNA se hacen acá, todas las vacunas virales se hacen acá, todas las vacunas de fermentación se hacen acá. ¿Por qué no Latinoamérica? Dios quiera que se unan para decir “vamos a producir vacunas en la Región y las vamos a producir nosotros para nosotros”, pero eso es una madurez política que no tenemos. Espero haber contestado un poquito sobre la Farve y cubana.

Me dicen ¿deberíamos evitar que gente de India llegue al Perú? Ha habido países que cierran sus vuelos que vengan de A o de B, para que no entren nuevas cepas. Pero, si vemos la huella digital que dejan, se mueven... Estos son promiscuos y se mueven a una velocidad increíble. Esta cepa nueva de Perú ya está en 8 o 10

países cuando ni siquiera la han detectado. Entonces son muy promiscuos los virus y creo que es imposible evitar que se muevan.

Hay muchas preguntas: Ya me vacuné con Sinopharm, ¿me puedo vacunar con Pfizer? Pregunta importante. No sé, eso puede ser materia de discusión entre los miembros de la mesa. Mi recomendación, que yo estoy dando a quien me hace esa pregunta es que estás ya protegido para esa enfermedad; pero obviamente esa vacuna, si vemos la data que hasta ahora está emergiendo, sugiere que no va a ser similar a una vacuna mRNA. Entonces, yo sí me vacunaría con una mRNA, tengo acceso porque me da una calidad mayor de respuesta inmune. No hacerlo inmediatamente, por lo menos a nivel interno de los protocolos de los proyectos. La recomendación que ha llegado de CureVac es que debe haber por lo menos un mes de separación de una dosis de una vacuna X a la siguiente. Yo diría: si te ofrecen Pfizer o Moderna, espera mínimo un mes desde que has recibido Sinopharm para poderte vacunar. Yo personalmente lo haría, porque creo que mejoraría nuestra calidad inmune. Y allí hay un tema de discusión, ¿no? Toda la data que ha sacado Percy, o sea, todo ese grupo de primera línea que ha recibido una vacuna, va a ser motivo de que se le ofrezca una mejor vacuna como la Pfizer. Personalmente, yo diría que sí. Esa sería mi opinión. Ahora que tenemos Pfizer deberíamos vacunar a toda la primera línea de nuevo con Pfizer, no inmediatamente, pero en junio, julio deberíamos vacunar, me parece que debería hacerse en el país. No está, creo, en la agenda del Ministerio, pero debe ser discutida.

Ya creo que la prueba de Janssen -de la que yo hablé que tenía una prueba para evaluar su eficacia con serología- fue prueba neutralizante al cuerpo del virus, y fue el estudio de Janssen que mostró esta sugerencia contra eficacia de infecciones asintomáticas.

¿Cuánto tiempo entre primera y segunda dosis? Pregunta clara, de un montón de gente. Les cuento. La data sugiere que mientras más te demoras para la segunda dosis mejora tu respuesta. Esa es la data. Por ejemplo, mis hijas que viven en Londres, en Londres hubo una decisión muy inteligente. No tengo muchas vacunas. ¿Qué quiero? Vacunar más y esperar un ratito a que lleguen más vacunas para la segunda dosis. Entonces programaron la segunda dosis al tercer

mes de la primera dosis y así lograron avanzar más rápidamente vacunando para completar la segunda dosis un poco más tardíamente. Eso ha sido la política de Inglaterra, pero creo que es una buena política y deberíamos estar siguiéndola.

Cuando dije que se introdujo la vacuna de Sinopharm y debió abrirse el código en el Perú, me comentan ¿Por qué Estados Unidos no abrió el código cuando EMA autorizó una vacuna?. Nada que ver. EMA es Europa y Estados Unidos es FDA. Pero estoy seguro que si la FDA aprueba una vacuna y se está ejecutando todavía un ensayo clínico controlado, doble ciego con placebo en el país se habría abierto el código en Estados Unidos, la FDA lo habría buscado. Porque estás dejando de dar un beneficio a un grupo cuando ya sabes que la vacuna funciona en una enfermedad mortal, y en una enfermedad no mortal no hay problema. Pero en una enfermedad mortal creo que hay un tema ético.

Entonces, allí están mis preguntas. Hay algunas, me imagino, que Percy ya las ha venido contestado. Creo como, por ejemplo, "si los muertos han sido sólo los hospitalizados, ¿que pasa con los que han fallecido en el hogar, en la calle o en sus viviendas? ¿Cómo sabes de esa data?

Dr. Percy Mayta Tristán

La información que tenemos es de todo médico fallecido. Como decía, se tiene el autoreporte más la confirmación por SINADEF, la base de datos de algunos médicos fallecidos en domicilio, son mucho menos que en población general, pero sí tenemos. Entonces, era todo médico fallecido con diagnóstico, certificado de defunción o en SINADEF como Covid. Lo que mencionaba es que no tenemos la evidencia en cada uno de los casos y tenía una prueba positiva de antígeno PCR que para el estudio de efectividad sí se van a tener que tomar en cuenta ¿no?

Dra. Theresa Ochoa Woodell

Si, solamente hay una que me gustaría contestar: ¿Qué estudio de eficacia ha hecho uso de anticuerpos neutralizantes para medir la respuesta? Entonces, allí quizás no lo he explicado bien. Los estudios de eficacia de fase III lo que hacen es prevenir o ver el efecto en la prevención clínica sintomática. Eso es el estudio de fase III. Sin embargo, previo a los estudios

de fase III de eficacia, están los estudios de fase I y fase II donde se mide la inmunogenicidad y, como parte de la inmunogenicidad, está la respuesta de títulos de anticuerpos contra 'S', contra RBD y los anticuerpos neutralizantes. Entonces, esas son las fases previas. Uno tiene que demostrar que la vacuna genera anticuerpos antes de evaluar la eficacia clínica. El comentario que yo hacía, solamente lo quiero resaltar, es que, para futuros estudios de nuevas vacunas, muy probablemente vamos a tener, dado que las vacunas actuales son muy buenas con altos niveles de eficacia, correlatos de protección clínica para poder comparar. Porque siendo una vacuna tan eficaz, de 90 - 95%, uno necesitaría millones de personas que entren en un estudio para poder demostrar diferencias frente a ese nivel de eficacia tan alto.

AA Dr. Claudio Lanata de las Casas

Correcto, correcto. Y justo eso es lo que se está discutiendo a nivel de OMS, cómo van a ser esas 194 vacunas si quieren entrar al mercado. Muchas se van a quedar en el camino lamentablemente, hasta nuevo brote. Porque acuérdense que va a venir una pandemia nueva, entonces allí van a tener una nueva oportunidad. Hay una última pregunta que me hicieron: ¿La vacuna rusa no tiene riesgo de trombosis venosa profunda? Ya,

solo contesto dos cosas. La tasa es de 7 en un millón de vacunados. Segundo comentario, la agencia regulatoria rusa no es de alta calidad. Han pedido hace meses que le den autorización en la OMS, pero todavía no lo logran, porque la data no está limpia. Entonces, y tercero, no creo que hayan hecho una buena vigilancia como para detectar este efecto, ni en Argentina, ni los países que la están usando. Yo sí, y en eso ratifico mi opinión, las vacunas se comportan por clase. Yo sí siento que las vacunas van a tener el mismo riesgo como ya las dos la han tenido, o sea, si los dos vectores virales han tenido los mismos efectos, no me extrañará que la rusa las tenga, pero no lo están estudiando, no lo han detectado ¿no? Ese es mi comentario.

Con esto cierro, yo no creo que haya más preguntas, salvo que... No sé si alguien de la audiencia quiera hacer alguna pregunta adicional, pero creo que hemos agotado demás el tiempo, estamos sobre la hora. Ha sido una sesión larga, pero espero... por la audiencia veo que no se han ido, ni se han quitado, o sea, que debe de haber interés en los temas que hemos discutido y no sé. Dejo a Agustín. No sé si quisieras agregar algunas palabras o algún comentario adicional antes de cerrar el evento.