

INFORME TÉCNICO “ANÁLISIS INTERINO 1”

del estudio “Magnitud y duración de la
respuesta inmune humoral frente a la
exposición natural a SARS-CoV-2 o a las
vacunas administradas en Chile en adultos con
riesgo cardiovascular atendidos en atención
primaria: estudio de cohorte prospectivo”

Lugar y fecha	Santiago, 9 de noviembre de 2022
Destinatario	Ministerio de Salud
Código del proyecto	FONIS SA21I0014
Institución principal	Universidad de Santiago de Chile
Instituciones asociadas	Municipalidad Pedro Aguirre Cerda, Siemens Healthineers, BioNet

CONTENIDOS

Propósito del informe.....	4
Equipo de investigadores.....	4
Ficha técnica del estudio	4
Resultados.....	5
Enrolamiento	5
Características iniciales de la cohorte.....	6
Antecedentes de exposición previa a SARS-CoV-2 y vacunas	7
Niveles basales de anticuerpos neutralizantes.....	8
Tasa de participantes con muestras de sangre.....	8
Participantes sin anticuerpos detectables al inicio	8
Conclusiones preliminares.....	8

PROPÓSITO DEL INFORME

Propósito—Entregar a la autoridad sanitaria los resultados del análisis interino 1 del estudio llamado “Magnitud y duración de la respuesta inmune humoral frente a la exposición natural a SARS-CoV-2 o a las vacunas administradas en Chile en adultos con riesgo cardiovascular atendidos en atención primaria: estudio de cohorte prospectivo”.

Además, este informe técnico contribuye al cumplimiento de la condición de adjudicación #2 que estipula “debe considerar entre los productos, un informe técnico, que considere la conclusión del resultado a nivel nacional”. Si bien la condición de adjudicación establece que se debe entregar un informe final, el equipo de investigadores estima que corresponde la entrega de informes técnicos a la autoridad sanitaria coincidentes con cada análisis interino contemplado en la carta Gantt del proyecto. Este informe entrega los resultados del análisis interino 1 considerado para el mes 5 desde el inicio del enrolamiento.

Alcance de este informe—Este informe entrega los resultados del análisis basal (transversal) de los primeros 300 enrolados en la cohorte.

EQUIPO DE INVESTIGADORES

Directora	Vivienne C. Bachelet
Director alterno	Ignacio Silva Ayarza
Coinvestigadora	Marisol Navarrete
Coordinador de campo y encargado administrativo	Patricio Gomolán

FICHA TÉCNICA DEL ESTUDIO

Diseño—Cohorte prospectiva con base comunitaria.

Contexto—Implementación en dos CESFAM de la comuna de Pedro Aguirre Cerda de la Región Metropolitana.

Población—Adultos con factores de riesgo cardiovascular.

Criterios de elegibilidad—Estar inscritos en el Programa de Salud Cardiovascular de los CESFAM centros de enrolamiento, tener 18 años o más, sin patologías concomitantes graves, disposición razonable a adherir al protocolo de seguimiento, consentimiento voluntario informado.

Variables de exposición—Antígenos SARS-CoV-2 por vacunación o por infección natural.

Variables de desenlace—Primaria: seroconversión y evolución de la respuesta inmune de anticuerpos IgG neutralizantes en sangre; secundarias: eventos relacionados con COVID-19 y otros eventos clínicos. La medición de anticuerpos neutralizantes en sangre se está haciendo con el ensayo Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (sCOVG) de Siemens. El procesamiento analítico se está haciendo por BioNet. Ambas son instituciones asociadas de este estudio.

Covariables—Datos sociodemográficos (edad, género, actividad laboral, escolaridad, entre otros) y clínicos (vacunación incluyendo tipo y número de dosis, recuperado de COVID-19, morbilidad cardiovascular, otros factores de riesgo conocidos, etc.).

Fuentes de datos—Muestra de sangre y aplicación de cuestionarios, tanto presencial al momento del enrolamiento en el estudio, como telemático durante el seguimiento. La **Figura 1** muestra un esquema del seguimiento longitudinal de los participantes de la cohorte. Se han planificado las tomas de muestra de sangre para los meses 1, 4, 7 y 10; y contacto telefónico mensualmente hasta completar 12 meses.

The Community Cohort Study

COVID-19 humoral immune response in patients with cardiovascular risk factors

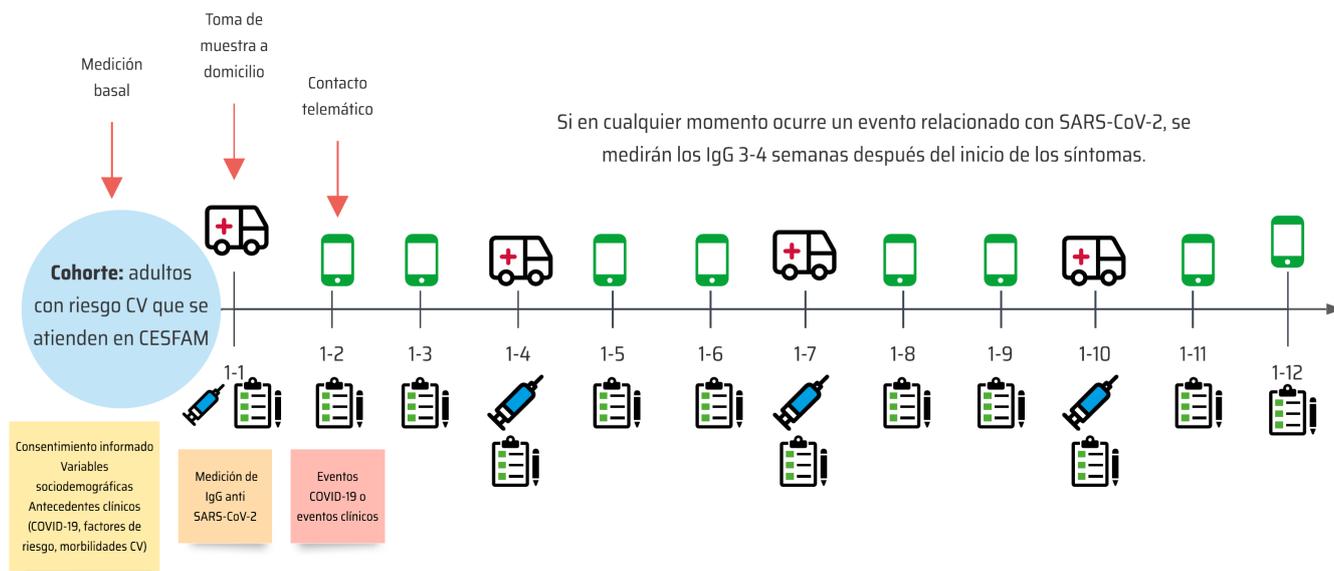


Figura 1 Frecuencia y flujo de contactos con participantes de la cohorte.

Tamaño de muestra—la muestra proyectada es de 1060 participantes.

Aspectos éticos—El estudio cuenta con autorización del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur, el que aprobó los dos consentimientos informados presentados, uno de participación en el estudio y el segundo para almacenamiento prolongado de muestras biológicas.

RESULTADOS

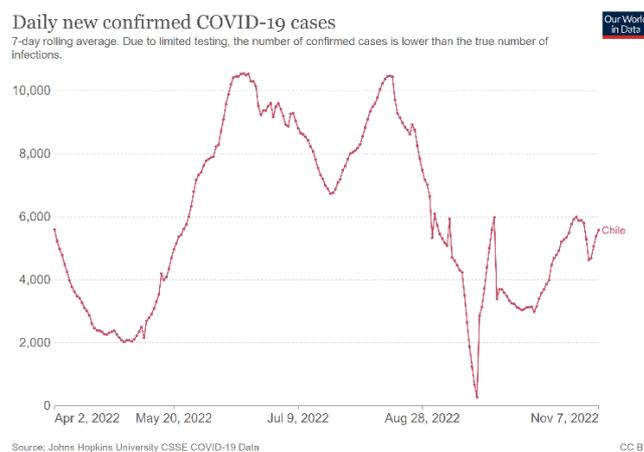
ENROLAMIENTO

Fecha de inicio—El primer participante fue enrolado el 20 de abril 2022.

Fecha de corte de este informe—4 de octubre 2022.

Muestra—Este informe comprende un total de 302 participantes enrolados a la fecha de corte. Muestra analizada: 300. La Figura 2 muestra la curva de casos diarios para el período cubierto por este informe.

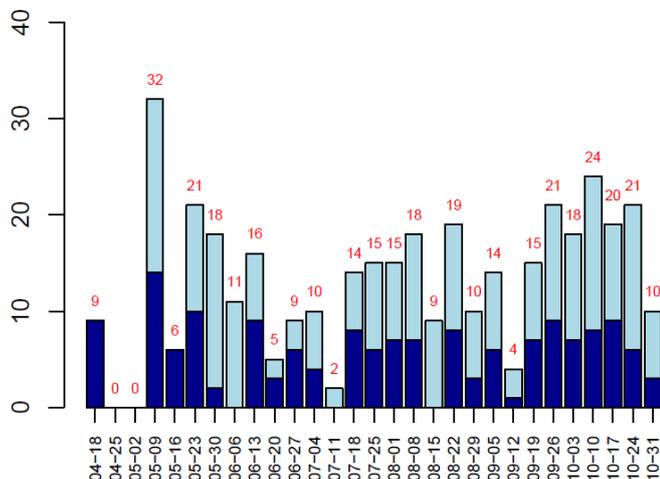
Figura 2 Casos diarios confirmados en Chile en el período cubierto por este informe.



Retiros—Dos participantes fueron retirados del estudio y de este análisis, pues correspondían, uno a un error de reclutamiento (no pertenecía a la población objetivo con riesgo cardiovascular) y otro no tenía medios de contacto adecuados para el seguimiento. Por lo tanto, estos resultados comprenden 300 participantes elegibles.

Curva de enrolamiento—La Figura 3 muestra la curva de enrolamiento por semana. Como es habitual, al inicio se presentan problemas en la implementación de los procedimientos planeados. Actualmente, la curva comienza a estabilizarse.

Figura 3 Curva de enrolamiento semanal, hasta la semana del 7 de noviembre de 2022, por CESFAM.



CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LA COHORTE

La **Tabla 1** muestra las principales características de la cohorte. Llama la atención la predominancia de participantes de sexo femenino. Hay un pequeño grupo de personas jóvenes (menores de 50 años).

Tabla 1 Caracterización de la muestra (n=300).

	Todos n (%)	Femenino n (%)	Masculino n (%)
	300	216	84
Edad			
20 hasta 30	4 (1.3)	4 (1.3)	0 (0)
>30 hasta 40	7 (2.3)	5 (2.3)	2 (2.4)
>40 hasta 50	15 (5.0)	12 (5.6)	3 (3.6)
>50 hasta 60	55 (18.3)	43 (19.9)	12 (14.3)
>60 hasta 70	100 (33.3)	71 (32.9)	29 (34.5)
>70 hasta 80	98 (32.7)	65 (30.1)	33 (39.3)
>80 hasta 90	21 (7.0)	16 (7.4)	5 (6.0)
Tamaño del hogar			
1	49 (16.3)	---	---
2	84 (28)		
3	66 (22)		
4	56 (18.7)		
>4	45 (15)		
Educación (en años)			
0 hasta 8	102 (34)	72 (33.3)	30 (35.7)
>8 hasta 12	133 (44)	99 (45.8)	34 (40.5)
>12 hasta 20	65 (22)	45 (21.8)	20 (23.8)
# de días que salió del domicilio (trabajo, compras)			
No determinado	4	4	0
0 hasta 7	28 (9.5)	22 (10.4)	6 (7.1)
>7 hasta 20	77 (26.0)	64 (30.2)	13 (15.5)
>20 hasta 31	191 (64.5)	126 (59.4)	65 (77.4)
Índice de masa corporal			
Bajo y normopeso (<18.5 hasta 25)	42 (16.1)	35 (15.8)	15 (16.9)
Sobrepeso (>25 hasta 30)	118 (39.6)	80 (37.2)	38 (45.8)
Obeso y obesidad mórbida (≥30)	132 (44.3)	101 (47.0)	31 (37.3)
Factores de riesgo cardiovascular †			

Hipertensión arterial	245 (81.7)	196 (90.7)	67 (79.8)
Diabetes	134 (44.7)	90 (41.7)	44 (52.4)
Dislipidemia	67 (22.3)	54 (25)	13 (15.5)
Tabaquismo	9 (3)	6 (2.8)	3 (3.6)
Otra	18 (6)	13 (6)	2 (2.4)
Participantes con una o más patologías CV concomitantes (%)			
1	161 (53.7)	-----	-----
2	106 (35.3)		
3	32 (10.7)		
4	1 (0.3)		

† Cada participante puede presentar más de un factor de riesgo cardiovascular. El % indicado en este ítem representa la contribución de la patología CV respecto al total de los participantes de la categoría (Todos, Femenino, Masculino).

ANTECEDENTES DE EXPOSICIÓN PREVIA A SARS-COV-2 Y VACUNAS

Los participantes recibieron vacunas contra SARS-CoV-2 antes de entrar a la cohorte, entre el 3 de febrero 2021 y el 31 de agosto 2022.

La **Tabla 2** muestra que cinco participantes no recibieron ninguna vacuna; todos ellos declararon no haberse vacunado por razones de desconfianza o miedo hacia las vacunas. La estimación de las tasas de cobertura para

cada dosis varía entre 98% y 83% para el grupo en su conjunto, con poca diferencia entre hombres y mujeres.

La **Tabla 3** muestra la distribución de las diferentes plataformas de vacunas anti-SARS-CoV-2 según dosis, en esta muestra y que es reflejo de la estrategia del gobierno respecto al tipo de vacunas utilizadas en los diferentes momentos de la pandemia.

De los 295 participantes que recibieron al menos una dosis, 3 recibieron solo una dosis, 6 recibieron solo 2, 38 recibieron 3 dosis y 248 recibieron las 4 dosis.

Tabla 2 Distribución de participantes según sexo y dosis de vacuna administrada previo al enrolamiento en la cohorte.

	Todos n (%)	Femenino n (%)	Masculino n (%)
Vacunas puestas	300	216	84
	n (%)	n (%)	n (%)
No vacunados	5 (1.7)	3 (1.4)	2 (2.4)
1a dosis	295 (98.3)	213 (98.6)	82 (97.6)
2a dosis	292 (97)	210 (97.2)	82 (97.6)
3a dosis	286 (95.3)	205 (94.9)	81 (96.4)
4a dosis	248 (82.7)	177 (81.9)	71 (84.5)

Tabla 3 Distribución de participantes según fabricante y dosis de vacuna.

	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4
Sinovac	272	263	16	1
Pfizer	20	25	107	192
AstraZeneca	1	3	160	5
Moderna	0	0	3	47
Cansino	1	0	0	0
Otra	1	1	0	3
Total	295	292	286	248

La **Tabla 4** muestra cómo los participantes se categorizaron, por autorreporte, respecto a si, según su experiencia y entendimiento, habían tenido contacto con un caso de COVID-19 o si habían sufrido la infección por el virus SARS-CoV-2, ya sea porque habían presentado un test diagnóstico positivo sin presentar síntomas, ya sea porque habían cursado con un cuadro sintomático, entendiéndose que se catalogaba leve si no acudió a un centro asistencial, moderado si requirió hospitalización sin mayores complicaciones y grave si fue transferido a una UCI. Casi un tercio de los 300 participantes analizados tienen antecedentes de haber sufrido un

cuadro de COVID-19 sintomático previo al ingreso a la cohorte.

Tabla 4 Distribución de participantes con antecedentes (sospecha o diagnóstico) de COVID-19 previo a enrolamiento.

COVID-19	Todos	Femenino	Masculino
N	300	216	84
Nunca	192 (64.0)	133 (61.6)	59 (70.2)
Contacto estrecho	10 (3.3)	8 (3.7)	2 (2.4)
Asintomático	7 (2.3)	5 (2.3)	2 (2.4)
Leve	74 (24.7)	59 (27.3)	15 (17.9)
Moderado	11 (3.7)	8 (3.7)	3 (3.6)
Severo	6 (2.0)	3 (1.4)	3 (3.6)

NIVELES BASALES DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES

TASA DE PARTICIPANTES CON MUESTRAS DE SANGRE

De los 300 participantes analizados, obtuvimos una muestra de sangre en 245 (81.7%) cuyos resultados analizamos a continuación.

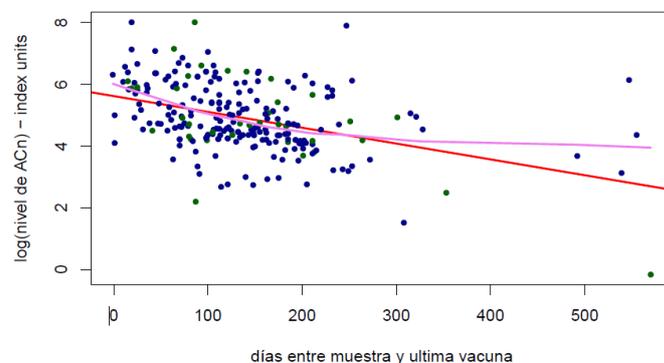
PARTICIPANTES SIN ANTICUERPOS DETECTABLES AL INICIO

Ningún participante previamente vacunado presentó niveles indetectables de anticuerpos contra SARS-CoV-2.

De los 5 participantes que nunca se vacunaron, cuatro no presentaron niveles de anticuerpos detectables con la técnica utilizada. Una participante no vacunada sí presentó niveles de anticuerpos detectables (150.85 Unidades); ella no tenía antecedentes de COVID-19, ni clínico, ni sospechoso, ni haber sido contacto estrecho de un caso conocido durante todo el periodo previo al reclutamiento en la cohorte.

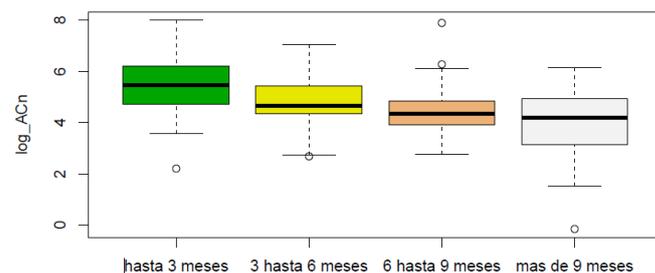
La **Figura 4** muestra el nivel de anticuerpos (expresados en su logaritmo natural) de 240 participantes (quedan fuera del análisis los 5 no vacunados). El eje horizontal es el lapso (tiempo en días) que separa la fecha de la muestra y la fecha de la última vacuna administrada al participante. La recta de color rojo es la recta de la regresión lineal entre las 2 variables y la recta de color violeta es la recta suavizada (*smoothed*).

Figura 4 Niveles de anticuerpos neutralizantes (n=240).



La **Figura 5** muestra los mismos datos, esta vez expresando el lapso en 3 categorías (de 0 a 3 meses, más de 3 y hasta 6 meses, más de 6 y hasta 9 meses, y más de 6 meses) desde la última dosis.

Figura 5 Niveles de anticuerpos neutralizantes medidos basalmente en la muestra analizada según tiempo de última dosis de vacuna (n=240).



CONCLUSIONES PRELIMINARES

- El estudio se encuentra en proceso activo de enrolamiento de participantes.
- La muestra enrolada hasta ahora es representativa de la población que se atiende en el Programa de Salud Cardiovascular de los dos CESFAM de la comuna. Observamos una proporción mayor de mujeres.
- La tasa de retiros ha sido muy baja.
- Casi un tercio de esta muestra tiene el antecedente de COVID-19 sintomático antes de ingresar a la cohorte.
- La muestra analizada hasta ahora presenta una alta cobertura con vacunas COVID-19.
- Una alta proporción de la muestra analizada hasta ahora (81,7%) ha concurrido a toma de muestra de sangre.
- Respecto del nivel de anticuerpos medidos en esta muestra y referidos a la fecha de la última vacuna recibida, se produce una disminución concordante con lo descrito en la literatura.

En la medida que se avanza en el enrolamiento de participantes en la cohorte y se realizan mediciones seriadas en los mismos sujetos (dimensión longitudinal del estudio), vamos a estimar la asociación entre niveles de anticuerpos neutralizantes y evolución clínica de los participantes respecto del COVID-19. Mientras más grande la cohorte, más precisa podrá ser la estimación.

Para complementar el estudio de esta asociación, sería interesante analizar el componente celular de las muestras de sangre entera tomadas de participantes de esta cohorte para explorar la protección por inmunidad

celular y de memoria. Este estudio molecular no está dentro del alcance del presente proyecto, sin embargo, para agregar más valor a la cohorte, presentamos un segundo proyecto FONIS de continuidad que buscaba establecer una seroteca, el estudio de biomarcadores en sangre, y la secuenciación del virus en algunos casos incidentes en la cohorte. Lamentablemente, dicho proyecto no fue adjudicado por ANID.