

Acabar con el caos uniendo fuerzas

19/04/2020

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

19/04/2020

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.

Efectividad relacionada con la dosis de la vacuna cuadrivalente frente al virus del papiloma contra la neoplasia intraepitelial cervical: un estudio de cohorte nacional danés

19/04/2020

Verdoodt F, Dehlendorff Ch, Kjaer S. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: a Danish nationwide cohort study. *Clinical Infectious Disease* published on line March 20, 2019

Estudio nacional de cohortes llevado a cabo en Dinamarca en mujeres de 17 a 25 años y residentes en el país entre 2006 y 2016 para evaluar la efectividad en relación al número de dosis de **vacuna tetravalente de papilomavirus** recibidas a niñas menores de dieciséis años frente a lesiones cervicales de alto grado. Para ello utilizan registros individuales tanto de patologías como de dosis recibidas de vacunas.

La cohorte comprendió 590.083 mujeres de las que 215.309 (36%) se vacunaron con menos de 16 años y de ellas 40.742 (19%) recibió menos de tres dosis de vacuna. Los diagnósticos de CIN3+ fueron 5.561. Se encontró una efectividad considerable de la vacuna frente a CIN3+ tras haber recibido una dosis (ratio de tasas de incidencia, IRR, 0.38 con IC 95%:

0.14-0.98), dos dosis (IRR: 0.38 con IC 95%: 0.22-0.66) o tres dosis (IRR: 0.37 con IC 95%: 0.30-0.45), en relación a las mujeres no vacunadas. Los resultados frente a CIN2+ fueron similares.

Tras exponer las limitaciones y las fortalezas del estudio, los autores concluyen que con datos de uso de la vacuna en la vida real, hay evidencias de una efectividad similar tras dos o tres dosis de vacuna, lo que refuerza el actual esquema de vacunación en preadolescentes. Incluso sus hallazgos apuntan a que una dosis de vacuna pudiera proporcionar protección similar. Es capital la vigilancia activa continuada que permita conocer la duración de la protección conferida con menos de tres dosis de vacuna.

- [Efectividad relacionada con la dosis de la vacuna cuadrivalente frente al virus del papiloma contra la neoplasia intraepitelial cervical: un estudio de cohorte nacional danés](#)

Ensayo clínico en fase 1, aleatorizado y ciego, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna subunitaria trivalente adyuvada frente a la gripe en

adultos \geq 65 años de edad

19/04/2020

Otten G, Matassa V, Ciarlet M et al. A phase 1, randomized, observer blind, antigen and adjuvant dosage finding clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of an adjuvanted, trivalent subunit influenza vaccine in adults \geq 65 years of age. *Vaccine* 2020;38:578-587

Ensayo clínico fase I aleatorio y ciego para evaluar la **seguridad e inmunogenicidad de la vacuna antigripal trivalente adyuvada con MF59** a diferentes concentraciones del adyuvante y de la hemaglutinina en mayores de 65 años.

Se divide en dos partes: la primera consta de cuatro grupos que recibieron una inyección intramuscular y la segunda consta de tres grupos que recibieron dos pinchazos de los que uno era de vacuna y el otro de suero salino.

La respuesta inmune medida mediante inhibición de la hemaglutinación, para los tipos/subtipos H1N1, H3N2 y B, tanto en cuanto a títulos de anticuerpos como a tasas de seroconversión, a las tres semanas de recibir la vacuna correspondió al grupo vacunado con 29.25 miligramos de adyuvante y 45 microgramos de HA.

En cuanto a la seguridad, la mayor incidencia reportada de acontecimientos solicitados correspondió a los sujetos que recibieron las dosis más altas tanto de hemaglutinina como de adyuvante. La gran mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados en cuanto a la gravedad. Para los no solicitados, la tasa fue similar para todos los grupos.

Los autores concluyen que al aumentar las dosis de MF59 se incrementó la inmunogenicidad frente a los tres componentes de las vacunas estacionales, aunque se acompañó de un incremento de efectos adversos locales.

- Ensayo clínico en fase 1, aleatorizado y ciego, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna subunitaria trivalente adyuvada frente a la gripe en adultos ≥ 65 años de edad
-

Prevalencia e incidencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) antes y después del embarazo: análisis conjunto de los ensayos de eficacia de la vacuna adyuvante AS04 HPV-16/18

19/04/2020

Chen J, Gopala K, Akarsh P et al. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection before and after pregnancy: pooled analysis of the control arms on efficacy trials of HPV-16/18 AS04-adjvanted vaccine. *Open For Infect Dis* 2019;6: fz486

Análisis de los datos agregados de cinco ensayos clínicos de **eficacia de la vacuna bivalente frente a las infecciones por el virus del papiloma humano** para evaluarla prevalencia e incidencia de la infección antes del embarazo y tras la finalización del mismo.

El objetivo primario era el de estimar la prevalencia en el mismo grupo de edad antes y después y el secundario evaluar la incidencia de la infección tras el embarazo en mujeres negativas a VPH en su última visita antes del parto y también evaluar el efecto de potenciales factores de riesgo para la incidencia del tipo de embarazo, historia de infección por VPH, tabaquismo, número de contactos sexuales y edad.

La prevalencia de tipos de alto riesgo fue similar antes y después (20.8% vs 19.8%). La incidencia de esos tipos fue de 40.1/1000 personas/año a los 0-3 meses, 266.7 a los 3-6 meses y 95.7 más allá de los seis meses tras el embarazo. Los factores de riesgo asociados con la infección después del embarazo fueron la infección previa por VPH, el aborto electivo y la menor edad en el parto.

Los autores concluyen que el embarazo no puede considerarse como un factor de riesgo para infectarse por virus del papiloma humano a pesar de la alteración del sistema inmune que ocurre durante el mismo. Por otra parte, la incidencia de infección en las previamente negativas repuntó en el segundo periodo de tres meses tras el embarazo lo que podría reflejar el momento en el que se reanuncian las actividades sexuales.

- [Prevalencia e incidencia de la infección por el virus del papiloma humano \(VPH\) antes y después del embarazo: análisis conjunto de los ensayos de eficacia de la vacuna adyuvante AS04 HPV-16/18](#)

Efectividad de la vacuna

contra el virus del papiloma: evaluación de una, dos y tres dosis

19/04/2020

Markowitz L, Naleway A, Klein N et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: evaluation of one, two, and three doses. Journal Infectious Disease published November 30, 2019

Evaluación de la efectividad de la vacuna frente a la infección por varios tipos del virus del papiloma humano, incluidos los de la vacuna tetravalente, según el número de dosis recibidas en mujeres de 20 a 29 años que acudieron a cribado de cáncer cervical en dos centros de cuidados integrales de los Estados Unidos desde 2006 y hasta marzo de 2017.

De 4629 mujeres, 1052 (24.6%) no habían recibido ninguna dosis de vacuna, 2610 (61.1%) tres dosis, 304 (7.1%) dos dosis y 303 (7.1%) una dosis. La prevalencia de infección por uno de los tipos 6, 11, 16 o 18 fue del 7.4% en las mujeres no vacunadas comparado con 1.7%, 1.0% y 1.0% en las que habían recibido una, dos o tres dosis, respectivamente.

Respecto a las mujeres vacunadas con dieciocho o menos años, la ratio de prevalencia ajustada por número de dosis fue de 0.06 (IC 95%: 0.01-0.42), 0.05 (0.01-0.39) y 0.06 (0.04-0.12) para una, dos o tres dosis, respectivamente.

La prevalencia para los tipos no vacunales similar o superior en las vacunadas respecto a las no vacunadas y la prevalencia similar en los distintos grupos de edad, sugiere que los hallazgos del trabajo para los tipos vacunales se debe al impacto de la vacuna más que a una menor exposición.

Los autores concluyen que una única dosis de vacuna llevaría ventajas del tipo de ahorro económico, mejor aceptabilidad y logística simplificada. De manera similar, podría contribuir a mitigar los desabastecimientos y permitir la vacunación en países de baja renta.

- [Efectividad de la vacuna contra el virus del papiloma: evaluación de una, dos y tres dosis](#)

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

19/04/2020

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

19/04/2020

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?](#)

Declaración pública de colaboración sobre el desarrollo de la vacuna COVID-19

19/04/2020

En la revista *Nature Reviews Drugs Discovery* se publica un artículo titulado *The COVID-19 vaccine development landscape* en el que con fecha 9 de abril se pasa revista al panorama relativo a las diferentes vacunas que han entrado en fase I de ensayos clínicos o que pudieran entrar en poco tiempo.

Con esa fecha había 115 vacunas candidatas de las que 78 eran proyectos activos y confirmados y 37 estaban sin haberse podido determinar su estado). De los 78 activos, 73 se encontraban en fases exploratorias o preclínicas. Las cinco en fase I eran las de mRNA de Moderna, la Ad5-nCoV de CanSino Biologics, la INO-4800 de Inovio, y las dos del Shenzhen Geno-Immune Medical Institute la LV-SMENP-DC y la Pathogen-specific aAPC. El país con mayor representación son los Estados Unidos de Norteamérica con 36 firmas, seguida de la República Popular China con 14, 14 en Asia y Australia y 14 en Europa. Las distintas plataformas utilizadas podrían ser más convenientes

según qué circunstancias: las de ácidos nucleicos ofrecen una gran flexibilidad en términos de manipulación del antígeno y rapidez de fabricación, mientras que las basadas en vectores víricos ofrecen un nivel alto de expresión proteica, de estabilidad a largo plazo y potentes respuestas inmunes; por su parte las basadas en técnicas recombinantes se aprovecharían de una producción a gran escala al utilizarse ésta para otras vacunas ya comercializadas.

Los autores de la revisión llaman la atención sobre el papel de los adyuvantes (MF-59, AS03, CpG1018 de Seqirus, GSK y Dynavax, respectivamente) que ayudarían a disponer de mayor número de dosis sin perder inmunogenicidad y sobre la seguridad de las vacunas candidatas en relación al *Antibody Dependent Enhancement* ya observado en el desarrollo de las vacunas frente al SARS. Finalizan con una llamada a la cooperación estrecha entre la industria fabricante de vacunas, los reguladores, los políticos, los patrocinadores económicos, la salud pública y los gobiernos para que se disponga con rapidez de una vacuna frente al COVID-19 en cantidades suficientes y equitativamente distribuida a todas las áreas afectadas y muy especialmente a las de bajos recursos económicos.

En relación también a las vacunas frente al SARS-CoV-2 la Organización Mundial de la Salud ha publicado un documento titulado *Public statement for collaboration on COVID-19 vaccine development* en el que científicos, médicos, donantes y fabricantes han constituido un grupo de colaboración, coordinado por la OMS, con el objetivo de ayudar a acelerar la disponibilidad de una vacuna. Entre los firmantes se encuentran Rafael Delgado del Hospital 12 de Octubre de Madrid, Luis Enjuanes del Centro Nacional de Biotecnología, Adolfo García Sastre de la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai*, Federico Martínón del Hospital de Santiago de Compostela, Isabel Sola Centro Nacional de Biotecnología y César Muñoz Fontela del *Bernhard-Nocht-Institute for Tropical*

Medicine de Alemania.

- [Desarrollo de la vacuna frente COVID-19](#)
 - [Declaración pública de colaboración sobre el desarrollo de la vacuna COVID-19](#)
-

Estimaciones provisionales de la efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2019/20 durante la cocirculación temprana de los virus de la gripe A y B, Canadá

19/04/2020

En un artículo reciente aparecido en *Eurosurveillance* se publican los resultados preliminares de **efectividad de la vacuna antigripal** en las personas de más de un año en Canadá para la temporada 2019/20 y cuya primera firmante es la Dra. D. Skowronski de Vancouver.

Destaca la alta efectividad comparativa con temporadas anteriores llegando a alcanzar un 58% frente a la enfermedad gripal confirmada atendida médicamente, teniendo en cuenta que el 61% de los participantes tenían entre 20 y 64 años. Frente

a las tres cepas la mayor efectividad se registró para el subtipo A/H3N2 (62%) y frente al tipo B (69%) en una temporada caracterizada en aquel país por una mezcla casi paritaria de circulación de virus A y B/Victoria y por una sustancial proporción de esos virus genética y antigénicamente no concordantes con la vacuna empleada en esa temporada.

Esta alta protección implica que a pesar de ese *mismatch* antigénico, en los menores de 65 años, seis de los diez casos de enfermedad respiratoria febril atendida por el sistema sanitario se podían haber evitado mediante la vacunación.

- [Estimaciones provisionales de la efectividad de la vacuna antigripal en la temporada 2019/20 durante la cocirculación temprana de los virus de la gripe A y B, Canadá](#)