

Se reanudan las campañas de vacunación frente a la poliomielitis

23/07/2020

Según Sciencemag, la *Global Polio Eradication Initiative* ha reanudado las campañas de vacunación antipoliomielítica, siendo Burkina Faso a comienzos de julio el primer país en hacerlo y posteriormente Pakistán, quien la reasumió ayer. El líder del proyecto de erradicación de la OMS, Michel Zaffran, comentó que los casos están aumentando y el panorama pinta bastante negro en caso de no tomar medidas, ya que se aproxima la temporada de alta circulación del virus, lo que puede originar brotes epidémicos incontrolados. En Afganistán y Pakistán, últimos reductos donde todavía circula el virus salvaje, los brotes en el caso de virus vacunales - particularmente por el tipo 2- pueden llegar a afectar a miles de personas, siendo cientos los casos causados por poliovirus salvaje tipo 1.

En África, los países más vulnerables a la poliomielitis por virus vacunales son Costa de Marfil, algunas partes de Chad, Mali, Ghana, Togo, Burkina Faso y Níger, que paradójicamente, son los lugares donde menos casos de poliomielitis han registrado este año. Nigeria, por ejemplo, llevó a cabo múltiples campañas de vacunación con VP02 antes de la pausa pandémica y ahora tiene *“bastante buena inmunidad en un mar de bastante pobre inmunidad”*. Zaffran comentó que *“no cabe duda que la pandemia ha complicado los esfuerzos de erradicación y que volver a donde antes llevará más tiempo y será más complicado.”*

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

23/07/2020

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

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

En esta ocasión, los autores investigan la hipótesis acerca de

que los países sin un programa nacional de vacunación con BCG tienen una mayor mortalidad por COVID-19 respecto de aquéllos que sí lo tienen. Para probarla, revisan la evidencia de las potenciales bases biológicas que asociarían la vacunación con la gravedad de COVID-19 y refinan el análisis epidemiológico para mitigar los potenciales factores de confusión (estadio y amplitud de la pandemia, ruralidad, densidad de la población, acceso a los servicios sanitarios, ingresos económicos, nivel cultural y estructura de edad).

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

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

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

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

Una vacuna atenuada frente a *Bordetella Pertussis* puede generar inmunidad esterilizante

23/07/2020

Se han publicado en la revista *The Lancet Infectious Diseases* los resultados de la fase 1b de una vacuna atenuada frente a *Bordetella pertussis* de administración intranasal. El ensayo tuvo lugar en el *Karolinska University Hospital* de Estocolmo con 48 participantes de 18 a 32 años. Se midió la seguridad, inmunogenicidad sérica (IgG e IgA) y colonización nasofaríngea por la cepa vacunal BPZE1. La vacuna en sus tres dosificaciones se mostró segura, con respuesta inmune sérica frente a cuatro antígenos de *Bordetella* y con colonización en el 81% de los vacunados.

Esta vacuna podría abrir un nuevo horizonte en la lucha frente a la tos ferina, ya que puede evitar la infección y colonización nasofaríngea, por lo que al contrario de las actuales vacunas de célula entera o acelulares, podría evitar la transmisión generando inmunidad humoral, además de poder utilizarse como *priming* o como *booster* en adolescentes-adultos pero sin los componentes tetánicos o diftéricos.

Portafolio vacunal del Reino Unido frente al SARS-CoV-2. Abierto el registro de voluntarios en participar en los ensayos clínicos con vacunas

23/07/2020

Según el gobierno del Reino Unido este país se ha asegurado un acceso precoz a noventa millones de dosis de vacunas frente al SARS-CoV-2 de las farmacéuticas *BioNTech/Pfizer* (30 millones) y *Valneva* (60 millones). La planta de esta última en Escocia, tras la inyección de 93 millones de libras, verá aumentada su capacidad de producción para el verano de 2021 con la idea de proporcionar hasta 100 millones de dosis de su vacuna inactivada. Simultáneamente, se ha asegurado un acceso a tratamientos de anticuerpos neutralizantes por parte de *AstraZeneca* para aquéllos con condiciones médicas inmunosupresoras. De esta manera, los grupos prioritarios para vacunar en Inglaterra, Gales, Escocia e Irlanda del Norte, -

sanitarios de primera línea, trabajadores sociales y los que tengan un riesgo aumentado por motivos de salud- dispondrán de suficientes dosis de vacuna.

También ha puesto en funcionamiento un [registro](#) para aquéllos que quieran formar parte de los estudios que se llevan a cabo con las vacunas candidatas del Reino Unido. Se espera que para octubre hayan firmado 500.000 voluntarios con el objetivo de acelerar la disponibilidad de una vacuna para acabar cuanto antes con la pandemia.

Estos acuerdos son independientes del acuerdo ya firmado con AstraZeneca para disponer de 100 millones de dosis de vacuna y del compromiso adquirido con la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* por valor de 250 millones de libras destinadas a facilitar un acceso equitativo y asequible a las vacunas y tratamientos para los países de baja renta.

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

23/07/2020

En la edición on-line de la revista The Lancet se han publicado los resultados de la fase II de ensayos clínicos de la vacuna de CanSino Biologics que utiliza como plataforma de vehiculización de la proteína S a un adenovirus 5 (Ad5) no replicante. Esta fase II comenzó antes de disponer de los

resultados de la fase I de esta misma vacuna y que ya se expusieron en esta Sección previamente, donde se puso de manifiesto que las altas dosis inmunizantes (1.5×10^{11}) se asociaban con un alto riesgo de efectos adversos graves. Es por ese motivo por el que se ha realizado esta fase II con dosis de 5×10^{10} y de 1×10^{11} de partículas víricas, con el objetivo de evaluar la seguridad e inmunogenicidad en una amplia muestra de voluntarios de 18 a 83 años (media de 39.7 años), así como para determinar la dosis apropiada para los futuros estudios de eficacia en esquema de una dosis intramuscular.

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

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

A partir del día 14 se detectaron anticuerpos frente a RBD con GMT's de 94.5 y 85.1 para las dosis 1×10^{11} y 5×10^{10} , respectivamente, que aumentaron de manera importante para el día 28 (5 y 3.8 veces más para las dosis altas y bajas, respectivamente). El 96% y el 97% de los que recibieron baja o alta dosis mostraron seroconversión -incremento del título en

cuatro veces desde niveles basales- para el día 28. Para este mismo día, ambas dosificaciones vacunales promovieron respuestas significativas de anticuerpos neutralizantes frente a virus SARS-CoV-2 vivo, con seroconversiones del 59% y del 47% para las dosis de 1×10^{11} y 5×10^{10} , respectivamente, y del 85% y 83% de seroconversión para el pseudovirus.

Los participantes con títulos bajos frente a Ad5 prevacunación generaron anticuerpos anti-RBD y neutralizantes, dos veces mayores que aquéllos con títulos altos. Los mayores de 55 años también mostraron menores títulos, a ambas dosis, y particularmente de anticuerpos neutralizantes frente a virus vivos. Los títulos anti-RBD y neutralizantes a pseudovirus se correlacionaron significativamente con los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a virus vivo, con coeficientes de correlación entre 0.72 y 0.75.

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

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

En la conclusión- discusión, los autores plantean interesantes

consideraciones:

- La inmunidad preexistente al vector Ad5 y la mayor edad influyó negativamente en las respuestas inmunes, particularmente en las humorales. De ello se deduce que en los que tienen altos títulos y son mayores de 55 años se podría plantear un esquema de dos dosis.
- Al ser la inmunidad previa la gran limitante del estudio, se podría estudiar un régimen de dos dosis de vacuna separadas por tres o seis meses para mejorar la respuesta inmune, tal y como se hace con la vacuna frente al virus Ébola, donde en aquéllos con altos niveles de anti-Ad5 los títulos de anticuerpos caen de manera importante a los seis meses
- Con la fiebre ocurrió lo contrario. Se asoció a menor edad y a menores títulos anti-Ad5.
- El porcentaje de población mundial con altos títulos de anticuerpos frente a Ad5: se estima un 80% en La India, 78% en Kenia, 67% en Tailandia, 64% en Uganda, 60% en Sudáfrica y menos del 30% en los Estados Unidos.
- Los hallazgos apoyan el paso a fase III de la vacuna a dosis de 5×10^{10} , que puede hacer de ella una potencial candidata para una vacunación de emergencia.
- Como limitaciones, los autores señalan que no se calculó por adelantado el tamaño de la muestra, que todos los participantes eran chinos, que el ensayo no incluyó a niños ni a aquéllos con antecedentes de padecimiento de COVID-19 y que el seguimiento solo duró 28 días.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

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

Potenciales beneficios de la vacunación frente al Virus del Papiloma Humano

23/07/2020

En [*The Journal of Infectious Diseases*](#), miembros de la *Cancer Research Division* de Australia han publicado los datos de un estudio en el que comparan las tasas de partos prematuros (PP) y de nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) entre 2000 y 2015. Comprobaron cómo en las cohortes maternas con una cobertura de vacunación frente a papilomavirus humano de entre el 60% y el 80% se constató una reducción relativa del 3.2% en los PP y del 9.8% en los PEG, tras ajustar por el año de nacimiento y la edad de la madre.

Aunque sujeto a las limitaciones propias de las características del estudio y al no poder excluirse factores de confusión, los hallazgos indican unos beneficios potenciales de la vacunación no documentados hasta la fecha, que pudieran ser debidos a efectos directos por la propia infección en el cuello uterino o a efectos indirectos por los tratamientos excisionales de las lesiones cervicales preneoplásicas.

Setenta y cinco países se interesan por pertenecer a COVAX y al Advance Market Commitment

23/07/2020

Según la [OMS](#), 75 países han mostrado su interés en unirse a *COVAX Facility* para proteger a sus ciudadanos y a los de otros países. Se trata éste de un mecanismo diseñado para garantizar un acceso rápido, justo y equitativo a las vacunas frente a la COVID-19. Estos países, que financiarían las vacunas por medio de sus propios presupuestos, se asociarían con noventa países de baja renta apoyados por donaciones voluntarias al *Gavi's COVAX Advance Market Commitment (AMC)*. En conjunto, estos 165 países representan el 60% de la población mundial.

El CEO de *Gavi Alliance*, Seth Berkley, ha declarado que COVAX es la única solución a escala mundial para enfrentarse a la pandemia. COVAX está co-liderada por Gavi, por *Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI)* y por la OMS. Logrará sus objetivos compartiendo los riesgos asociados al desarrollo de vacunas, invirtiendo en el proceso inicial de la fabricación y pretende disponer de 2.000 millones de dosis de una vacuna para finales de 2021. Las dosis se repartirán equitativamente de forma proporcional a su población y las primeras, serán para los sanitarios. Uno de los fabricantes cuya vacuna se encuentra en fases avanzadas de ensayos clínicos, AstraZeneca, se ha mostrado conforme en suministrar 300 millones de dosis si al final se licencia la vacuna.

Este proceso es favorable, incluso para aquellos países que

buscan acuerdos bilaterales con las compañías, ya que reducirá los riesgos asumidos en el caso de que fracasen una o más vacunas.

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

23/07/2020

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

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

La respuesta celular se midió mediante ELISpot y la humoral mediante: IgG ELISA frente a la glucoproteína S trimérica, mediante inmunoensayo (MIA) frente a esa glucoproteína y

frente al *receptor binding domain*, con tres test de anticuerpos neutralizantes con virus SARS-CoV-2 vivo (PRNT, MNA y neutralización del virus Marburg VN) y con uno de pseudoneutralización (pseudoNA). La fase II se realizó entre el 23 de abril y el 21 de mayo.

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

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

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

- Un esquema de una dosis es seguro a pesar de presentar una mayor reactogenicidad que la vacuna MenACYW-TT.
- El paracetamol profiláctico mejora la tolerancia sin reducir la inmunogenicidad.

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

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

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

Práctica eliminación de portadores nasofaríngeos de *Neisseria meningitidis* serogrupo A tras la vacunación masiva en África

23/07/2020

En *The Lancet* se han publicado los resultados de la encuesta de portadores de *Neisseria meningitidis* serogrupo A en dos distritos de Burkina Faso tras llevar a cabo una vacunación masiva con posterior introducción en calendario de la vacuna antimeningocócica conjugada frente al serogrupo A.

Se tomaron muestras en 2016 – seis años después de la campaña de vacunación- en los de 9 meses a 36 años y otra vez en 2017, cuando se introdujo la vacunación rutinaria a los quince meses de edad. La prevalencia del transporte en 13.758 participantes fue del 7.6% con 6.98% no agrupables, 0.48% portadores de serogrupo W, 0.10% de grupo C y 0% de serogrupo A.

Esta práctica eliminación de portadores de A refleja el efecto de la vacuna en nasofaringe, aunque con *clusters* localizados de serogrupos W y C. Aunque hacen falta estudios de mayor amplitud geográfica utilizando técnicas moleculares, las vacunas multivalentes que están por llegar y que cubren los serotipos A, C, W, X e Y es probable que reduzcan aún más la enfermedad meningocócica.

La compañía china Sinopharm anuncia el inicio de la Fase III en Abu Dhabi

23/07/2020

Según noticias de Medscape citando fuentes de Reuters, la farmacéutica china *Sinopharm* ha anunciado el inicio de la fase III de ensayos clínicos de su vacuna frente al SARS-CoV-2 en 15.000 voluntarios de Abu Dhabi.

El ensayo cuenta con la colaboración del departamento de salud de ese país y utiliza una vacuna inactivada ya utilizada previamente frente a la gripe y el sarampión, que se administrará en régimen de dos dosis separadas por tres semanas. Se prevé un seguimiento de los participantes de 18 a 60 años durante un año. En las fases I y II se observó que el 100% de los voluntarios desarrollaron anticuerpos tras recibir dos dosis.