

La F.D.A. de los Estados Unidos y las críticas del presidente Trump

31/08/2020

Según noticias de [STAT](#), el Presidente Donald Trump ha iniciado una cruzada contra la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en relación a la aprobación de las vacunas candidatas frente a la COVID-19. Algunos oficiales sanitarios de esa agencia han comentado que los ataques del presidente dañan a su credibilidad y temen que los incentivos políticos - las elecciones presidenciales del 3 de noviembre- puedan interferir en sus decisiones. A este respecto, debe considerarse que una aprobación prematura de las vacunas candidatas puede debilitar la confianza de la población americana en cuanto a su seguridad.

El pasado sábado, Trump acusó a la FDA de formar parte de una conspiración política (*deep state*) para dañar su campaña para la reelección. Hay que tener en cuenta que la FDA es una agencia política y que a su director lo nombran los políticos. Y aunque la clase política siempre ha interferido con la Agencia, tanto con republicanos como con demócratas, nunca lo han hecho tanto como con esta Administración, y menos aún, socavando el prestigio de sus empleados.

Como recientes injerencias en esta pandemia destaca la emisión de autorizaciones de uso en emergencia para la hidroxiclороquina y el plasma sanguíneo de pacientes recuperados de COVID19, siendo muy criticadas por la Administración Trump cuando la FDA decidió rescindir su aprobación.

¿Habrá una vacuna para finales de año? Una entrevista con el Dr. Paul Offit (Parte II)

31/08/2020

En [Medscape Infectious Diseases](#) se publica la transcripción de una entrevista al Dr. Paul Offit, profesor de pediatría del CHOP (*Children's Hospital of Philadelphia*), que se realizó el pasado 14 de agosto con el título "*How likely is a COVID-19 vaccine by the end of the year?*" y se ha traducido por su manifiesto interés. Dada su extensión, hemos considerado conveniente fraccionarla en dos entregas. He aquí la segunda de ellas:

Pregunta. Usted pertenece al comité asesor que aprueba las vacunas en la FDA. ¿Emitirá recomendaciones este organismo?

Respuesta. Sí, y me remito a la respuesta de su comisionado que se publicó en la revista [JAMA](#): "Dada la potencial difusión de una vacuna, se precisa de una discusión transparente antes de autorizar el uso de una vacuna en aras de que el público comprenda la evidencia que apoya su seguridad y eficacia".

El Dr. Anthony Fauci ha dicho que si la vacuna tiene una efectividad del 50%-60%, es suficiente.

Espero que sea superior. La respuesta a la pregunta es: ¿a qué porcentaje de la población necesitas vacunar para poder

detener la diseminación del virus? Y la respuesta depende de dos cosas: la contagiosidad del virus y la eficacia de la vacuna. Si asumimos un número reproductivo (R_0 de 2) y si asumimos una efectividad del 75%, sería razonable y factible que tendríamos que vacunar a 2/3 de la población, y si es del 50%, necesitarías vacunar al 100%.

¿Piensa que se reclutarán niños para los ensayos clínicos?

Hasta donde conozco, el límite inferior de edad de los participantes en los ensayos actualmente en fase III es de 18 años.

¿Y qué pasa con los de más de 65 años?

Sí, están participando en los ensayos y, además, son un grupo prioritario.

¿Qué hay acerca de los datos que sugieren que la vacuna puede ser menos efectiva en las personas con obesidad y sobrepeso?

Es posible. Se trata de un grupo en riesgo de padecer enfermedad grave, quizás porque no generan una adecuada respuesta inmune para deshacerse del virus.

A propósito de la estrategia de los anticuerpos monoclonales, ¿su mecanismo de acción sería como el de las vacunas?

La gran diferencia es que esos anticuerpos dirigidos frente al *receptor binding domain* de la *spike* del SARS-CoV-2 tienen una vida media, como mucho, que no llega a los seis meses, mientras que las vacunas generan una respuesta inmune activa que, al menos teóricamente, van a tener una vida media muy

superior.

Su respuesta, ¿reforzaría el concepto de que si padeces COVID-19 tienes inmunidad posterior?, ¿pueden ayudar los anticuerpos monoclonales en el desarrollo de una vacuna?

Correcto. Si, por ejemplo, administras esos anticuerpos neutralizantes, mides la cantidad presente en el suero y compruebas si estás o no protegido. Ello te puede indicar qué cantidad de anticuerpos son necesarios para estar protegido. Podrían, en cierto sentido, informar el desarrollo de las vacunas respecto al subrogado de protección.

¿Estamos fiando todo nuestro futuro únicamente a una vacuna?, ¿tenemos un plan B? Muchas personas dicen que no abrirán las escuelas o no se volverá al trabajo hasta que no haya una vacuna. Y cuando una encuesta dice que más de la mitad de los encuestados no están dispuestos a recibir una vacuna o que no la van a recibir en los primeros tres meses tras su comercialización, ¿cómo nos va a ayudar todo esto si carecemos de plan B?

Tendremos una vacuna. Me sorprendería si a la vista de los anticuerpos neutralizantes generados, las vacunas no fueran efectivas. Desconozco cuánto durará la protección, pero será efectiva como los anticuerpos monoclonales.

En relación a los que dicen que no se vacunarán, la pregunta formulada no es la correcta. Si me pregunta ¿recibiría la vacuna frente al COVID-19?, mi respuesta sería negativa hasta no disponer de los datos, y especialmente, los referidos a mi grupo de edad, la de los mayores de 65 años. Por tanto, la pregunta sería: ¿recibiría una vacuna con una efectividad del 75%, que te protegiera al menos durante un año, que se haya ensayado en más de 20.000 personas y que sea segura? Seguro

que aumentaría el número de los que responderían afirmativamente. Pero las respuestas también estarían en función de cómo esté la pandemia, del comportamiento del virus.

¿Dispondremos de suficiente tiempo para poder evaluar la seguridad de la vacuna?

La mejor respuesta la pudo dar el que yo considero como el padre de la vacunología moderna, Maurice Hilleman, que dijo: *“no respiraré aliviado hasta que no hayamos administrado los primeros tres millones de dosis”*. Tendremos que asegurarnos que los sistemas de vigilancia postcomercialización como el *Vaccine Safety Datalink* que nos va a proporcionar datos de seguridad en más de veinte millones de personas, estén en óptimo funcionamiento. Estos sistemas nos permitirán conocer los efectos adversos extraordinariamente infrecuentes como los que pueden ocurrir en uno de un millón de dosis de vacunas administradas.

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

Fallos de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en niños vacunados de edad apropiada de 2 a 59 meses de edad, España

31/08/2020

Hernández S, Moraga Llop F, Díaz A et al. Failures of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in age-appropriated vaccinated children 2-59 months of age, Spain. Emerg Infect Dis 2020;26:1147-1155

Estudio prospectivo en niños de 2 a 59 meses que fueron diagnosticados de enfermedad neumocócica invasora entre enero de 2012 y junio de 2016 en tres hospitales pediátricos de Cataluña, donde la cobertura de vacunación infantil con PnC antes de incluirla en el calendario sistemático de la Comunidad Autónoma alcanzaba el 63%. Los casos analizados estaban correctamente vacunados para su edad y se plantea conocer los fallos de vacunación.

Detectaron 24 casos de fallos de vacunación siendo los serotipos más comúnmente identificados el 3 (16), 19A (5 casos) y un caso para cada uno de los tipos 1, 6B y 14. La edad media fue de 31.3 meses y el 62% tenían edades entre 24 y 59 meses. Los casos se dieron en niños sin trastornos clínicos subyacentes y se asociaron a neumonía complicada (OR: 6.65 IC 95%: 1.91-23.21) y a diagnóstico por PCR (OR: 5.18 con IC 95%: 1.84-14.59).

Los autores concluyen que la mayoría de los casos en Cataluña se asocian a neumonías complicadas en niños sin factores de riesgo y el serotipo 3 es el más habitual. Aunque se incrementen las coberturas de vacunación, opinan que no

descenderá significativamente los casos por este serotipo aunque sí los otros detectados.

- [Fallos de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en niños vacunados de edad apropiada de 2 a 59 meses de edad, España](#)

Eficacia y seguridad de una dosis de refuerzo de vacuna antimeningocócica ACYW-TT administrada a los 10 años de la vacunación primaria con vacuna conjugada o la polisacarídica y su persistencia a largo plazo

31/08/2020

Quiambao B, Peyrani P, Lin P et al. Efficacy and safety of a booster dose of the meningococcal A, C, Y, W-tetanus toxoid conjugate vaccine administered 10 years after primary vaccination and long-term persistence of tetanus toxoid conjugate or polysaccharide vaccine. Hum Vacc Immunother doi.org/10.1080/21645515.2020.174363

Un ensayo previo con la vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico en adolescentes de 11 a 17 años

demostró una muy buena inmunogenicidad en comparación con la misma vacuna pero sin *carrier* proteico. En este estudio de extensión se evalúa la seguridad e inmunogenicidad a los diez años tras haber recibido un *priming* con una de las dos vacunas.

La inmunogenicidad la midieron mediante la actividad bactericida sérica utilizando complemento de conejo. De 229 enrolados, 169 y 58 recibieron la conjugada o la simple, respectivamente. Al mes de la dosis de recuerdo la respuesta para cada uno de los serogrupos osciló entre 81.5% al 95.7% para la vacuna conjugada y entre el 66.7% y el 94.1% para la polisacárida, respectivamente. Ambos grupos de vacunados tenían similares porcentajes para los serogrupos A, Y y W, excepto para el serogrupo C, siendo éstos fueron mayores para los que recibieron la vacuna conjugada. Asimismo, el porcentaje de sujetos con rABS mayor o igual a 1:8 osciló entre el 71.8% y el 90.8% para los de la vacuna conjugada. El menor correspondió al serogrupo W y el mayor para el serogrupo Y. No se detectó ninguna nueva señal de alarma respecto a la seguridad de ambas vacunas.

Los autores concluyen que una dosis de recuerdo de la vacuna conjugada (Pfizer) desencadena una robusta y funcional respuesta inmune a los diez años de haber recibido esa misma vacuna o una polisacárida simple no conjugada.

- [Eficacia y seguridad de una dosis de refuerzo de vacuna antimeningocócica ACYW-TT administrada a los 10 años de la vacunación primaria con vacuna conjugada o la polisacarídica y su persistencia a largo plazo](#)
-

Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico en personas ≥ 56 años: un estudio aleatorizado de fase III

31/08/2020

Esteves-Jaramillo A, Koehler T, Jeanfreau R et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in ≥ 56 -year-olds: a phase III randomized study. Vaccine available on line May 6, 2020

Ensayo clínico fase III aleatorio y doble ciego llevado a cabo en 35 lugares de los Estados Unidos en personas de 56 o más años para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica ACYW conjugada con toxoide tetánico, comparada con otra vacuna tetravalente, pero polisacárida simple sin *carrier* proteico.

Los participantes recibieron una dosis única de una de las dos vacunas, 451 la conjugada y 455 la polisacárida. La inmunogenicidad se midió con la actividad bactericida sérica utilizando complemento humano o suero de conejo como fuente del mismo en el día 30, y la seguridad se monitorizó hasta los seis meses.

La serorespuesta (título postvacunal de 1:16 con un prevacunal inferior a 1:8 o incremento de cuatro veces el título si los prevacunales eran mayores de 1:8) a la conjugada no fue inferior a la obtenida con la polisacárida (A:58.2% vs 42.5%;

C: 77.1% vs 49.7%; W: 62.6% vs 44.8%; Y: 74.4% vs 43.4%), respectivamente. En el día 30 los participantes que alcanzaron hSBA igual o superior a 1:8 fue mayor para todos los serogrupos en los que recibieron vacuna conjugada (77.4%-91.7% vs 63.1%-84.2%, respectivamente. No se identificó ningún problema importante de seguridad con ninguna de las dos vacunas.

Los autores concluyen que la vacuna (Sanofi) ofrece el potencial de reemplazar a la vacuna polisacárida simple en ese grupo de edad.

- Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico en personas ≥ 56 años: un estudio aleatorizado de fase III

Una sola dosis de vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano es inmunogénica y reduce las tasas de detección de VPH en mujeres jóvenes en Mongolia, seis años después de la

vacunación

31/08/2020

Batmunkh T, Dalmau M, Munkhsaikhan M et al. A single dose of quadrivalent human papillomavirus vaccine is immunogenic and reduces HPV detection rates in Young women in Mongolia, six years after vaccination. Vaccine 2020;38:4316-4324

Dado que se acumulan las evidencias que apuntan a que una sola dosis de vacuna frente al virus del papiloma humano puede proteger frente a las infecciones y a las displasias que llevan asociadas, los autores diseñan un estudio retrospectivo de cohortes apareadas con mujeres de Mongolia que fueron vacunadas en 2012, con edades comprendidas entre los 11 y 17 años, para comparar las tasas de detección del virus con las de las no vacunadas. Analizaron, también, la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente a los seis años de administrada la dosis en una muestra de 58 mujeres.

Reclutaron un total de 475 mujeres con edad media de 20.4 años, de las que 118 estaban vacunadas y 357 no vacunadas. La prevalencia de tipos vacunales 16 y 18 se redujo en un 92% (IC 95%: 44-99) al comparar con el grupo de no vacunadas (15.4%). El porcentaje de detección de oncotipos no incluidos en la vacuna fue similar entre vacunadas (26.5%) y no vacunadas (26.7%). Aproximadamente el 90% y el 58% de las vacunadas permanecían positivas serológicamente a los seis años para los dos oncotipos no vacunales, con unos títulos de anticuerpos neutralizantes de cinco y dos veces mayores que los de las no vacunadas.

Los autores exponen las limitaciones (tests utilizados) y concluyen que una dosis de la vacuna tetravalente se asocia con una reducción de las tasas de detección de VPH, lo que contribuye a engrosar la evidencia sobre las pautas de una dosis de vacuna, que será bienvenida en países de baja renta económica tanto por el impacto económico como por la mejora de

la logística.

- [Una sola dosis de vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano es inmunogénica y reduce las tasas de detección de VPH en mujeres jóvenes en Mongolia, seis años después de la vacunación](#)

El director del proyecto Warp Speed detalla las características de la operación

31/08/2020

En un artículo publicado en *The New England Journal of Medicine* el director de la operación *Warp Speed*, el Dr. Moncef Slaoui, detalla los pormenores de la misma. El objetivo es muy ambicioso: disponer de decenas de millones de dosis de una vacuna frente al SARS-CoV-2, segura, efectiva y autorizada por la FDA, para finales de año y de al menos, 300 millones de dosis disponibles y distribuidas a lo largo de 2021. La estrategia, por otra parte, descansa en unos principios clave: a) construir un portafolio que incluya dos vacunas candidatas de cada una de las cuatro plataformas para mitigar el riesgo en caso de fallo de alguna de ellas, b) acelerar el desarrollo sin comprometer la seguridad, eficacia o calidad. A este respecto se han armonizado los *end-points* y los tipos de analíticas de la fase III de los ensayos, y c) apoyar a las compañías financiera y técnicamente para que comiencen a producir vacunas a gran escala desde las fases clínicas

iniciales.

De las ocho vacunas en el portafolio ya se ha anunciado el partenariado con Moderna (mARN), Pfizer/BionTech (mARN), AstraZeneca (adenovirus), Janssen (adenovirus), Novavax (subunidades recombinantes adyuvadas) y Sanofi/GSK (subunidades recombinantes adyuvadas).

El Ministerio de Sanidad anuncia novedades en relación a la vacuna frente al SARS-CoV-2

31/08/2020

El [Ministerio de Sanidad](#) ha anunciado que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha autorizado a la farmacéutica belga Janssen, subsidiaria europea de Johnson & Johnson, va a llevar a cabo parte de la fase IIa de su vacuna de adenovirus 26 frente al SARS-CoV-2 en tres hospitales españoles (La Paz, La Princesa y Valdecilla). En nuestro país participarán 190 voluntarios de 18 a 55 años y de más de 65 años y se analizará la inmunogenicidad, seguridad, dosis e intervalo entre ellas, en su caso.

Además, ha anunciado que la farmacéutica norteamericana Moderna ha contratado con el laboratorio español Rovi la fase de rellenado (*fill and finish*) de su vacuna mRNA-1273.

Un esquema de una dosis de la vacuna antineumocócica de diez o trece serotipos, seguida de un booster en el segundo año tiene el potencial de proporcionar protección

31/08/2020

En la revista *Lancet Infectious Diseases* se publican los resultados de un estudio aleatorio en 600 niños sudafricanos que recibieron una o dos dosis de vacuna antineumocócica de diez o de trece serotipos a las 6 o 14 semanas de edad, seguidas de un *booster* de la misma vacuna en la semana 40 de edad, para comprobar la no inferioridad del régimen 1+1 respecto del 2+1.

Se comprobó que para ambas vacunas el esquema simplificado no era inferior en términos de respuesta inmune (IgG y opsonofagocitosis) respecto del régimen 2+1. Los firmantes, encabezados por Shabir Madhi, concluyen que la no inferioridad tras la administración de la dosis de recuerdo indica el potencial para reducir el número de dosis de vacuna en países de baja o media renta que tengan en marcha programas

consolidados de vacunación.

Una editorial acompañante se plantea los interrogantes pendientes, como los efectos de los esquemas simplificados en el transporte nasofaríngeo de *S. pneumoniae* y la extrapolación de resultados para países con distinta epidemiología y distribución de serotipos.

¿Habrá una vacuna para finales de año? Una entrevista con el Dr. Paul Offit (Parte I)

31/08/2020

En [Medscape Infectious Diseases](#) se publica la transcripción de una entrevista al Dr. Paul Offit, profesor de pediatría del CHOP (*Children's Hospital of Philadelphia*), que se realizó el pasado 14 de agosto con el título "*How likely is a COVID-19 vaccine by the end of the year?*" y se ha traducido por su manifiesto interés. Dada su extensión, hemos considerado conveniente fraccionarla en dos entregas. Esta es la primera de ellas:

Pregunta. Rusia ha comunicado que ya ha aprobado una vacuna. ¿Puede ayudar a la audiencia cuál es, exactamente, el proceso de aprobación de una vacuna en los Estados Unidos?

Respuesta. Con carácter general, a la hora de producir una vacuna se suele tardar de promedio unos 15-20 años. Todo comienza con lo que se llaman las fases preclínicas en las que al animal que sirve como modelo humano -mono, hurón o hámster- se le inyecta el virus frente al que queremos fabricar una vacuna. En caso de que le cause enfermedad, el próximo paso es el de administrarle una vacuna para ver si le evita padecer la enfermedad y, lo más importante, podemos estudiar qué parte de la respuesta inmune se asocia con la protección. Este último paso se denomina “prueba de concepto” (*proof of concept*).

Luego se pasa a la fase I, que suele incluir a 20-100 personas a las que se le administran distintas dosis de antígeno para conocer cuál es la óptima, segura e induce una buena respuesta inmune. La fase II incluye a cientos de personas para asegurarse que la vacuna induce la respuesta deseada. De ahí, se pasa a la fase “clave”, la fase III. Es la única que nos va a decir si la vacuna funciona y para ello, la administramos a miles de voluntarios, generalmente a unos 30.000. Unos la reciben y otros no, y de esa manera veremos si funciona y no genera un efecto adverso grave y relativamente infrecuente. Estas fases suelen durar de 15 a 20 años.

Al menos hay 27 vacunas candidatas en los Estados Unidos, de las que cinco están en fase III, pero varios fabricantes han comentado que hasta la fecha llevan reclutadas unas 5.000 personas, más o menos, de las 30.000 previstas. Eso implica que aún no han sido inyectadas, por lo que les queda “salir a la comunidad”, comprobar si se infectan con el virus y compararlas con un grupo control. Si esto es correcto, ¿cómo vamos de tiempo cuando la gente habla de una vacuna para finales de año?

Lo que comenta es correcto. Tomemos al fabricante Moderna como ejemplo. El esquema de vacunación constará de dos dosis, por lo que inyectas a 30.000 personas con vacuna o con placebo. Si

lo haces en un mes será todo un record, esto es ridículamente rápido, pero asumámoslo. Asumamos que para finales de agosto - lo que no va a ocurrir- se reclutan a 30.000 personas, y esos mismos, reciben vacuna o placebo. Habrá que esperar un mes para administrar la segunda dosis y para finales de septiembre todos ya habrán recibido la segunda dosis. Espera dos semanas para poder analizar la respuesta inmune y llegamos a mediados de octubre. Esperemos, entonces, que una parte suficiente de los que constituyen el placebo se hayan infectado y enfermado, ya que queremos medir (*end-point*) la enfermedad moderada-grave. Pero no olvidemos que, simultáneamente, les aconsejaremos a los participantes que para que no caigan enfermos lleven mascarillas, se laven las manos y mantengan la distancia social. No puedo imaginar que haya datos de los ensayos para finales de año.

¿Por qué ha anunciado Rusia que ha aprobado una vacuna que, además, se llama Sputnik V, si no han acabado la fase III o ni siquiera la han comenzado?

Nadie lo sabe. Rusia es una caja negra cuando se habla de ciencia. Además, resulta irónico que se denomine Sputnik V cuando estuvo en el espacio durante cinco días antes de que dieran a conocer la noticia. Pienso que esa vacuna consta de dos adenovirus no replicantes, administrados separadamente, que expresan el gen de la *spike*. No es posible que hayan finalizado la fase III aunque lo diga Vladimir Putin. Lo que me preocupa es que mi Administración se sienta presionada para acelerar algo que no se puede acelerar.

¿Hay vacunas que hayan fracasado en la fase III?

Sí.

Entonces el tener datos aleccionadores en la fase II no garantiza el éxito de la fase III ¿correcto?

Sí. Quizás lo más egregio fue la vacuna frente al virus respiratorio sincitial. Funcionaron bien las fases I y II, pero fracasó estrepitosamente en la fase III.

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