

Comienzan los ensayos clínicos con la vacuna de la Universidad de Queensland

20/07/2020

La [Universidad de Queensland](#) ha anunciado que ha comenzado en Brisbane la fase I de los ensayos clínicos de una vacuna frente al SARS-CoV-2 con 120 voluntarios de 18 a 55 años que recibirán dos dosis de la vacuna separadas por cuatro semanas y serán seguidos durante un periodo de doce meses. Las fases preclínicas comenzaron el pasado febrero en las que se comprobó que la vacuna inducía la producción de anticuerpos neutralizantes. Los líderes del proyecto confían en disponer de resultados en tres meses.

El gobierno del Estado ha aportado diez millones de dólares australianos para acelerar el desarrollo, mientras que la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* contribuyó con 4.5 millones de dólares norteamericanos.

La vacuna se basa en la glicoproteína vírica S, pero estabilizada mediante una tecnología “*molecular clamp*” en la que un polipéptido mantiene la forma original de la proteína. Esta técnica ya ha sido ensayada en vacunas prototipo frente a gripe, virus Nipah y SARS-MERS y cuenta con la asesoría técnica de la compañía CLS.

¿Por qué tienen que hacerse ensayos clínicos en África? La pandemia golpea con fuerza al continente africano

20/07/2020

Emotiva reflexión publicada en [*The Journal of Infectious Diseases*](#) acerca de los debates en los que se plantea la realización en África de ensayos clínicos de las vacunas frente al SARS-CoV-2.

Todo surgió cuando en un programa de la televisión gala un clínico francés sugirió que se podía ensayar en ese continente la vacuna BCG como prevención de la COVID-19, con un simple argumento: sus habitantes carecen de mascarillas, de tratamientos y de cuidados intensivos. Aunque no se referían a una vacuna específica frente al SARS-CoV-2, esa afirmación desencadenó un escándalo mundial y el propio director general de la OMS declaró: “África no puede y no será tierra para ningún ensayo de vacunas frente a la COVID-19; tiene que finalizar la mentalidad colonial y aseguro que eso no ocurrirá en el Continente”. Esa publicidad negativa alimentó las sospechas sobre la investigación biomédica y se instauró un sentimiento generalizado de rechazo a la posibilidad de realizar allí ensayos clínicos de las potenciales vacunas.

El autor del presente artículo, investigador *del Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa*, a la vista de lo expuesto, propone una serie argumental a favor de realizar ensayos clínicos en voluntarios africanos.

Imperativos de Salud Pública

Aunque tiene un número relativamente bajo de casos -el artículo se publicó el 3 de junio- cabe la posibilidad de que

estos datos no reflejen la realidad debido a la escasa vigilancia epidemiológica existente. Al revisar las estadísticas de los países más poblados, Sudáfrica, Egipto, Kenia y Nigeria, se comprueba ciertamente que esa vigilancia es muy pobre. Pero África es particularmente susceptible a la infección pandémica, ya que el 56% de su población urbana se concentra en ámbitos insalubres y de alto hacinamiento, en la que solo el 34% de los hogares tienen acceso a instalaciones para un simple lavado de manos. Adicionalmente, tiene una carga desproporcionada de SIDA, tuberculosis y malaria, con bajas ratios de camas hospitalarias y de profesionales sanitarios, con una alta dependencia de productos médicos y farmacéuticos procedentes del exterior. Se calcula que entre 300.000 y 3.3 millones de sus habitantes pueden perder la vida como resultado directo de la COVID-19, en función de las medidas de contención que se adopten. Estos datos epidemiológicos y sanitarios, unidos a las brechas en las coberturas de vacunación frente a sarampión y poliomielitis, entre otras enfermedades inmunoprevenibles, son más que convincentes para ensayar en África la vacuna frente a la COVID-19.

Bases científicas

Hasta ahora los ensayos tienen lugar en América, Europa, Asia y Australia, pero si no se ensaya en países africanos, sus habitantes, llegado el caso, recibirían una vacuna confiando en que la eficacia mostrada en esos ensayos se obtenga también en la población africana. De todos es conocido que tras la exposición a un virus, la genómica del huésped juega un papel clave en la susceptibilidad, en la progresión de la enfermedad y en el desenlace clínico. A este respecto, la respuesta inmune entre africanos y europeos puede ser distinta, especialmente en el caso de los genes involucrados en las respuestas inflamatorias y antivíricas. Ello tiene su importancia por las interacciones que para la patogénesis vírica existen entre la inmunidad innata y la adaptativa.

Del mismo modo, la etnicidad y los ancestros geográficos influyen en la respuesta inmune, como se ha comprobado para la vacuna frente al rotavirus. Teniendo presente estos factores, no puede asumirse que una vacuna con eficacia demostrada en poblaciones asiáticas o caucásicas tenga una similar en población africana o en todos los escenarios del continente. Por ello, es crucial que los africanos formen parte, desde el principio, de los ensayos clínicos. Además, África tiene una amplia historia en albergar y realizar ensayos clínicos.

Imperativo ético

En el caso de que la vacuna fuera ineficaz en la población africana, su exclusión de los ensayos clínicos podría hacerles perder un tiempo precioso. Los ensayos en el continente tienen:

- Valor social. La investigación sería una respuesta a las urgentes necesidades y prioridades en salud de la población.
- Equidad. La inclusión de colectivos desfavorecidos o marginales en los ensayos puede contribuir en el avance de la investigación global en esa faceta.
- Solidaridad. O pensar cómo podemos permanecer unidos para defender los intereses de los grupos vulnerables, y
- Bien común. Que nos requiere a compartir cargas y beneficios y a sacrificarnos los unos por los otros.

En definitiva, deben hacerse ensayos clínicos acordes con las directrices éticas locales e internacionales que incluyan a investigadores de la zona y sustentados por personas representativas de la comunidad.

El incremento en Sudáfrica de un 24% de los [casos](#) de COVID-19 en una semana hace temer una espantosa tormenta en el continente africano. Su ministro de salud ha apelado a los 58 millones de habitantes del país para que cambien sus conductas

en un intento de desacelerar la diseminación del virus; hasta el [16 de julio](#) se habían confirmado 311.049 casos con 4.453 fallecimientos. El responsable de los *Africa Centres for Disease Control and Prevention* expresó su preocupación por el impulso que está ganando la epidemia: hasta el 9 de julio se confirmaron en el continente 512.039 casos y 11.915 muertes, acaparando Sudáfrica, Egipto, Nigeria, Ghana y Argelia el 71% de las infecciones. En este sentido, subyacen las sospechas de que la falta de tests diagnósticos y las reticencias de algunos países para compartir información están enmascarando el verdadero alcance de la diseminación continental del virus.

En esta línea, el *African Development Bank* ha estimado que cerca de 50 millones de africanos pueden caer en una extrema pobreza como una consecuencia económica de la pandemia y estima que se perderán entre 24 y 30 millones de empleos este año, con especial incidencia en Nigeria como país más poblado de África.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

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

XXIV Curso de Actualización – Vacunas 2020 – EDICIÓN

VIRTUAL

20/07/2020



Los días 21 y 22 de octubre tendrá lugar el XXIV Curso de Actualización en Vacunas, organizado por el Hospital Vall d'Hebron, aunque en esta ocasión y debido a la crisis sanitaria, se celebrará en formato virtual. La jornada cuenta con la dirección médica de la Dra. Magda Campins y el Dr. Fernando A. Moraga-Llop.

[Información e Inscripciones](#)

Inmunogenicidad y seguridad

de una vacuna antimeningocócica cuadrivalente conjugada con toxoide tetánico (MenACYW-TT) en niños sanos: un estudio aleatorizado de fase II

20/07/2020

Vesikari T, Borrow R, Forsten A et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in healthy toddlers: a Phase II randomized study. Hum Vacc Immunother published on line 01 April 2020

Resultados de seguridad e inmunogenicidad de la fase II de un ensayo clínico aleatorio, controlado y abierto con una dosis de una vacuna antimeningocócica tetravalente ACYW conjugada con toxoide tetánico en niños de 12 a 24 meses de ocho centros sanitarios de Finlandia.

La vacuna se administró aisladamente y se comparó con otra vacuna comercializada y conjugada con toxoide tetánico en cuanto a la seguridad y la actividad bactericida sérica con complemento humano o de conejo. Se reclutaron 188 niños que se aleatorizaron 1:1.

Al día 30 las serorrespuestas hSBA (<8 basal y post vacunación ≥ 8 o >8 basal e incremento por cuatro tras la vacunación) fueron comparables entre ambos grupos (96.7-100% y 86.0-100%) para la vacuna en cuestión y la comercializada, respectivamente, y para los cuatro serogrupos. Para los efectos adversos no solicitados fueron de intensidad grado 1 o 2. No se registraron reacciones de hipersensibilidad inmediata

ni otras reacciones que provocaran abandonar el ensayo.

Los autores piensan que si estos datos se confirman en los de la fase III, la vacuna puede ser prometedora como una opción alternativa para aquellos niños que vayan a recibir por vez primera la vacuna antimeningocócica.

- Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica cuadrivalente conjugada con toxoide tetánico (MenACYW-TT) en niños sanos: un estudio aleatorizado de fase II

Vacunación antigripal y Síndrome de Guillain-Barré. Un estudio de serie de casos autocontrolado

20/07/2020

Grave C, Boucheron P, Rudant J et al. Seasonal influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome. A self controlled case series study. Neurology published ahead of print on February 25, 2020

Estudio que utilizando datos nacionales de Francia metropolitana evalúa el riesgo de padecer un Síndrome de Guillain-Barré (SGB) tras la recepción de la vacuna antigripal estacional.

Para ello, diseñan un estudio autocontrolado de series de casos con todos los casos de SGB acontecidos desde el 1 de

septiembre al 31 de marzo de los años 2010 a 2014, extraídos del sistema nacional de datos. El periodo de riesgo se definió como el que comenzaba un día después de recibir la vacuna y hasta 42 días después. La incidencia del SGB durante este periodo de riesgo se comparó con la del periodo control (desde el día 43 hasta el 31 de marzo) y se estimó la ratio de la tasa de incidencia ajustada por la estacionalidad y la presencia o no de infecciones agudas.

En las temporadas analizadas se registraron 3522 episodios de SGB y entre ellos, el 15% de pacientes (527) habían recibido la vacuna antigripal. Un total de 140 pacientes desarrollaron el síndrome en los 42 días posteriores. El riesgo bruto de desarrollarlo no aumentó significativamente, con una IRR de 1.02 e IC 95%: 0.83-1.25. Este resultado permaneció como no significativo tras los ajustes mencionados (IRR: 1.10, IC95%: 0.89-1.37). Por el contrario, el riesgo fue cuatro veces superior tras una infección respiratoria aguda (IRR: 3.89 con IC95%: 3.52-4.30) o tras una infección del tracto gastrointestinal (IRR: 3.64, IC 95%: 3.01-4.40).

Los autores, tras destacar las fortalezas y las limitaciones del estudio (identificación de las infecciones respiratorias y gastrointestinales por el reembolso de los tratamientos y la asimilación de la fecha de la vacunación con la de la compra) concluyen que no han encontrado aumento del riesgo de SGB tras la vacunación, pero sí tras el padecimiento de infecciones comunes.

- Vacunación antigripal y Síndrome de Guillain-Barré. Un estudio de serie de casos autocontrolado
-

Inmunogenicidad a largo plazo tras la vacunación frente a la fiebre amarilla en sujetos inmunodeprimidos y sanos

20/07/2020

Burkhard J, Ciurea A, Gabay C et al. Long-term immunogenicity after yellow fever vaccination in immunosuppressed and healthy individuals. *Vaccine* 2020;38:3610-3617

Estudio prospectivo de cohortes multicéntrico en seis clínicas de reumatología y dos centros de vacunación del viajero suizos para evaluar la preservación a largo plazo de la protección humoral frente a la fiebre amarilla en pacientes que habían sido vacunados antes del comienzo de un tratamiento inmunosupresor.

Examinaron a 35 pacientes sanos y a 40 inmunodeprimidos por enfermedades autoinmunes o trasplantados de órgano sólido. Incluyeron en el grupo de inmunodeprimidos a los que estaban con hidroxicloroquina y sulfasalacina al ser inmunomoduladores no inmunosupresores.

El tiempo medio desde la última dosis de vacuna fue de 20.6 años (IQR: 14.4-31.5) en el grupo a estudiar y de 23.4 años en el grupo control. El tiempo medio entre la última dosis de vacuna y la extracción sanguínea fue de 4.6 años (IQR: 0.9-8.4 años). 35 pacientes inmunodeprimidos (88%) se mantenían seropositivos ($\text{PRNT} \geq 1:10$), mientras que lo estaban el 89% del grupo control. La media geométrica de los títulos de anticuerpos no fueron distintos entre ambos grupos. El único factor de riesgo para una menor concentración de anticuerpos neutralizantes fue la duración de la enfermedad de base. Se encontró un nivel insuficiente de anticuerpos en nueve

individuos que habían recibido solamente una dosis de vacuna - media de 17 años desde la vacunación, y dos de ellos con más sesenta años-.

Los autores concluyen que la medicación inmunosupresora no parece alterar la duración a largo plazo de la inmunidad humoral, aunque sería necesaria una segunda dosis de vacuna para garantizar la inmunidad a largo plazo.

- [Immunogenicidad a largo plazo tras la vacunación frente a la fiebre amarilla en sujetos inmunodeprimidos y sanos](#)

Inmunogenicidad y seguridad de una dosis de refuerzo de vacuna antimeningocócica cuadrivalente conjugada con toxoide tetánico en adolescentes y adultos: un estudio aleatorizado de fase III

20/07/2020

Añez G, Hedrick J, Simon M et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in adolescents and adults: a phase III randomized study. Hum Vacc Immunother Epub ahead of print

March 25, 2020

Fase III de un ensayo clínico, doble ciego, multicéntrico, aleatorio y con control activo diseñado para comparar la seguridad e inmunogenicidad de una dosis de recuerdo de una vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada ACYW-TT en mayores de quince años que recibieron otra vacuna tetravalente conjugada (MenACYW-DT o MenACYW-CRM) de cuatro a diez años previos y con diez o más años.

La inmunogenicidad se midió antes, a los seis y a los treinta días del booster mediante hSBA y rSBA. La seguridad se constató hasta el día 180 posterior a la vacunación. 798 voluntarios formaron parte de la evaluación de la inmunogenicidad y 790 de la seguridad. Se demostró la no inferioridad de la vacuna en estudio respecto a los comparadores y para cada uno de los serogrupos, siendo superiores los títulos de anticuerpos para la vacuna conjugada con tétanos. A los seis días también fue similar la serorrespuesta y la seroprotección. La frecuencia de los efectos adversos postvacunales fueron similares entre ambos grupos. La inmunogenicidad se mantuvo independientemente de la edad, del tiempo transcurrido desde la vacunación y del tipo de vacuna utilizado en el *priming*.

Los autores piensan que el estudio proporciona evidencias de que una dosis de recuerdo a los cuatro o diez años después de la primovacunación puede desencadenar una rápida y robusta respuesta inmune en adolescentes.

- [Immunogenicidad y seguridad de una dosis de refuerzo de vacuna antimeningocócica cuadrivalente conjugada con toxoide tetánico en adolescentes y adultos: un estudio aleatorizado de fase III](#)

Reducción de los casos de hospitalización por gastroenteritis aguda causados por rotavirus en Australia

20/07/2020

En la revista [*Pediatric Infectious Diseases Journal*](#) se publica el impacto de la vacunación frente a los cuadros graves de gastroenteritis aguda causada por rotavirus en un estado australiano y se compara con la etapa prevacunal. Para ello analizan los datos de hospitalización de niños menores de 5 años en un hospital terciario de *South Australia*, divididos en dos periodos (prevacunal: 2005 a 2007) y postvacunal (2009 a 2013) y miden la gravedad mediante la escala de Vesikari.

En el estudio se aprecia cómo se redujo significativamente el número de ingresos de los de 6 meses a 2 años entre ambos periodos, aumentando la edad media al ingreso, pasando ésta de 18 a 29 meses. En los casos acontecidos en el periodo postvacunal, el 21% había recibido tres dosis de vacuna, aunque el score Vesikari medio fue significativamente inferior en vacunados frente al de los no vacunados.

A pesar de que continúan las hospitalizaciones por rotavirus tras la vacunación sistemática, se ha comprobado una reducción evidente entre los menores de dos años, un aumento en la edad de ingreso y una menor gravedad del cuadro en vacunados.

La impresión del Dr. Anthony Fauci respecto del rendimiento de las primeras vacunas frente al SARS-CoV-2

20/07/2020

El Dr. Fauci, director del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de los Estados Unidos y máximo asesor presidencial en materia de salud, junto a otros expertos en enfermedades infecciosas, ha [comentado](#) que las vacunas de primera generación frente a la COVID-19 puede que no eviten la infección ni la transmisión del virus, aunque puedan evitar enfermedad grave y fallecimientos. Aun así, es bastante probable que sean unas vacunas muy útiles. A este respecto, el CEO de *AstraZeneca* dijo que no está claro si su vacuna va a aclarar el virus y si algunos de los vacunados van a precisar de una segunda dosis de vacuna. Añadió además, que incluso aunque la vacuna no elimine el virus en una persona vacunada, la cuestión a resolver será durante cuánto tiempo permanecerá y si en ese caso, seguirá contagiando.

Uno de los grandes problemas que se pueden originar en caso de que la vacuna no corte la transmisión del virus es que la mayoría de los vacunados puedan asumir que se encuentran protegidos y que, por tanto, no necesitan protección adicional para ellos o para evitar la transmisión a terceros.

Las salvaguardas necesarias de una vacuna frente al SARS-CoV-2

20/07/2020

Interesante "[Viewpoint](#)" publicado en JAMA en el que la Dra. Nicole Lurie de la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovation* aborda el asunto de las salvaguardas que se precisan en el desarrollo de las vacunas frente al COVID-19.

Con más de 200 vacunas candidatas que se desarrollan a una velocidad sin precedentes, miles de millones de dólares comprometidos y firmas farmacéuticas trabajando con la incertidumbre de si su vacuna va a tener éxito, está tomando forma un preocupante movimiento de escépticos que dudan de las futuras vacunas frente al SARS-CoV-2. A este respecto, una encuesta realizada en el mes de mayo en los Estados Unidos puso de manifiesto que de 1056 entrevistados, solo el 49% tenían previsto recibir la vacuna, el 31% tenían dudas y el 20% no estaba dispuesto a hacerlo, especialmente por motivos de seguridad.

La mejor respuesta para contrarrestar esas preocupaciones pasaría por implementar un abordaje transparente y riguroso sobre el desarrollo y la regulación por parte del regulatorio de los Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA), de las vacunas candidatas. Para ello es imprescindible que se respete la independencia de la autoridad regulatoria, se mantengan los estándares preestablecidos y que los políticos estén al margen para evitar episodios como el acontecido con la hidroxiclороquina. Para ayudar a asegurar la mejor decisión e incrementar la confianza del público, los reguladores deben

ser transparentes en cuatro puntos que salvaguarden el desarrollo de las vacunas frente al SARS-CoV-2.

Potente evidencia de efectividad

La mejor manera de comprobar si una vacuna es efectiva es mediante ensayos clínicos que recluten a miles de voluntarios que se realicen en comunidades donde prosiga circulando el virus. Si se cumplen ambas situaciones, se pueden obtener datos sólidos en cuestión de meses. Un punto crítico pasa por estudiar su efectividad en poblaciones racialmente diferentes, en personas mayores y en aquéllas con patologías crónicas de base.

Ahora es el momento para que la FDA comience a explicar a la población las características de esos estudios. Entretanto no haya un subrogado sério de protección que aceleraría la licencia por el regulatorio, hay que recurrir a los *end-points* clínicos tradicionales.

Evidencia sólida de seguridad, incluyendo poblaciones “clave”

En una situación pandémica con un alto número de personas en riesgo, las vacunas, al contrario que los fármacos terapéuticos, se van a administrar a un gran número de personas sanas. Implica, por tanto, que tienen que ser extremadamente seguras. Por ello, la FDA debe explicar cómo analiza los datos de seguridad generados en los ensayos clínicos antes de permitir un uso masivo de las vacunas candidatas.

Una vez que se haya establecido su seguridad, los estudios se ampliarán a embarazadas y a niños, por el riesgo que presentan éstos de desarrollar el síndrome inflamatorio multisistémico. Asimismo, se investigará la posibilidad de que la vacuna genere un cuadro inmunopatológico en el caso de desarrollar una infección “*breakthrough*”.

Consentimiento informado en el caso de uso de vacunas antes de

su licencia

Durante una situación pandémica, la FDA tiene varias opciones para que esté disponible una vacuna para cientos o miles de personas antes de su aprobación oficial. Dispone para ello de dos fórmulas: la del “uso compasivo” que permite acceso a la vacuna con un consentimiento informado y con reportes de efectos adversos, y la de la “autorización de uso como emergencia” (AUE) siempre que no haya alternativas aprobadas. Esta última se basa en una evaluación específica de riesgo/beneficio y en evidencias que apoyen que un producto “puede ser efectivo” y que sus beneficios potenciales y conocidos probablemente compensen los riesgos potenciales y conocidos. Por las suspicacias -en caso de ser inefectiva, poco segura o se perciba como algo en experimentación- que esta autorización podría generar en la población, lo mejor es que la FDA requiera un consentimiento informado mediante un procedimiento en el que se explicitaría el porqué de que la vacuna solo se encuentre disponible bajo el status de AUE.

Independientemente de los caminos que se sigan, y además del consentimiento informado, sería preferible focalizar el uso inicial de una vacuna no aprobada en aquellos con alto riesgo de infección o con los propensos a desarrollar una enfermedad grave.

Sistemas integrales de monitorización de la seguridad

Debido a que algunos efectos adversos graves postvacunales son excepcionalmente infrecuentes, es crítico asegurar que se detectan, se declaran y se abordan con rapidez. Para ello es imprescindible una vigilancia casi en tiempo real durante el despliegue de la campaña de vacunación y la comunicación anticipada a la población sobre la posibilidad de que aparezcan y de cómo responderá la FDA.

Los autores concluyen: **“a medida que los Estados Unidos y otros países aceleran para conseguir una vacuna frente a la**

COVID-19, estas salvaguardas deben estar vigentes para alcanzar la meta de disponer de una vacuna segura y efectiva que finalice con la pandemia tan rápida y seguramente como sea posible, a la par que se gane y se conserve la confianza y la tranquilidad de la población”.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

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