

La farmacéutica Moderna inicia ensayos clínicos con niños

19/03/2021

Según [Healio Primary Care](#), la farmacéutica *Moderna, Inc.* ha anunciado el comienzo de la fase II/III de su vacuna de ARN mensajero en niños de seis meses a doce años, habiendo finalizado la fase de reclutamiento que consta de 6.750 sujetos. El estudio lleva por nombre *KidCOVE* y se lleva a cabo con la colaboración del *National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)* y el *Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)*.

El ensayo consta de dos partes: la primera es un ensayo abierto y con escalada de dosis que será seguido de uno aleatorio, ciego y controlado con placebo. En ambos se examinará la seguridad, tolerancia, reactogenicidad y la eficacia de dos dosis de vacuna separadas por 28 días. En la primera parte los participantes serán los de dos a doce años y recibirán dosis de 50 o de 100 microgramos. Los de edades comprendidas entre los seis meses y los dos años recibirán la primera dosis de una de las siguientes tres concentraciones: 25, 50 o 100 microgramos. Tras la administración, un análisis provisional evaluará qué dosis será la que se administre en la segunda parte del ensayo. Tras la segunda dosis, los participantes serán seguidos durante doce meses y la eficacia/efectividad se medirá bien por correlatos de protección, si es que ya estuvieran disponibles, o mediante “*immunobridging*” a los de 18 a 25 años.

El pediatra y vacunólogo Dr Paul Offit se ha mostrado muy partidario del ensayo y comentó que el pasado año fallecieron por COVID-19 en los Estados Unidos 170 niños, los mismos que anualmente fallecen por gripe.

En abril estarán disponibles los resultados del ensayo clínico de la vacuna de AstraZeneca en los EEUU

19/03/2021

Según Medscape Infectious Diseases, los resultados generados en la fase III de la vacuna de AstraZeneca en los Estados Unidos están siendo revisados por un plantel de científicos independientes y la autorización como uso en emergencias pudiera llegar en un mes. Se encuentran analizado los datos de más de 32.000 individuos que han formado parte del mismo y si se muestra segura y eficaz, la FDA autorizará su uso, según comentó el director de los NIH, Francis Collins. Estima que el regulatorio necesitará unas tres semanas para el análisis, tras lo cual, los expertos asesores emitirán su recomendación definitiva.

El ensayo es completamente independiente del llevado a cabo en otros países y que fueron el soporte para aprobación para su uso en varios países, incluidos los de la Unión Europea.

La vacuna tipo “virus-like

particle” de GlaxoSmithKline y Medicago

19/03/2021

La farmacéutica del Reino Unido, GlaxoSmithKline, se alía con la compañía canadiense Medicago para elaborar una vacuna recombinante frente a la COVID-19 tipo “*virus like particle*” (VLP) que incluirá un adyuvante propiedad de la primera. El prototipo de vacuna comenzó con una fase II/III el pasado noviembre y ahora va a comenzar la fase III de los ensayos clínicos reclutando cerca de 30.000 pacientes, evaluando, simultáneamente, antígenos orientados a combatir las nuevas variantes.

Los pacientes de 18 a 65 años recibirán dos dosis de 3.75 miligramos de VLP separadas por 21 días. Posteriormente, entrarán en el ensayo los de 65 o más años y los adultos con comorbilidades. El antígeno S del SARS-CoV-2 se obtiene mediante transfección transitoria de la planta *Nicotiana benthamiana* y se expresa en forma de VLP remediando la estructura original del virus.

¿Hay unas vacunas mejores que otras?

19/03/2021

A la vista de la aparición de opiniones que entran a valorar si hay vacunas frente a la COVID-19 que sean mejores que otras, profesionales de la *University of Maryland Center for Vaccine Development and Global Health*, publican en [Clinical Infectious Diseases](#) una excelente revisión en la que tratan

las diferencias entre las distintas vacunas frente al virus y exponen los motivos por los que no se pueden comparar entre ellas. Básicamente las diferencias residirían, entre otras, en la población reclutada, en las cepas circulantes de SARS-CoV-2, en la fuerza de la infección, en la definición de los *end-points*, y en el momento de comenzar a medir la eficacia.

Características de la población a estudiar

La elección de los participantes en los ensayos incluye el que los resultados sean generalizables al resto de la población, la factibilidad del seguimiento, la presencia de comorbilidades y de otros determinantes de salud. Unos ensayos incluyen a pocas personas mayores en las que debe considerarse la gravedad como un *end-point* y otros, por su parte, incluyen a minorías raciales o étnicas pudiendo afectar a las estimaciones de la eficacia vacunal en función de la fuerza de la infección en esas comunidades.

Serostatus de los participantes

El número de personas con seropositividad basal al SARS-CoV-2, consistente con una exposición previa al virus, irá aumentando a medida que vaya pasando el tiempo, y, ello, puede impactar en el cálculo de la eficacia de la vacuna. Esto cobra más fuerza una vez que se ha comprobado como la infección actúa como una impregnación del sistema inmune (*priming*), lo que produce unas respuestas inmunes muy potentes al recibir una sola dosis de vacuna, comparado con los seronegativos basalmente. En los ensayos de las vacunas de mRNA y en las de vectores de chimpancé, se excluyeron los voluntarios que en los análisis primarios eran bien seropositivos o carecían de resultados al respecto.

Cepas del virus, su prevalencia y la dinámica de la transmisión

Las características de las cepas del SARS-CoV-2, sus nuevas

variantes y la intensidad de la circulación difieren según los ensayos clínicos. La variante B.1.1.7, asociada con una mayor transmisibilidad y potencialmente más virulenta es ahora la prevalente en el Reino Unido. La B.1.351, aparecida por vez primera en Sudáfrica y que incluye cambios más significativos en la glicoproteína S, ha aparecido en los Estados Unidos en el mes de febrero, mientras que la P1, también más transmisible, ya se encuentra en veinte países.

Las vacunas se comportarán de manera distinta, en cuanto a su eficacia, a medida que aparezcan cepas más heterólogas y conforme continúe la pandemia, aparecerán nuevas cepas con mutaciones en la proteína S (*spike*). Estas mutaciones afectarán a la transmisión, a la virulencia y a las respuestas a las vacunas desarrolladas, y por tanto, supondrán un factor crítico en la determinación de la eficacia de las mismas en un mismo ensayo y entre ensayos.

Al margen de la cepa vírica, puede haber otros factores que afecten a la dinámica de la transmisión en un ensayo clínico o entre varios ensayos. La intensidad de la epidemia, el número de retos infecciosos al huésped y un mayor inóculo vírico pueden estar presentes en un ambiente de gran densidad poblacional. Por su parte, las intervenciones no farmacéuticas como el empleo de mascarillas pueden reducir el inóculo y podrían generar una respuesta inmune en el expuesto sin padecer enfermedad clínica significativa. Por consiguiente, podría resultar difícil diferenciar el efecto de las vacunas en evitar la COVID-19 con los efectos resultantes de la implementación de las medidas de mitigación.

Diseño del ensayo

Los *end points* también pueden ser distintos entre ensayos, ya que pueden medir casos asintomáticos, pre-sintomáticos, leves, moderados, graves y críticos. Pero incluso aunque los ensayos midan lo mismo, puede variar cómo se monitorizan, recogen y analizan los síntomas, así como su especificidad, y todo ello,

puede modificar el momento en el que se evalúan los casos o cuándo cumplen con los criterios de gravedad.

Momento de la evaluación de la eficacia

También impacta en la interpretación de los resultados el momento en el que se mide la eficacia de la vacuna. Esta puede ser radicalmente diferentes si los *end-points* se recogen al día siguiente de la vacunación o a partir de las dos semanas tras haber recibido la segunda dosis de vacuna. Si, además, extendemos el periodo de medición unos pocos meses, nos podemos encontrar con una inmunidad menguante (*waning*) y con la aparición de nuevos virus mutados que pueden dar lugar a una reducción de la eficacia.

Como últimas consideraciones, los autores se afirman en que el éxito de los programas de vacunación, en última instancia, se miden por la capacidad de evitar la enfermedad y no por la capacidad de alcanzar una alta eficacia en un ensayo clínico aleatorio. Las vacunas con una eficacia moderada frente a la enfermedad, que sean capaces de llegar a amplios segmentos de la población al carecer de problemas de suministro, que se administren en una sola dosis, que tengan una logística sencilla o una gran aceptabilidad, proporcionarán sustanciales ganancias en aras de la salud pública.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Las vacunas de mRNA y el trasplante de órgano sólido

19/03/2021

En la revista [JAMA](#) se han publicado los resultados de un programa de vacunación con preparados de ARN mensajero en 436 personas negativas a la PCR y que sufrieron un trasplante de órgano sólido, con una media de 56 años y con una media de seis años tras el trasplante. Todos ellos estaban en tratamiento con medicación inmunosupresora habitual para esas patologías.

Los autores, de la Johns Hopkins University School of Medicine, constataron cómo seroconvirtieron tras una dosis de vacuna el 17% de los pacientes (IgG Anti-S o IgG Anti-RBD). Aquellos en tratamiento con antimetabolitos lo hicieron con menor frecuencia (37%) en relación a los que no los recibían (63%). La seroconversión varió según el tipo de vacuna recibida, de manera que en los que fueron vacunados con BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) la seroconversión llegó al 31% y fue del 69% en los que fueron vacunados con ARNm-1273 (Moderna), con una ratio de la tasa ajustada de incidencia de 2.15 ($p=0.003$).

Las vacunas de ARNm y la de AZ y su efecto en la transmisión del virus

19/03/2021

Dado que no se dispone de estudios postcomercialización que

hayan comparado las tasas de infección en los contactos estrechos de los vacunados y de los no vacunados, y, por consiguiente, el efecto de la vacunación en la transmisión, que es crucial para el control pandémico, unos investigadores del Reino Unido estiman en un artículo [preprint](#) el efecto de al menos una dosis de vacuna de ARN mensajero o de adenovirus de chimpancé en el riesgo de infecciones y hospitalizaciones en sanitarios de 28 a 65 años y en sus contactos domiciliarios.

El estudio observacional de cohortes se llevó a cabo a escala nacional. Los miembros domiciliarios de los sanitarios vacunados tuvieron menor riesgo de ser un caso de COVID-19 comparado con los de los no vacunados (Hazard ratio de 0.70; 0.63-0.78).

Los autores concluyeron que la vacunación de los sanitarios se asocia con una sustancial reducción de los casos de COVID-19 en sus contactos domiciliarios, de un 30%, consistente con que la vacuna tiene un efecto sobre la transmisión, debido a que reduce el transporte asintomático del virus.

Las vacunas de ARNm en la embarazada y el paso transplacentario de anticuerpos

19/03/2021

Hasta la fecha, no se dispone de datos en relación a la vacunación de la embarazada frente al SARS-CoV-2 en términos de seguridad y eficacia, y tampoco en relación al grado de

inmunidad transplacentaria pasiva inducida por la vacunación materna. En cuanto a las madres que padecieron COVID-19 durante el embarazo, los resultados son conflictivos ya que algunos autores sugieren que el paso de anticuerpos por la placenta pudiera verse comprometido, lo que cuestionaría el papel de la vacunación de la gestante para proteger al bebé.

En una [publicación preprint](#) y no revisada por pares, científicos israelitas han evaluado la respuesta serológica tras la vacunación de la embarazada con ARN mensajero (ARNm) y el subsiguiente paso transplacentario de anticuerpos al neonato. El estudio se llevó a cabo en veinte parturientas con una media de edad de 32 años y una edad gestacional de 39^{3/7} semanas. El tiempo medio transcurrido entre la primera y la segunda dosis de vacuna en relación al momento del parto fue de 33 y 11 días, respectivamente. De las 20 parejas, todas las madres y todos los bebés fueron positivos para los anticuerpos IgG anti-S y para la IgG anti-RBD. Los niveles de IgG para ambos antígenos en el suero materno se correlacionaron significativamente con las respectivas concentraciones en sangre de cordón. Adicionalmente, los títulos de ambos anticuerpos se correlacionaron de forma directa y significativa con el tiempo transcurrido desde la recepción de la primera dosis. La administración materna de vacunas de ARNm puede proteger tanto a la madre como al neonato.

Aunque los resultados son alentadores, según los autores, todavía quedan varias preguntas para las que todavía no se dispone de respuesta. Primera, el momento óptimo de la vacunación de la embarazada, y como quiera que en este estudio todas se vacunaron en el tercer trimestre, la pregunta es si una vacunación más precoz resultaría en unas concentraciones similares de anticuerpos. En base a la cinética de las respuestas serológicas observadas en las gestantes que padecieron COVID-19 y en personas no embarazadas que recibieron una vacuna de ARNm, algunos autores sugieren que la

vacunación materna al inicio del segundo trimestre podría ser el momento ideal a la hora de conferir protección a la madre e inmunidad al neonato. En segundo lugar, está por conocer la duración de los anticuerpos pasivos y el papel de la lactancia materna para mantener la inmunidad neonatal. Por último, hacen falta estudios con más población para evaluar con mayor profundidad la eficacia y la seguridad de las diferentes vacunas durante el embarazo.

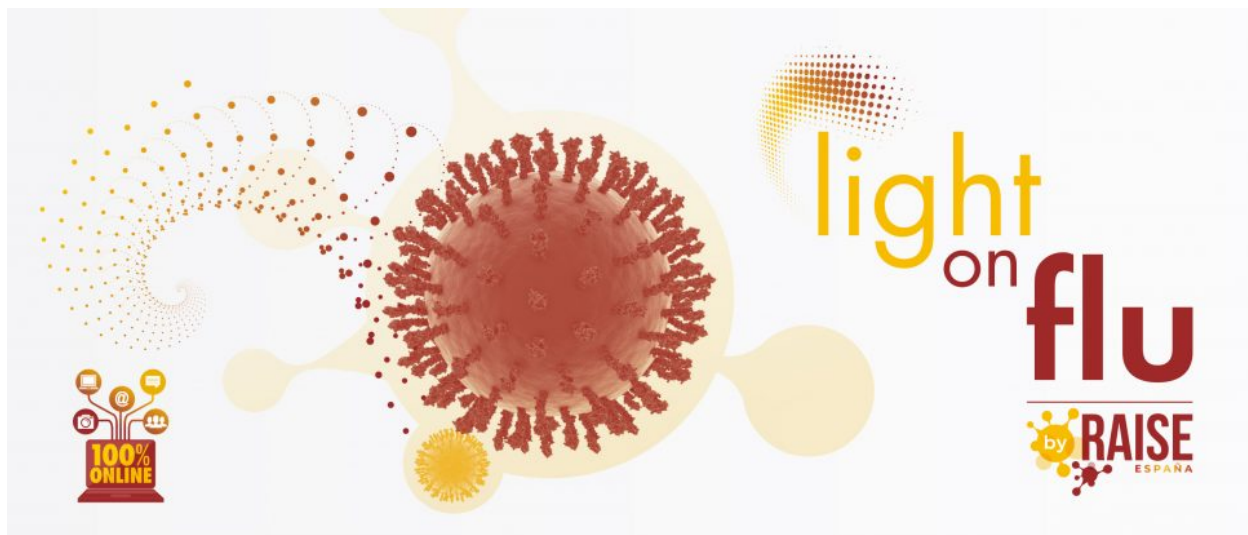
Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Light on flu by RAISE

19/03/2021



El próximo miércoles 17 de marzo tendrá lugar la primera sesión de este evento online, que cuenta con el aval de la Asociación Española de Vacunología.

La primera ponencia, que se celebrará bajo el título “¿Qué hemos aprendido de la tormenta perfecta?”, abordará la

temporada de la gripe 20/21 y se plantearán los retos para la próxima temporada. Además, contará con la presencia de dos expertos que comentarán las consecuencias cardiovasculares y respiratorias de la infección gripal.

La segunda de las sesiones se celebrará el próximo 22 de marzo bajo el título “¿Podemos proteger mejor a los más vulnerables frente a la gripe”. Dos especialistas en la materia revisarán las últimas publicaciones del grupo RAISE y debatirán sobre el impacto de la gripe en las poblaciones más vulnerables.

La última de las sesiones, que tendrá lugar el 24 de marzo, analizará el futuro de las vacunas antigripales.

Consultar programa [aquí](#).

Inscripciones [aquí](#).

[Descarga](#)

Las vacunas de ARNm, la infección asintomática y la transmisión vírica

19/03/2021

En la revista [Clinical Infectious Diseases](#) se ha publicado un estudio retrospectivo de cohortes llevado a cabo en Estados Unidos en el que se hizo PCR a todos los que ingresaban en hospitales de una mutua para cualquier procedimiento quirúrgico (39.156 individuos). Se comparó el riesgo relativo de padecer infecciones asintomáticas en vacunados con al menos una dosis de vacunas de ARN mensajero respecto de los no vacunados. Se constató una PCR positiva en el 1.4% de

vacunados asintomáticos y en el 3.2% de los no vacunados, lo que supone que los vacunados con dos dosis tenían un riesgo relativo de padecer infección asintomática de 0.20, o lo que es lo mismo, una reducción del riesgo de un 80%.

Dado que la mitad, aproximadamente, de la transmisión de COVID-19 se produce a expensas de las infecciones asintomáticas y por tanto el riesgo de transmisión, este hallazgo es de capital importancia para controlar la pandemia mediante la vacunación.

Una buena noche de sueño y la eficacia de las vacunas frente al SARS-CoV-2

19/03/2021

La revista *The Lancet* publica un comentario acerca de la relación entre el sueño y las vacunas frente al SARS-CoV-2, tema que ya fue abordado con anterioridad en esta [web](#). A la vista de varias publicaciones que han comprobado una disminución de la respuesta inmune a varias vacunas -gripe, hepatitis A, hepatitis B- en relación a un déficit de sueño posterior a la vacunación, los autores del artículo abogan por recabar datos de los patrones de sueño previos y posteriores a la vacunación y del momento de la vacunación, para disponer de una información más concluyente para las agencias de salud pública, sanitarios, pacientes y farmacéuticas al objeto de optimizar la eficacia de las vacunas pandémicas.

Los mecanismos por los que el sueño y el momento del día en el que se recibe la vacuna afectan a la respuesta inmune podrían estar relacionados con la proliferación de los linfocitos T

helper, con el aumento del interferón gamma y por el aumento de actividad de la citoquina proinflamatorias IL-12.