

Cómo hacer un uso óptimo de las vacunas. Las variantes y la eficacia vacunal (I parte)

08/03/2021

Una vez que en los Estados Unidos se ha alcanzado “velocidad de crucero vacunal” y se abre la posibilidad de que se pueda en algún momento de este año transicionar a una vida prepandémica, aparece en el escenario un actor que puede poner en peligro estos planes. A finales del pasado año se hizo patente que la humanidad tenía que afrontar una complicación derivada de la pandemia: la aparición de las variantes del virus SARS-CoV-2. Es por ello que esta entrega, que consta de dos partes, está dedicada a las posibles estrategias que pudieran minimizar los potenciales efectos de esas variantes. El artículo original que hoy se reseña en esta sección está firmado por el Dr John Moore de la Cornell University de Nueva York y ha sido publicado en [JAMA Network](#).

Dos categorías de variantes plantean distintas implicaciones en cuanto a la eficacia vacunal. La primera incluye las variantes que aparecieron cuando los virus SARS-CoV-2 comenzaron a replicarse en los humanos. Una presión de selección en el virus es simplemente una manera de infectar a humanos más eficientemente y maximizar la replicación de su genoma. Un virus más acondicionado al humano y más transmisible se diseminará más fácilmente en una población, que es lo que ocurrió en la primavera de 2020 cuando se hizo dominante a escala mundial la variante D614G. El mismo fenómeno está ocurriendo ahora con la variante B.1.1.7 detectada en primer lugar en el Reino Unido, que es más infecciosa y que pronto será la hegemónica en los Estados Unidos. Pero ni la D614G ni la B.1.1.7 son resistentes, de una manera consistente, a los anticuerpos neutralizantes postvacunales y la mayoría de los investigadores tienen mucha

confianza en que no se verá afectada la eficacia de las vacunas de primera generación.

La segunda categoría incluye a variantes que nos preocupan más y que están representadas por la B.1.351 que emergió en Sudáfrica y por la P.1 de Brasil. Ambas variantes tienen cambios en la secuencia génica en posiciones clave que sugieren que aparecieron bajo presión de los anticuerpos neutralizantes presentes en infecciones actuales o pasadas y cuando el virus se replica a altos niveles y durante periodos prolongados en personas inmunodeprimidas. Aunque lo que ocurre en esas personas no es idéntico a lo que acontece cuando los vacunados se infectan, sí hay similitudes que merecen consideración. Tanto cuando sean producidos por infección o por vacunación, una potente respuesta de anticuerpos neutralizantes suprime la replicación vírica, mientras que una débil respuesta suprime muy poco dicha replicación, por lo que pueden hacer evolucionar al virus y crear maneras de escapar a esas trabas para su replicación. La combinación de una alta replicación vírica en una persona y un nivel subóptimo de anticuerpos neutralizantes es el ambiente exacto en el que pueden emerger y diseminarse los virus resistentes. En la medida de lo posible, este escenario es el que hay que evitar. En el laboratorio, la variante B.1.351 es parcialmente resistente a los anticuerpos neutralizantes inducidos por dos dosis de la vacuna de ARN mensajero de Pfizer/BioNTech, de Moderna y a la vacuna proteica de Novavax. En dos *papers*, una dosis de vacuna de Pfizer/BioNTech no ha podido neutralizar a esa variante. La magnitud de las resistencias varía según estudios, pero una comunicación científica reciente ha generado preocupación. En el momento presente, la mayoría de los científicos que trabajan en esta disciplina se muestran razonablemente optimistas con que la eficacia de las vacunas de ARN mensajero no comprometerá sustancialmente la eficacia frente a las variantes B.1.351 y P.1, aunque hace falta un programa nacional de *tests* para determinar las propiedades de las nuevas variantes. Los anticuerpos generados por la vacuna

de AstraZeneca/Oxford Vaccine Group tiene poca actividad neutralizante frente a la variante sudafricana y se ha mostrado ineficaz para proteger frente a la misma. Ello supone un signo grave de alarma y enfatiza la problemática que pueden plantear las variantes del virus.

Pero, ¿existen estrategias para poder minimizar la emergencia de variantes adicionales que pueden ser más resistentes o más infecciosas? Para disponer de la máxima eficacia, las vacunas de Pfizer/BionTech, las de Moderna y las de Novavax precisan de un esquema de dos dosis y aunque se pueden detectar anticuerpos neutralizantes tras la primera de las dosis, es después de la segunda cuando se alcanzan concentraciones altísimas. Según esto, las vacunas serán menos efectivas en el intervalo entre dosis que tras recibir la segunda. Esta segunda dosis aporta más valor que simplemente aumentar la eficacia. Cuando una persona se infecta tras la primera dosis pero antes de la segunda, el virus puede replicarse en una atmósfera de niveles subóptimos de anticuerpos, situación en la que pueden emerger variantes resistentes. La intersección entre la replicación y los anticuerpos del vacunado apuntala la recomendación actual de que haya un intervalo corto entre dosis de vacuna. Esta política está en vigor en los Estados Unidos, pero no en el Reino Unido. Un reciente acontecimiento en este último país que puede resultar perturbador es la detección de una nueva variante de la B.1.1.7 que contiene una sustitución E484K en la proteína S y que se considera como el distintivo de la resistencia a los anticuerpos neutralizantes. Por lo tanto, cuanto antes reciba una persona la segunda dosis, mayor será la protección conferida por esta última tanto para el receptor como para la población.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Persistencia de la seropositividad tras la vacunación frente a la fiebre amarilla en militares de los EUA

08/03/2021

Lindsey N, Perry L, Fischer M et al. Duration of seropositivity following yellow fever vaccination in U.S. military service members. Vaccine 2020;38:8286-8291

Evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a la fiebre amarilla tras la recepción de una dosis de vacuna en personal militar norteamericano desplegado a áreas de Sudamérica endémicas para fiebre amarilla.

Se midieron los anticuerpos en 682 militares a los 5-39 años tras la vacunación. Se definió la no inferioridad comparando la proporción de seropositivos entre los vacunados 10-14 años antes con la de los que la recibieron de 5 a 9 años.

La proporción de miembros con anticuerpos neutralizantes detectables a los 10-14 años después de recibir una dosis de vacuna fue del 95.8% y no inferior a los del grupo de 5 a 9 años (97.8%). Adicionalmente, los GMT's en el grupo 10-14 (99.95) fue no inferior respecto de los del otro grupo (115.95). La proporción de vacunados 15 a 19 años antes que disponían de anticuerpos permaneció alta. Aunque la proporción de seropositivos fue disminuyendo en los vacunados hacia veinte o más años, más del 90% permanecían seropositivos.

Los autores concluyen que en al menos en el 95% de los vacunados de fiebre amarilla persistían anticuerpos neutralizantes, lo que sugiere que no son esenciales las dosis de recuerdo de vacuna para la mayoría de los soldados norteamericanos.

- [Persistencia de la seropositividad tras la vacunación frente a la fiebre amarilla en militares de los EUA](#)
-

Efectividad de la vacunación antigripal durante el embarazo para prevenir infecciones graves en niños menores de 6 meses, España, 2017-2019

08/03/2021

Mazagatos C, Godoy P, Muñoz Almagro C et al. Effectiveness of influenza vaccination during pregnancy to prevent severe infection in children under 6 months of age, Spain, 2017-2019. Vaccine 2020;38:8405-8410

Primer estudio español que aborda el efecto protector de la vacuna antigripal administrada durante el embarazo para evitar gripe y sus complicaciones en el menor de seis meses, así como la efectividad frente a la gripe grave, en las temporadas 2017/18 y 2018/19.

Diseñan un estudio prospectivo basado en los datos de

vigilancia de niños hospitalizados por gripe grave. La efectividad se midió mediante el método de screening comparando la proporción de niños con madres vacunadas durante el embarazo (proporción casos vacunados, PCV) con la cobertura de vacunación en embarazadas españolas (proporción de población vacunada, PPV).

Para el periodo de estudio la proporción de casos vacunados fue del 17% y la PPV del 35%. La vacunación antigripal de las gestantes evitó hospitalizaciones por gripe confirmada en menores de seis meses con una efectividad del 61% (IC 95%: 27-79).

Los autores concluyen que, en sintonía con otras publicaciones y a pesar de las limitaciones del estudio con el método de screening, la vacuna antigripal en las futuras madres protege al lactante durante los primeros meses de edad, lo que viene a apoyar las recomendaciones actuales españolas de vacunar a embarazadas. Recomiendan llevar a cabo estudios similares que confirmen la protección dual madre-niño.

- Efectividad de la vacunación antigripal durante el embarazo para prevenir infecciones graves en niños menores de 6 meses, España, 2017-2019

Asociación entre el empleo de una vacuna antimeningocócica del serogrupo B y la

enfermedad meningocócica invasiva por el serogrupo B en niños de Portugal

08/03/2021

Rodrigues F, Marlow R, Simoes M et al. Association of use of a meningococcal group B vaccine with group B invasive meningococcal disease among children in Portugal. JAMA 2020;324:2187-2194

Estudio de casos y controles llevado a cabo en Portugal para determinar la asociación entre la recepción de la vacuna antimeningocócica 4CMenB con la enfermedad invasora (EMI) por ese serogrupo meningocócico.

Incluyeron menores de 18 años de 31 hospitales pediátricos con EMI confirmada entre octubre 2014 y junio 2019. Las estadísticas del país mostraron que antes de cumplir el año de vida habían recibido dos dosis por el mercado privado el 32.8%, el 44.2%, el 53.5% y el 56.7% en los años 2015, 2016, 2017 y 2018, respectivamente. Los controles que habían recibido al menos dos dosis llegaron al 50% y de los 33 controles con cinco o más años, solo uno estaba bien vacunado. Se seleccionaron 98 casos con EMI a partir de los 74 días de vida, de los que 85 tuvieron EMI a partir del día 134; y 82 con EMI-B a partir del día 74, y 201 controles apareados. Para el análisis primario participaron 69 casos de edad media de 24 meses.

En los completamente vacunados, la odds ratio para padecer EMI-B fue de 0.21 (efectividad estimada $1-0.21=82.9\%$) y de 0.22 para padecer EMI por cualquier serogrupo. Para los que habían recibido al menos una dosis de 4CMenB, la OR de padecer EMI-B fue de 0.18 y la de padecer EMI de 0.23.

En un análisis post hoc de once casos con EMI que habían

recibido una o más dosis de vacuna, se observó que no falleció ni tuvo secuelas ninguno, mientras que en los no vacunados la letalidad alcanzó el 8% y las secuelas el 18% (total entre ambas, 23 niños o 26%). De esos once casos con EMI, cinco estaban bien vacunados y padecieron EMI-B, uno tuvo EMI-Y y también estaba bien vacunado con 4CMenB, y los cinco restantes estaban parcialmente vacunados. En cuatro vacunados con EMI-B, uno se consideró fallo de vacunación y en los otros tres, en el caso de EMI-Y y en los cinco parcialmente vacunados, la secuencia genómica de los aislamientos no identificó antígenos que concordaran con los incluidos en la vacuna 4CMenB.

Los autores, tras exponer las dos limitaciones identificadas, concluyen que en los primeros cinco años de disponibilidad de la vacuna en Portugal, es menos probable que los niños que desarrollen EMI estén vacunados, respecto de los controles apareados sin EMI.

- [Asociación entre el empleo de una vacuna antimeningocócica del serogrupo B y la enfermedad meningocócica invasiva por el serogrupo B en niños de Portugal](#)

Persistencia de anticuerpos contra la hepatitis A en niños panameños tras 8 y 10 años después de la administración de 1 o 2 dosis

de vacuna

08/03/2021

Juliao P, Abadia I, Welby S et al. Hepatitis A antibody persistence 8 and 10 years after 1-dose and 2-dose vaccination in children from Panama. Vaccine available on line 22 November 2020

Dado que algunos países sudamericanos emplean un esquema de vacunación frente a la hepatitis A de una dosis, se analizan dos encuestas serológicas transversales en Panamá para conocer la persistencia de los anticuerpos frente a la hepatitis A tras la recepción de una o dos dosis de vacuna en la infancia. En este país la vacuna está incluida en el calendario nacional con una dosis a los 12-18 meses y una segunda de seis a doce meses más tarde. Dado que las coberturas de vacunación son subóptimas, los autores plantean un estudio multicéntrico entre junio 2016 y agosto 2018, a los ocho o diez años tras recibir una o dos dosis de vacuna.

De ocho a diez años tras la vacunación se detectaban anticuerpos (igual o más de 15 mIU/mL) en una gran proporción de niños que recibieron dos dosis (96%-98%) frente a los que solo recibieron una dosis (72%-74%). No se demostró inferioridad de un esquema de una dosis versus dos en base a los análisis de seropositividad.

Los autores concluyen que su estudio aporta nuevos datos de persistencia de anticuerpos, aunque deben interpretarse con cautela ya que varios otros factores impactan en la protección real frente a la hepatitis A proporcionada por la vacunación.

- Persistencia de anticuerpos contra la hepatitis A en niños panameños tras 8 y 10 años después de la administración de 1 o 2 dosis de vacuna

Disponible la vacuna frente al rotavirus para niños que sufren crisis humanitarias

08/03/2021

Médecins Sans Frontières, Save the Children, UNICEF y la [Organización Mundial de la Salud](#) han dado la bienvenida a la disponibilidad de la vacuna frente al rotavirus para aquellos niños que viven bajo crisis humanitarias gracias a un acuerdo económico con la farmacéutica GlaxoSmithKline. Se beneficiarán los que viven en campos de refugiados, los pertenecientes a comunidades desplazadas y aquéllos en otras situaciones de emergencia, que, desde ahora tendrán más probabilidades de estar protegidos frente a los severos cuadros diarreicos que puede producir este agente vírico.

Esta vacuna es la segunda, tras la antineumocócica, a la que se accede mediante el esquema [Humanitarian Mechanism](#), lanzado en 2017, y mediante el cual los fabricantes facilitan la compra de sus vacunas al menor precio posible para que se utilicen en situaciones de emergencia en cualquier país. Desde entonces se han facilitado cerca de un millón de dosis de vacuna antineumocócica para doce países. Además, en la actualidad se siguen estudiando compromisos adicionales que incluyen otras vacunas como la del papilomavirus humano.

La EMA comienza con el proceso de evaluación de la vacuna rusa Sputnik V

08/03/2021

El Comité *ad hoc* de la [Agencia Europea del Medicamento](#) (EMA) ha comenzado con el proceso de revisión continuada (*rolling review*) de la vacuna Sputnik V (Gam-COVID-Vac) desarrollada por el Russia's Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology. El aplicante a la Unión Europea es la compañía R-Pharm Germany GmbH. La decisión para que el Committee for Medicinal Products for Human Use inicie el proceso de evaluación se basa en los resultados clínicos y de laboratorio en adultos, que indican que la vacuna desencadena la producción de anticuerpos y de células inmunes dirigidas al SARS-CoV-2.

La evaluación proseguirá una vez que se dispongan de más datos para decidir si los beneficios de la vacunación superan a sus riesgos. La EMA estudiará la efectividad, la seguridad y la calidad de la vacuna, y es probable que se acelere el proceso de una aprobación, en su caso, debido al trabajo que se ha hecho durante la revisión continuada.

La vacuna utiliza una plataforma de adenovirus humano en esquema de *prime* (Ad26)-*boost* (Ad5) heterólogo separado por 21 días e incluye el gen que codifica la proteína *spike* (S).

Según el Dr. Anthony Fauci, los niños recibirán la vacuna frente a la COVID-19 para finales de año

08/03/2021

En [Medscape Infectious Diseases](#) se publica una noticia en la que el asesor presidencial para temas de salud y director del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, Dr Anthony Fauci, considera muy probable que para finales de este año o principios del próximo, los menores de doce años ya puedan recibir las vacunas frente a la COVID-19. En este sentido, gran parte de las farmacéuticas ya han comenzado con los ensayos clínicos en ese grupo etario, por lo que se dispondrá de resultados en otoño para los estudiantes de bachillerato, coincidiendo con el comienzo del curso escolar.

El Dr Fauci hizo especial hincapié en continuar con las medidas de mitigación a pesar de que cerca de 25 millones de estadounidenses ya han recibido dos dosis de vacuna y de que la curva de casos ha descendido claramente desde el pico del pasado enero. Esas recomendaciones cobran especial relevancia a la vista de la circulación de variantes del virus en Nueva York y California.

Los anticuerpos postvacunales

pasan a la leche materna

08/03/2021

En una publicación [preprint](#) y aun no revisada por pares, científicos de Portland (Estados Unidos) han tratado de determinar en un estudio prospectivo de cohortes si las inmunoglobulinas generadas como respuesta a las vacunas frente al SARS-CoV-2 de Pfizer y de Moderna pasan por la leche materna. Para ello, seleccionaron seis madres que daban el pecho en las que previamente se había estudiado el nivel de anticuerpos en la leche y a las que se tomaron muestras para análisis en once ocasiones y hasta catorce días tras la segunda dosis de vacuna.

Observaron unos niveles significativamente altos de anticuerpos específicos del tipo IgG e IgA frente a la proteína S, respecto de los basales, presentes desde el séptimo día tras la primera dosis, siendo IgG el anticuerpo dominante, al contrario de lo que ocurre en la infección natural donde es IgA el predominante.

Reacción cutánea tardía tras recibir la vacuna frente al SARS-CoV-2 ARN-1273

08/03/2021

Respuesta del Experto a ...

Reacción cutánea tardía tras recibir la vacuna frente al SARS-CoV-2 ARN-1273

Pregunta

Hace tres semanas me puse la primera dosis de vacuna Moderna. En las primeras horas apareció inflamación y dolor, pero justo a los 7 días comencé con hipotensión y urticaria, rubor, inflamación en la zona de punción de unos 15 cm de largo x 6 de ancho. Tengo dudas si tengo que ponerme la segunda dosis de la vacuna o no por dicha reacción, sobretodo por la urticaria. No había tenido ninguna reacción vacunal con ninguna vacuna previa.

Respuesta de José Antonio Navarro (04 de Marzo de 2021)

Buenas tardes.

Podría tratarse de una reacción cutánea tardía benigna recientemente descrita y atribuida a una hipersensibilidad tardía mediada por células T ⁽¹⁾. Se resuelve espontáneamente entre 2 y 11 días y puede recurrir con la segunda dosis. La mayoría de los pacientes se han tratado con hielo y antihistamínicos.

Referencias

¹ Blumenthal K et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. N Eng J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2102131