

Las dificultades de las compañías chinas para llevar a cabo la fase III de los ensayos clínicos

04/08/2020

Las compañías farmacéuticas chinas se encuentran a la vanguardia de los esfuerzos globales para tener una vacuna frente al SARS-CoV-2 con más de media docena de candidatas en desarrollo clínico, pero están haciendo frente a importantes dificultades para alcanzar la fase III de los ensayos clínicos toda vez que la pandemia está controlada en ese país y tienen que trasladar los ensayos a otros en los que la incidencia de la infección es alta. Además de este problema, también se enfrentan a un escrutinio extra por su opaco sistema regulatorio y los escándalos vacunales previos. En relación a este punto y según informa [Nature](#), en 2018 cientos de miles de niños recibieron una vacuna de difteria-tétanos y tosferina defectuosa.

Inmediatamente después del inicio de la pandemia, las compañías farmacéuticas chinas se pusieron en marcha para desarrollar una vacuna. *CanSino* se decantó por una plataforma de un virus atenuado implicado en cuadros catarrales benignos, mientras que *Sinopharm* desarrolló dos vacunas a base de partículas inactivadas de coronavirus. Por su parte, *Sinovac* ha anunciado resultados prometedores de las fases I y II para su vacuna de virus entero inactivado. *Sinopharm* ha llevado la fase III a los Emiratos Árabes Unidos (EUA) y *Sinovac* a Brasil. En cuanto a *CanSino*, se encuentra lista para lanzar la fase III, aunque el gobierno chino ya ha autorizado el uso de esa vacuna para los militares que se desplacen a países de alta incidencia.

Uno de los problemas a los que se enfrenta la vacuna inactivada es la posibilidad de aparición, en los previamente vacunados que contactan con el virus salvaje, de cuadros clínicos inmunopatológicos (*Antibody Dependent Enhancement*, ADE) ya [reportados](#) hace un año en monos vacunados frente al SARS-CoV-1. *Sinovac* declaró, a este respecto, que su vacuna no generó ADE en los monos en los que ensayó su vacuna, aunque se monitorizará estrechamente el riesgo en la fase III.

Algunos observadores, según *Nature*, también se preguntan si las compañías serán capaces de trabajar a la velocidad prometida y con la precisión que esos ensayos requieren: el uso de la vacuna de *CanSino* en los militares chinos antes de la fase III fue una decisión meramente política y no científica, ya que no se conocía su eficacia potencial.

A la hora de reclutar 30.000 o 40.000 voluntarios que formen parte de la fase III de los ensayos clínicos, las farmacéuticas también se enfrentan a problemas y se encuentran en desventaja al carecer, a escala mundial, de una red sólida de hospitales con experiencia investigadora. No obstante, algunas, como *Sinovac*, han conseguido como *partners* a reputados centros como el *Butantan Institute* de *Sao Paulo* y *Sinopharm*, por su parte, se ha aliado con el gobierno de los Emiratos Árabes Unidos (EAU) y con una compañía local de salud *Group 42 Healthcare*. Algunos investigadores se plantean si los ensayos en Brasil y en los EAU generarán suficientes datos como para convencer a las autoridades regulatorias de que sus vacunas funcionan, en unos casos por el escaso número de casos de COVID-19 (EAU), y en otros (Brasil) por que la idea es la de probar la vacuna solo en 9.000 sanitarios, aunque si éstos se ajustan a los consejos preventivos (EPP), serán pocos los que se expondrán al virus y se dificultará la obtención de resultados.

Las vacunas potenciales se enfrentan, además, al veto de algunos países. El presidente de los Estados Unidos, por ejemplo, descartó a las compañías chinas como candidatas a

recibir fondos federales de la operación *Warp Speed*, a lo que se sumaron los enfrentamientos dialécticos entre ambos países del pasado 21 de julio, cuando el Departamento de Justicia hizo públicas las alegaciones relativas al espionaje de dos hackers chinos para apoderarse de diseños de vacunas de compañías estadounidenses. Lo más importante es que, para evitar problemas, los datos que proporcionen los ensayos de esas compañías se adhieran a los estándares internacionales que espera el regulatorio y la Organización Mundial de la Salud.

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

La vacuna antineumocócica polisacárida y la prevención de la cardiopatía isquémica

04/08/2020

Una revisión sistemática de la literatura desde 1946 hasta 2019 llevada a cabo por investigadores de la Universidad de

British Columbia encontró, sobre un total de 716.108 personas, que la vacuna antineumocócica polisacárida simple de 23 serotipos se asoció con un descenso del riesgo de episodios cardiovasculares de cualquier tipo (riesgo relativo de 0.91) y de infarto de miocardio (riesgo relativo de 0.88) en todos los grupos de edad, siendo significativo en los de 65 o más años. En este último grupo también se comprobó una reducción significativa de muerte por todas las causas (riesgo relativo de 0.71).

Los autores atribuyen ese descenso a la reducción de los fenómenos inflamatorios en las coronarias debidos a la activación por parte de algunos patógenos, influenza y *Streptococcus pneumoniae*, de macrófagos, linfocitos y citoquinas, que pueden abocar a infartos e ictus. El trabajo se ha publicado en la edición on-line de The International Journal of Infectious Diseases.

El Gobierno de los Estados Unidos aporta 2.100 millones de dólares a la Joint Venture Sanofi-GSK para el desarrollo y fabricación de vacunas

pandémicas

04/08/2020

Según [STAT NEWS](#), el gobierno de los Estados Unidos, en el seno de la operación *Warp Speed*, proporcionará hasta 2.100 millones de dólares a Sanofi y GlaxoSmithKline para el desarrollo y fabricación de su vacuna candidata. Como parte del acuerdo, ambas compañías proporcionarán a los Estados Unidos 100 millones de dosis de vacuna, cuyos ensayos clínicos comenzarán en septiembre. El país se reserva la opción de contratar hasta 500 millones de dosis adicionales.

Aunque es una de las últimas vacunas que entrará en los ensayos humanos, es la única que utiliza una plataforma ya en uso para una vacuna antigripal recombinante producida en células de insecto a las que infectan con un baculovirus, a la que se le añade el adyuvante AS03 ya usado en humanos a propósito de la pandemia gripal de 2009.

A día de hoy, la operación *Warp Speed* ha firmado acuerdos con AstraZeneca por valor de 1.200 millones, con Novavax por 1.600 millones y con Pfizer/BioNTech por 1.950 millones. Si las subvenciones se trataran como cantidades de vacuna a adquirir, los precios unitarios serían de 21, 19.95, 16 y 4 dólares para las vacunas de Sanofi, Pfizer, Novavax y AstraZeneca, respectivamente. No obstante, excepto para Pfizer, la cantidad abonada por el Gobierno no es solo para dosis de vacuna sino también para inversiones en tecnología e investigación.

Halagüenos resultados en monos de la vacuna adenovirus 26, con protección en las vías respiratorias altas y bajas

04/08/2020

En la revista [Nature](#) y bajo la premisa de “*Accelerated Article Preview*”, se acaban de publicar los resultados en primates no humanos de la vacuna de Johnson & Johnson consistente en una plataforma de adenovirus 26 como vector no replicante que vehiculiza la *full-length spike* en configuración de prefusión estabilizada y en régimen de una dosis.

Participaron en el estudio 52 macacos Rhesus de seis a doce años, de los que 32 recibieron la vacuna vía intramuscular con distintas configuraciones de la proteína S o placebo. A las dos semanas, 31 animales vacunados tenían anticuerpos IgG ELISA específicos frente al *receptor binding domain* y en el 100% a las cuatro semanas. Se midieron los anticuerpos neutralizantes de dos maneras, mediante neutralización de pseudovirus y mediante neutralización del virus SARS-CoV-2 vivo. También a las dos semanas la mayoría de los vacunados tenían títulos por ambas maneras de medición. La vacuna Ad26-S.PP fue la que desencadenó los mayores títulos neutralizantes y ambos se correlacionaron bien con los títulos ELISA. Esta última también generó anticuerpos IgG e IgA frente a la *spike* en el lavado broncoalveolar (BAL) y respuestas efectoras de neutrófilos fagocíticos, de deposición de anticuerpos y activadores de células *natural killer*. En 30 de los 32 vacunados se constataron a las cuatro semanas respuestas inmunes celulares sugerentes de estimulación del brazo Th1.

En la semana seis se sometieron a un *challenge* de 1×10^5 Median Tissue Culture Infectious Dose de virus por vía intratraqueal e intranasal para medir el ARN subgenómico -que mide el virus replicante- entre los días 1 y 4. Al contrario que en los no vacunados, los que recibieron Ad26-S.PP no tuvieron virus detectables en el BAL y solo uno mostró virus, a bajo título, en muestras nasales. En cualquier caso, y en relación a los picos de virus, la protección fue más robusta para el tracto respiratorio inferior. Globalmente y en el total de vacunados, 17 no tuvieron ARN subgenómico ni en BAL ni en nariz, y cinco no lo tuvieron en BAL pero sí en nariz aunque en escasa cuantía.

A los catorce días tras el *challenge*, tanto los no vacunados como la mayoría de los vacunados desarrollaron respuestas de anticuerpos neutralizantes y de $CD4^+$ y $CD8^+$, excepto los que recibieron Ad26-S.PP. Estos últimos, por su parte, no tuvieron respuestas anamnésicas de anticuerpos neutralizantes y solo tuvieron bajas respuestas T frente a la *spike*. Los autores interpretan este dato como consistente con los niveles indetectables de virus en este grupo de vacunados sugerentes de los bajos niveles de replicación vírica, si es que existen, tras el *challenge*.

En el apartado de “discusión y conclusiones”, los autores exponen una serie de interesantes puntos:

- Una única dosis de la vacuna induce robustas respuestas de anticuerpos neutralizantes y proporciona protección completa en cinco de seis monos, aunque se esperaría que una pauta de dos dosis fuera más inmunógena.
- Un esquema de una dosis aporta grandes ventajas logísticas y prácticas en caso campañas de vacunación masiva.
- En los animales vacunados no se aprecia, tras el *challenge*, una expansión de las respuestas neutralizantes y de células T, lo que sugiere una mínima o ausente replicación vírica.

– Los anticuerpos neutralizantes se correlacionan con la protección en las vías aéreas tras la provocación, por lo que podrían constituir un potente biomarcador de protección vacunal.

– Las respuestas inmunes son del tipo Th1 y los animales con títulos subprotectores de anticuerpos neutralizantes no tuvieron replicación vírica incrementada ni enfermedad clínica.

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

Avances en la prevención del cáncer cervical: eficacia, efectividad, ¿eliminación?

04/08/2020

Sundström K, Elfström K. Advances in cervical cancer prevention: efficacy, effectiveness, elimination? PLOS Medicine 2020;17(1):e1003035

Artículo de reflexión firmado por investigadoras del Instituto Karolinska de Estocolmo en el que se plantean las perspectivas de eliminación del cáncer cervical en el mundo, tal como planteó la OMS en 2018, para que el objetivo ya no sea la contención o el control sino hacer desaparecer uno de los mayores carcinógenos conocidos.

La creciente evidencia sugiere que hay perspectivas para ello cuando la tasa de cáncer caiga a un mínimo de 4 casos/100.000 mujeres/año. Australia, en relación a este objetivo, ya se ha planteado un plan de eliminación a veinte años. Las bases para la eliminación consisten en una doble estrategia en la que la vacunación de los adolescentes se complementa con una mayor cobertura del cribado en mujeres, de manera que se llegue a un 90:70:90, o lo que es lo mismo: 90% de vacunadas, 70% de cobertura de cribado y 90% de tratamiento efectivo a las mujeres diagnosticadas de patología cervical.

Desgraciadamente, los países de baja renta están muy lejos de llegar a esos números: en 2014 las vacunadas en esos países suponían el 1% de las vacunadas a escala mundial. Para ello se necesita que la vacuna se acepte, esté disponible y sea económicamente asequible. Independientemente del coste y del mantenimiento de la cadena de frío, ha aparecido otro obstáculo a la eliminación que viene dado por la situación de desabastecimiento de vacuna a escala mundial que se podría obviar, al menos parcialmente, con un esquema de dos dosis para las mayores de catorce años.

En los países de alta renta, los obstáculos tienen otro origen. Francia tiene coberturas de vacunación por debajo del 20% y en Suecia, no se llega a un 90% en las coberturas de vacunación.

- [Avances en la prevención del cáncer cervical: eficacia, efectividad, ¿eliminación?](#)

Persistencia de anticuerpos a largo plazo tras una dosis de refuerzo de una vacuna antimeningocócica cuadrivalente (ACWY) conjugada con toxoide tetánico en niños sanos de 5 años

04/08/2020

Vesikari T, Forsten A, Laudat F et al. Long-term antibody persistence after a booster dose of quadrivalent meningococcal ACYW-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy 5-year-old children. *Vaccine* 2020;38:3902-3908

Estudio de seguimiento de seguridad y duración de anticuerpos en una cohorte de niños inmunizados entre los 12 y 23 meses con una vacuna antimeningocócica tetravalente ACYW conjugada con toxoide tetánico o una antimeningocócica C conjugada con CRM₁₉₇.

En la primera extensión del estudio, los que completaron la primovacunación con una dosis recibieron una dosis booster cuatro años más tarde con la misma vacuna. En este estudio se reporta una segunda extensión en la que se estudian los parámetros anteriores a los dos o seis años del recuerdo. La inmunogenicidad la estudian mediante ABS con complemento de conejo o complemento humano y umbrales de protección de 1:8 o

1:4, respectivamente. Miden, además, la media geométrica de los títulos de anticuerpos.

Enrolaron a 184 personas, 159 para la tetravalente y 25 para la monovalente. Para la primera vacuna, el porcentaje de sujetos con $rABS \geq 1:8$ osciló entre el 96.7% al 100%, según el serogrupo a los dos años, y entre el 71.6% y el 94.0% a los seis años. Los títulos de anticuerpos medidos con complemento de conejo fueron descendiendo progresivamente hasta el año dos-cuatro para mantenerse estables con posterioridad. En ese mismo grupo y a los dos años, el porcentaje con títulos $hABS \geq 1:4$ oscilaron entre el 70.0% y el 100%. A los seis años oscilaron entre el 58.5% y el 98.5%. Para las dos maneras de medición de ABS, para los GMT, y respecto al serogrupo C, no hubo diferencias entre los dos grupos de vacunados.

Los autores concluyen que sus resultados apuntarían a que la protección frente a la enfermedad meningocócica invasora persistiría hasta los años de mayor vulnerabilidad, como serían los de la adolescencia.

- Persistencia de anticuerpos a largo plazo tras una dosis de refuerzo de una vacuna antimeningocócica cuadrivalente (ACWY) conjugada con toxoide tetánico en niños sanos de 5 años

La recomendación de vacunar frente al VPH a niños en

Francia: una desafortunada coincidencia con el llamamiento de la OMS para detener la implementación de esta vacuna en niños

04/08/2020

Dib F, Vie le Sage F, Cohen R et al. Recommendation of HPV vaccination to boys in France-An unhappy coincidence with the WHO call to pause the implementation of this vaccination in boys. Vaccine Available online 15 April 2020

Comentario acerca de la decisión de las autoridades sanitarias francesas de incluir la vacunación de varones frente a las infecciones causadas por el virus del papiloma humano (VPH), coincidiendo con el *statement* de la Organización Mundial de la Salud en el que, debido a la escasez de vacuna, insta a los países a interrumpir la vacunación de los varones, de los mayores y de las campañas de repesca en tanto en cuanto no esté restablecido el normal suministro.

Francia, a pesar de ser de los primeros países en introducir la vacuna en niñas escolares, no llega a un 23.7% de cobertura con dos dosis en las preadolescentes. A la hora de la vacunación del varón se planean una serie de retos: a) corregir la desinformación generada por diferentes grupos tergiversando el *statement* de la OMS, b) restaurar la confianza hacia la vacuna del VPH teniendo en cuenta que en Francia una de cada tres personas se muestra en desacuerdo con las vacunas, c) recuperar los programas de vacunación en el ámbito de las escuelas, implantado los servicios de salud escolar, y d) la necesidad de desarrollar estrategias de comunicación de masas, que además puedan permitir mejorar la

cobertura en niñas.

Instan a la OMS a que sus recomendaciones debieran aplicarse caso a caso según el contexto específico de cada país. Asimismo, frente al desabastecimiento y a las bajas coberturas, apuntan como soluciones posibles a las pautas de dosis únicas de vacuna en población escolar para reducir el número de dosis requeridas, lo que supondría una estrategia más asequible, equitativa y sostenible para evitar la infección tanto en mujeres como en hombres.

- [La recomendación de vacunar frente al VPH a niños en Francia: una desafortunada coincidencia con el llamamiento de la OMS para detener la implementación de esta vacuna en niños](#)

Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antipoliomielítica inactivada y adyuvada (IPV-AI) tras su aplicación en niños a los 2, 4, 6 y 15-18 meses

04/08/2020

Sáez-Llorens X, Thierry-Carstensen B, Stoey L et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted inactivated polio vaccine, IPV-AI, following vaccination in children at 2, 4, 6

and at 15-18 months. Vaccine 2020;38:3780-3789

Resultados de un ensayo clínico fase III, ciego y aleatorio llevado a cabo en Panamá para conocer la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna inactivada frente a la poliomiелitis trivalente y adyuvada con aluminio, comparada con la vacuna antipoliomiелítica convencional en esquema 2, 4 y 6 meses. En el booster de los 15-18 meses todos recibieron la vacuna adyuvada. Las vacunas rutinarias se administraron concomitantemente. Ambas vacunas estaban fabricadas por el Staten Serum Institute de Dinamarca. La adyuvada contenía un décimo de la cantidad de cada uno de los poliovirus, en relación a la convencional, más 0,5 miligramos de aluminio. 400 niños de cada brazo recibieron la primovacunación.

Las tasas de seroconversión tras la vacuna adyuvada no fueron inferiores a las de la convencional para ninguno de los tres tipos de poliovirus. Tras el recuerdo del segundo año de vida en 692 niños, el incremento de los títulos geométricos medios de anticuerpos post/prebooster fue para los primovacunados con la adyuvada respecto del grupo convencional de: 25.3 vs 9.2, 19.1 vs 6.5 y 50.4 vs 12.5 para los tipos 1, 2 y 3, respectivamente. Los GMT's prebooster fueron inferiores en los primovacunados con adyuvada y tras el booster también fueron menores para los poliovirus 1 y 3. Los perfiles de seguridad fueron similares para ambos grupos.

Los autores concluyen que es muy importante disponer de varias vacunas inactivadas para satisfacer la demanda creciente a escala mundial. La vacuna en estudio, al contener menos cantidad de antígeno tiene el potencial de mitigar el coste y las restricciones de los suministros en relación a la vacuna convencional.

- Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antipoliomiелítica inactivada y adyuvada (IPV-Al) tras su aplicación en niños a los 2, 4, 6 y 15-18 meses

Resultados poco esperanzadores de la vacunación materna frente al virus respiratorio sincitial

04/08/2020

En *The New England Journal of Medicine* se han publicado los resultados de una vacuna de nanopartículas de la proteína F en su conformación de prefusión del virus respiratorio sincitial (VRS) administrada a gestantes entre las semanas 28 y 36 de embarazo en las que estaba previsto una fecha de parto próxima al comienzo de la temporada de circulación vírica, administrada en dosis única. Los lactantes se siguieron los primeros 364 días de vida para comprobar la seguridad y los 180 primeros días para observar cualquier desenlace relacionado con infecciones del tracto respiratorio inferior. El objetivo primario fue la infección por el virus, médicamente significativa, en los primeros noventa días.

Se demostró un efectivo paso transplacentario de anticuerpos pero la efectividad encontrada no cumplió con los criterios preespecificados constitutivos de éxito. No obstante, si hubo evidencias de eficacia frente a las hospitalizaciones asociadas a infecciones respiratorias bajas por el VRS, lo que podría indicar, según una editorial acompañante, un beneficio potencial de esta estrategia.

El impacto de los retos a superar tras seis años de vacunación antigripal infantil en el Reino Unido

04/08/2020

El programa de vacunación antigripal sistemática en la infancia en el Reino Unido comenzó en la temporada 2013-2014 con los de dos a tres años en centros de educación primaria y en escolares en el ámbito docente. Está diseñado para llegar a cubrir a la población de dos a 17 años y en él, se utiliza la vacuna atenuada de administración intranasal. A los seis años de implantado, se analiza el impacto y las lecciones aprendidas en un artículo publicado en la revista *Vaccine* y liderado por el Dr. *George Kassianos*.

La cobertura alcanzada hasta 2018/19 fue del 80.5% y la efectividad frente a una gripe confirmada osciló entre temporadas (27% a 66%). También tuvo una efectividad similar frente a hospitalizaciones y en reducir la prescripción antibiótica. Por otra parte, ha impactado positivamente en la protección comunitaria.

Entre los retos a abordar, señalan la identificación de la estrategia óptima de implantación, el corto espacio de tiempo disponible para vacunar, el entrenamiento de los sanitarios, la distribución de la vacuna y la educación de padres y maestros en relación a la importancia de la vacunación antigripal en la infancia.

