

Status de las vacunas del Proyecto Warp Speed

14/07/2020

Artículo “*viewpoint*” publicado en la revista [JAMA](#) en el que pediatras del *Children’s Hospital of Philadelphia* (CHOP), encabezados por el Dr. *Paul Offit*, revisan la situación en la que se encuentran las vacunas seleccionadas por la Administración Trump para formar parte del proyecto *Warp Speed*.

Dentro de los grandes cambios que ha experimentado el mundo con motivo de la pandemia por SARS-CoV-2, se encuentra el del desarrollo de las vacunas frente a aquél, de manera que el tiempo habitual de 15 a 20 años que transcurre entre las fases preclínicas a la comercialización, probablemente se reduzca a 12-18 meses. Aunque la cuarentena, el aislamiento y la distancia social han contribuido, en mayor o menor medida, a aplanar la curva, los países todavía se enfrentan a multitud de retos para “reabrir la sociedad”. Está claro, por tanto, que la única manera de proporcionar una inmunidad comunitaria efectiva es disponiendo de una vacuna segura y efectiva.

En este contexto, el *US Department of Health and Human Services*, lanzó la operación “velocidad de la luz” (*warp speed*), partenariado entre el gobierno y la industria, con la meta de disponer de 300 millones de dosis de vacuna para enero 2021. Inicialmente fueron 125 las vacunas candidatas, reduciéndose a 14 en el mes de mayo de 2020, y a 5 en junio de este mismo año.

Vacunas basadas en mRNA

Las vacunas basadas en esta plataforma ofrecen una metodología nueva en el campo de la Vacunología, ya que nunca antes había sido empleada en la prevención de enfermedades infecciosas. Las respuestas inmunes obtenidas a través de esta tecnología

han mostrado ser robustas sin introducir virus atenuados o inactivados. No obstante, el mRNA se degrada muy rápidamente al ser muy susceptible a las ribonucleasas extracelulares, siendo por ello, imprescindible incluirlo en un complejo sistema lipídico, que tampoco ha sido probado con anterioridad.

De las cinco vacunas candidatas del Proyecto Warp Speed, dos se basan en la metodología mRNA. Una de ellas es la de la firma *Moderna, Inc.*, que ha desarrollado la vacuna mRNA-1273: consta de una nanopartícula lipídica que encapsula al mRNA que a su vez codifica la proteína estabilizada de prefusión S. El desarrollo está apoyado por 483 millones de dólares aportados por el Departamento de Salud, mediante el BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*).

La otra vacuna es la desarrollada por la compañía *Pfizer* junto a *BioNTech*, que también encapsula el mRNA, que a su vez codifica la proteína S en un complejo lipídico. Este proyecto carece de apoyo económico por parte del gobierno de los Estados Unidos.

Vacuna de vector vírico replicante (estomatitis vesicular)

En esta plataforma, el vector es el virus de la estomatitis vesicular al que por tecnología recombinante se añade el gen que codifica la proteína S. Al replicarse induce una respuesta inmune más potente que la producida por las inactivadas o las de subunidades. La replicación del virus no tiene ningún efecto lesivo para el huésped. La compañía que utiliza esta plataforma es *Merck Sharp & Dohme* y la tecnología empleada es similar a la utilizada en su vacuna atenuada frente al virus Ebola Zaire. Tiene como *partner* a la *International AIDS Initiative* y está económicamente apoyada por BARDA con 38 millones de dólares.

Vacunas de adenovirus no replicantes

Al contrario de la metodología anterior, estas vacunas

candidatas utilizan bien adenovirus de simios o el adenovirus humano 26. Ambos incluyen el gen que codifica la proteína S. Ninguna de las vacunas comercializadas hasta ahora en los calendarios sistemáticos utiliza esta estrategia. Una de las compañías que utiliza esta plataforma es *Johnson & Johnson*, cuya vacuna Ad26.CoV.2 se encuentra en fase II/IIa de ensayos clínicos y cuenta con el apoyo de BARDA por valor de 456 millones de dólares. La otra firma es *AstraZeneca* con su vacuna prototipo del *Jenner Institute* de la Universidad de Oxford, ChAd0x1 nCoV-19, que también se encuentra en la fase II y al igual que la anterior, cuenta con el respaldo económico de BARDA por valor de 1.200 millones de dólares.

La rápida identificación de la diana inmunógena del nuevo coronavirus junto al desarrollo de las plataformas experimentales de vacunas y la naturaleza trágica de la pandemia en curso, han creado un fértil sustrato para la innovación, impensable hace un año. **Aunque se desconoce si tendrán éxito la/s futura/s vacuna/s, los cambios en el campo de la Vacunología, exigidos por las actuales circunstancias, han venido para quedarse.**

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

Duración de la protección a ocho años de la vacuna nonavalente frente a VPH en niños y niñas

14/07/2020

En la revista *Papilomavirus Research* se han publicado los resultados (*pre-proof*) de seguridad y duración de la protección a ocho años de la vacuna nonavalente frente a las infecciones del papilomavirus humano, en niños y niñas de nueve a quince años.

Las tasas de seropositividad superaron el 90% para cada uno de los nueve genotipos y no se constataron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado ni verrugas genitales durante un tiempo máximo de 8.2 años tras la tercera dosis. Las tasas de incidencia de infección persistente a los seis meses por tipos vacunales fueron de 49.2 y 37.3/10.000 personas-año en mujeres y hombres, respectivamente, lo que se encontraba en los intervalos esperados en las cohortes vacunadas. No se registraron efectos adversos o fallecimientos atribuibles a la vacuna a lo largo del periodo cubierto por el seguimiento.

**Novavax recibe apoyo
económico de la operación**

Warp Speed

14/07/2020

El laboratorio farmacéutico [Novavax](#) se ha unido al grupo de fabricantes apoyados por el proyecto *Warp Speed* del Gobierno de los Estados Unidos. En concreto, ha recibido 1.600 millones de dólares para llevar a cabo las últimas fases de los ensayos clínicos y para expandir su capacidad de fabricación de la vacuna. A cambio, suministrará alrededor de cien millones de dosis para finales de 2020.

Novavax comenzó con las fases I y II de sus ensayos clínicos el 26 de mayo, con un esquema de vacunación consistente en dos dosis separadas por tres semanas, aunque el diseño prevé evaluar si con una dosis la respuesta inmune sería suficiente. Los datos preliminares apuntan a que la dosis *booster* puede multiplicar por ocho los títulos de anticuerpos neutralizantes. Asimismo, se prevé que haya datos de la fase I para fin de julio y que la fase III, que involucrará a cerca de 30.000 voluntarios, comience en el cuarto trimestre. La vacuna consta de una nanopartícula recombinante de la glicoproteína S de superficie del virus producidas en células de insecto, junto a un adyuvante.

El soporte económico del Gobierno se une a los 388 millones que ya recibió en su día de la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovation* para proporcionar vacunas a países no productores.

Buscando el equilibrio entre la experiencia y el rigor científico en el desarrollo de una vacuna frente al SARS-CoV-2

14/07/2020

Artículo encuadrado en la sección [*Perspectives*](#) de la revista *The Journal of Infectious Diseases* firmado por profesores de la *Vanderbilt University School of Medicine* en el que se plantean cómo buscar el equilibrio entre la experiencia y el rigor científico a la hora de desarrollar una vacuna efectiva y segura frente al SARS-CoV-2.

Para la mayoría de las personas, la única manera que existe a largo plazo para controlar el SARS-CoV-2 es llegar a ser inmune al virus para que se desarrolle inmunidad comunitaria. Una de las vías de conseguirla, pasaría porque gran parte de la población padeciera la enfermedad, opción que se saldaría con un gran coste en vidas humanas. Otra manera, bastante mejor y más razonable, pasaría por desarrollar y desplegar una vacuna segura y efectiva que generara amplia inmunidad poblacional, con la que se conseguiría proteger a las personas y de ese modo, controlar la pandemia.

En relación a este último punto, la pandemia ha desencadenado una explosión de potenciales vacunas candidatas, acompañada de llamamientos de varios estamentos para que se desarrollen y administren con rapidez. Ello ha generado importantes discusiones acerca de los riesgos asociados de poner en circulación productos no suficientemente ensayados. Pero, afortunadamente, el proceso de licencia de una vacuna está diseñado para asegurar su seguridad y eficacia, más aún cuando

se administran a personas sanas. Asimismo, los ensayos clínicos para avalar esos parámetros están cuidadosamente diseñados y con todo el rigor científico posible.

Se desconoce, por ahora, si la infección por SARS-CoV-2 generará protección duradera y por qué mecanismo, y si las respuestas inmunes inducidas por las vacunas protegerán sin causar daño; a este respecto, los estudios preliminares han proporcionado resultados prometedores: hasta el 95% de las infecciones leves producen anticuerpos neutralizantes, y en los primates no humanos, se ha observado que éstos están protegidos frente a las reinfecciones. Ya en los supervivientes del SARS-CoV-1 y del MERS-CoV se observó que se desarrollaban anticuerpos neutralizantes con una duración de la inmunidad de uno a tres años, estos reportes por lo tanto, apuntan a que las vacunas potenciales frente al SARS-CoV-2 inducirán, de manera segura, una respuesta inmune protectora y parece muy probable que al menos una de las 108 vacunas en fase de desarrollo llegará a licenciarse.

Sin embargo, hay motivos para ser cautos debido a que las experiencias en animales no han sido del todo concluyentes. Algunas vacunas candidatas frente a otros coronavirus han exacerbado la enfermedad tras un *challenge* vírico posterior, y aunque los mecanismos patogénicos no están del todo claros, ya se dispone de ciertos patrones que podrían explicar ese fenómeno: fue más frecuente cuando se utilizaron vacunas con virus enteros SARS-CoV-1 y MERS-CoV inactivados, quizás porque las respuestas inmunes iban dirigidas frente a la nucleocápside o por alteraciones epitópicas. Afortunadamente, las vacunas [inactivadas](#) frente al SARS-CoV-2 han generado en monos respuestas de anticuerpos neutralizantes y protectoras frente al *challenge* vírico sin problemas de seguridad. No obstante, este problema no es exclusivo de las vacunas de virus enteros, ya que algunas vacunas frente al SARS-CoV-1 vehiculizadas por medio de vectores también han generado cuadros de *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) mediante

receptores Fc de la superficie celular. La probabilidad de aparición del ADE varía con la concentración de anticuerpos, lo que sugiere que sus efectos son de aparición tardía, lo que implica que la vigilancia de la seguridad debe mantenerse en un período prolongado de tiempo. El mecanismo inmune subyacente parece residir en el correcto balance entre las respuestas Th1 y Th2, que a su vez influyen en el repertorio de los isotipos de anticuerpos y en la subsiguiente interacción con los receptores Fc.

Traducido todo ello a las fases preclínicas de las vacunas frente al SARS-CoV-2 candidatas, queda de manifiesto que será muy importante valorar y considerar la propia vacuna, la cepa a utilizar en el *challenge*, el modelo animal escogido y el momento y la dosis de la vacunación, así como del *challenge*.

En cuanto a la coordinación internacional para la estandarización de los parámetros de inmunogenicidad, eficacia y seguridad, aspectos todos ellos de trascendental importancia, vienen determinados por los esfuerzos que a ese respecto están llevando a cabo la Organización Mundial de la Salud, la [*Coalition for Epidemic Preparedness*](#) y la *Brighton Collaboration*. Estas Instituciones también recomiendan la medición de los biomarcadores de la ADE, que pueden incluir la relación entre anticuerpos neutralizantes/no neutralizantes, isotipos y afinidad de los anticuerpos, niveles de citoquinas proinflamatorias y la polaridad de las respuestas de las células T.

Los autores concluyen que la **“comunidad investigadora está haciendo avances sin precedentes para desarrollar con prontitud una vacuna, lo que es una meta loable, pero los científicos, los reguladores y los clínicos deben permanecer firmes frente a las presiones que intenten rebajar los estándares establecidos, científicos, éticos y regulatorios tendentes a acelerar la disponibilidad de una vacuna. Tenemos que perseguir la consecución de datos fiables y de alta calidad”**.

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

Efecto de la edad al vacunar sobre la efectividad e inmunogenicidad de la vacuna frente el sarampión: revisión sistemática y meta-análisis

14/07/2020

Carazo S, Billard M, Boutin A et al. Effect of age at vaccination on the measles vaccine effectiveness and immunogenicity: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2020;20:251

Revisión sistemática en PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science y Cochrane entre 1964 y 2017 con su correspondiente meta-análisis para evaluar el efecto de la edad de administración de la primera dosis de la vacuna frente al sarampión en la protección frente a la enfermedad tras una o dos dosis de vacuna.

Analizan la efectividad vacunal y las tasas de ataque en los estudios observacionales y la seroconversión en los estudios experimentales según la primera dosis se recibiera con menos de nueve meses, entre nueve y once o con quince o más meses, comparados con doce o con edad entre doce y catorce. Incluyeron 41 y 67 estudios referidos a protección o a inmunogenicidad, respectivamente.

Encontraron que a mayor edad mejoró la respuesta inmune humoral y la protección en los receptores de una dosis. El riesgo relativo compilado osciló del 3.56 tras recibirla con menos de nueve meses a 0.48 al recibirla con quince o más meses, comparadas ambas con la recepción entre los doce y catorce meses. Tras una segunda dosis, los estudios serológicos reportaron alta seropositividad independientemente de la edad de la primera dosis de vacuna mientras que los datos epidemiológicos sugirieron una menor protección con una edad más precoz de recepción de la primera dosis.

Los autores concluyen que una edad baja en primera dosis disminuye la protección clínica y puede mantener un impacto en los fallos vacunales incluso tras la recepción de una segunda dosis. Añaden que mientras es crítico el esquema de dos dosis de vacuna para interrumpir la transmisión del sarampión, puede ser necesaria una edad avanzada para recibir la primera dosis. Una importante limitación del estudio es la calidad de los estudios epidemiológicos, ya que solo el 27% tenían un bajo riesgo de sesgos.

- [Efecto de la edad al vacunar sobre la efectividad e inmunogenicidad de la vacuna frente el sarampión: revisión sistemática y meta-análisis](#)
-

Estudio fase II, aleatorizado, de inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica cuadivalente conjugada, MenACYW-TT, en adolescentes sanos en los Estados Unidos

14/07/2020

Chang L, Hedrick J, Christensen Sh et al. A phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. Vaccine available on line 21 March 2020

Resultados de la fase II pivotal del ensayo clínico, abierto y multicéntrico, para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico (TT) del laboratorio Sanofi Pasteur en adolescentes de 10 a 17 años de los Estados Unidos.

La comparan con la vacuna conjugada con toxina difteria atóxica (CRM) y con la coadministración de vacunas dTpa y del virus del papiloma humano (VPH). Los anticuerpos se determinaron mediante la actividad bactericida sérica utilizando complemento humano asumiendo respuesta como títulos postvacunales $\geq 1:8$ o como cuatro veces de incremento si los títulos basales eran $\geq 1:8$. Los datos de seguridad se recogieron hasta seis meses después.

Se demostró ausencia de no inferioridad de la vacuna TT con la CRM (end-poin primario), así como con la coadministración de otras vacunas respecto a la administración de TT aislada (end-point secundario). La respuesta para los serogrupos individuales fueron significativamente mayores para TT (excepto para serogrupo A) en cuanto a porcentajes de los que alcanzaban serorespuesta (75.6% a 97.2% versus 66.4% a 80.8% para TT y CRM, respectivamente). Los GMT para hABS también fueron mayores para la vacuna del ensayo (significativas para los serogrupos C, W e Y). Los perfiles de seguridad de ambas vacunas y las de TT coadministradas con dTpa y VPH fueron comparables sin efectos adversos etiquetados como graves.

Los autores, a la vista de los resultados, plantean que la vacuna conjugada con toxoide tetánico es una alternativa para la prevención de la enfermedad meningocócica invasora en adolescentes susceptibles de cualquier parte del mundo.

- Estudio fase II, aleatorizado, de inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica cuadrivalente conjugada, MenACYW-TT, en adolescentes sanos en los Estados Unidos

Revisión sistemática y meta-análisis de la efectividad de las vacunas antigripales viva

atenuada e inactivada en niños de 6 meses a 17 años durante la temporada 2016-2017

14/07/2020

Mallory R, Bandell A, Ambrose CH et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV and IIV in children aged 6 months to 17 years during the 2016-2017 season. Vaccine 2020; 38:3405-3410

Revisión sistemática y meta-análisis de la efectividad de las vacunas antigripales convencionales y atenuadas en la temporada 2017-2017 en personas de seis meses a diecisiete años en los países que están utilizando las intranasales: Canadá, Finlandia, Reino Unido y los Estados Unidos.

Tras revisar 180 artículos revisados por pares y 27 publicaciones, se seleccionaron cinco estudios y catorce publicaciones que cumplieran con los requisitos prefijados. La efectividad consolidada frente a todas las cepas causantes de gripe confirmada por PCR fue del 69% y del 47% para la vacuna atenuada y la inactivada, respectivamente. Para el subtipo H3N2 fue del 51% y del 46%, respectivamente, y para el tipo B del 73% y del 58%. No hubo suficiente circulación de H1N1 para determinar la efectividad frente a éste.

Los autores confirman que las efectividades fueron similares para ambas vacunas y aunque ligeramente superiores para las atenuadas, la diferencia no alcanzó la significación. Las limitaciones incluyen un bajo número de casos, las diferencias del diseño (test negativo y estudios de cohortes) y el uso en algunos estudios de vacuna inactivada trivalente y atenuada tetravalente.

Los autores concluyen que aunque los intervalos de confianza de la efectividad eran amplios, la efectividad para el B fue superior que para el H3N2, para ambas vacunas. Proponen investigaciones adicionales para aumentar la efectividad de las vacunas frente al subtipo A/H3N2.

- Revisión sistemática y meta-análisis de la efectividad de las vacunas antigripales viva atenuada e inactivada en niños de 6 meses a 17 años durante la temporada 2016-2017

Revisión de la vigilancia de seguridad inicial post-comercialización de la vacuna recombinante frente al herpes zóster

14/07/2020

Tavares-Da-Silva F, Mirabda Co M, Dessart Ch et al. Review of the initial post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine. Vaccine 2020;38:3489-3500

La vacuna recombinante de subunidades frente al herpes zóster se autorizó en octubre de 2017 para su uso en personas de 50 o más años. Los autores, empleados del laboratorio fabricante, GlaxoSmithKline, revisan los reportes de efectos adversos recibidos espontáneamente por sanitarios y analizan el cociente observados/esperados para algunos outcomes:

fallecimientos, síndrome de Guillain-Barré y parálisis de Bell.

Entre octubre de 2017 y febrero de 2019 se estima que se distribuyeron 9.3 millones de dosis en los países en los que se disponía de la vacuna, recibiendo el laboratorio 15.638 notificaciones relacionadas con la administración de la vacuna. La mayoría se clasificaron como no graves (93.5%) y el 87.1% procedían de los Estados Unidos, país donde se distribuyeron la mayoría de dosis. Los reportes afectaban mayoritariamente a personas de 50 a 69 años (62.1%) y a mujeres (66.7%). De todos los reportes, el 22.9% hacían referencia a errores, destacando entre ellos, los relativos a la preparación y reconstitución, ruta de administración incorrecta de vacunación o a errores de almacenamiento. Los reportes más habituales fueron consistentes con lo constatado en los ensayos clínicos precomercialización. Para los outcomes seleccionados no se encontraron patrones inesperados, por lo que, aunque reportes espontáneos, los hallazgos refuerzan el clínicamente aceptable perfil de seguridad de la vacuna recombinante.

- [Revisión de la vigilancia de seguridad inicial post-comercialización de la vacuna recombinante frente al herpes zóster](#)

La fecha de nacimiento condiciona en el niño la

recepción de la vacuna antigripal

14/07/2020

En la edición de esta semana de la revista *The New England Journal of Medicine* aparece una interesante carta al editor firmada por pediatras de la *Harvard Medical School* en la que se asocia el mes del año en el que los niños nacen y la posibilidad de que reciba la vacuna antigripal recomendada en la etapa infantil en los Estados Unidos.

Se trata de un estudio de diseño cuasi-experimental en el que emplean bases de datos de compañías aseguradoras para comparar el momento de las visitas preventivas recomendadas anualmente por la *American Academy of Pediatrics*-, la vacunación antigripal, los diagnósticos de gripe y la diseminación de la infección a los miembros domiciliarios, con el mes de nacimiento de los niños entre los dos y cinco años de edad para la temporada gripal 2015/16.

Parten de la hipótesis de que los nacidos antes de septiembre -antes de disponer de la vacuna antigripal- es menos probable que reciban la vacuna, más probable que padezcan gripe y más probable que infecten a los miembros del domicilio, respecto de los nacidos entre septiembre y diciembre.

Tras analizar 1.122.875 niños de dos a cinco años, las tasas de vacunaciones fueron significativamente más altas en los nacidos en septiembre (52.7%), octubre (55%), noviembre (53.1%) y diciembre (50.6%), respecto de aquéllos cuya fecha de nacimiento ocurrió en meses previos (julio, por ejemplo, con 41.8%). El mismo patrón se observó en el análisis con ajuste multivariable. También se pudo apreciar un comportamiento similar en los diagnósticos de gripe (septiembre 4.5% vs julio 5.2%). Para los mayores de cinco años, cuyos exámenes de salud anuales no suelen coincidir con

el cumpleaños, se encontró que la relación disminuía gradualmente entre el mes de nacimiento, la vacuna y el diagnóstico de gripe.

La Agencia Española del Medicamento comunica que formará parte del proceso de desarrollo de alguna vacuna frente a la COVID-19

14/07/2020

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha [comunicado](#) que España formará parte del proceso de producción de la vacuna de *Moderna Inc.* por medio de *Rovi Pharma Industrial Services*, quien proporcionará capacidad de llenado y acabado de viales de la vacuna. El envasado, ha comentado, es una parte vital de la fabricación de una vacuna y en esa fase de la elaboración, España dispone de una gran capacidad con fábricas especializadas en el llenado de granel en viales o en jeringas precargadas.