

Administración concomitante de vacunas de rotavirus y antimeningocócica B

30/05/2020

Respuesta del Experto a ...

Administración concomitante de vacunas de rotavirus y antimeningocócica B

Pregunta

¿ Se pueden administrar Rotateq (oral) y Bexero (IM) el mismo día ?
Gracias.

Respuesta de José Antonio Navarro (29 de Mayo de 2020)

Buena noche.

En la última ficha técnica no se recoge la compatibilidad entre ambas vacunas, aunque en la información de Public Health England a sus profesionales, asume que existe compatibilidad al recomendar la administración de ambas a las ocho semanas ⁽¹⁾.

Referencias

¹ Public Health England. The routine immunisation Schedule from January 2020. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/849184/PHE_complete_immunisation_schedule_Jan2020.pdf

El papel de los anticuerpos frente a la neuraminidasa en la protección frente a la gripe

30/05/2020

En la revista [*Clinical Infectious Diseases*](#) de la *School of Public Health* de Chicago se ha publicado un interesante artículo acerca del papel de los anticuerpos frente a la neuraminidasa en reducir la duración de la enfermedad gripal de adultos y su impacto en la transmisión del virus.

Para llegar a esas conclusiones llevaron a cabo un estudio comunitario en domicilios de Managua, utilizando datos de personas con infecciones gripales confirmadas por PCR y de miembros con infección confirmada por serología, al objeto de examinar la asociación entre anticuerpos preexistentes frente a la neuraminidasa, anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y frente al tallo vírico *versus* la excreción vírica y la duración de la enfermedad.

Los autores piensan que si se aumenta la inmunidad frente a la neuraminidasa se podría reducir la enfermedad gripal, su gravedad y la transmisión. Conseguirlo debería ser una prioridad para las futuras vacunas antigripales.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta noticia sin citar la fuente original

Seis opiniones sobre cuándo finalizará la pandemia

30/05/2020

Tras una rueda de prensa ofrecida por el Director General de la O.M.S. en la que subrayó que aunque comenzamos a imaginarnos como sería el final de la pandemia, todavía tenemos para rato, en [*Helio Infectious Diseases News*](#) se entrevista a expertos norteamericanos en enfermedades infecciosas a fin de que manifiesten su opinión sobre cuánto va a durar, qué nos puede indicar que se acerca el final y qué directrices, si es que existen, nos indicarán cuando es apropiado acabar con las medidas de control.

Abrió la ronda *Cornelius Clancy*, profesor asociado de medicina de la Universidad de Pittsburgh. Anticipa que la pandemia durará otros dos años o hasta que se alcance la inmunidad comunitaria por medio de la infección natural o de la vacunación. En los Estados Unidos durará un poco más que en países de estándares económicos similares, a menos que sea el primero en disponer de cantidades enormes de una vacuna, que inmunicen a prácticamente toda la población y que no la compartan con el resto del mundo. Piensa que se observará un repunte para el próximo otoño-invierno, momento en el que surgirá una pregunta clave: ¿cómo de mala será la temporada gripal? El indicador que apuntaría a un final podría ser acercarse a un 60% de la población infectada.

Aaron Glatt, jefe de enfermedades infecciosas y epidemiólogo hospitalario del *Mount Sinai South Nassau* y profesor de medicina del *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* cree imposible predecir con la más mínima precisión cuando veremos el final de esta tremenda pandemia. Se aventura a proporcionar predicciones no solo para su país, sino también para el resto del mundo. Incide en que se está luchando con las manos atadas contra un letal enemigo y que la única manera de controlar el

COVID-19 -en tanto no se disponga de una vacuna segura y eficaz o de un tratamiento definitivo- es mediante la distancia social.

Aunque esta distancia es una herramienta efectiva, está originando agitación espiritual y económica, desempleo, retrasos en los cuidados médicos no urgentes y en los programas de cribado y interrupciones en los sistemas educativos. **En definitiva, está impactando negativamente en nuestras vidas.**

No piensa que la sociedad pueda continuar así durante mucho más tiempo y que solo la tecnología, además de las oraciones, será la solución. A este respecto su mejor deseo es que para comienzos de 2021 se disponga de una vacuna segura y efectiva.

Jean Marrazo, directora de la división de enfermedades infecciosas de la *University of Alabama at Birmingham School of Medicine* desearía tener una bola de cristal para poder predecir el final de la pandemia. Todo dependerá de las oportunidades de transmisión en la comunidad que, a su vez, dependerán de la prevalencia infecciosa y de la densidad de las aglomeraciones en relación a la dinámica espacial (interiores o exteriores). Con muchos infectados en áreas densamente pobladas y con alto potencial de transmisiones significativas, seguirán apareciendo brotes de distinta magnitud. En caso contrario, seguirá habiendo un goteo de casos hasta que aparezca una vacuna, se agoten las exposiciones de las personas susceptibles -mediante estricta distancia social- o se disponga de inmunidad comunitaria, algo que no pinta nada bien.

Para *Gitanjali Pai*, doctora en enfermedades infecciosas en el *Memorial Hospital and Physicians' Clinic in Stilwell*, Oklahoma, se está pagando el precio de la falta de interés en la Salud Pública y en la falta de inversiones en infraestructuras sanitarias. A día de hoy, no se conoce si se está al final del comienzo o al comienzo del final de la

pandemia. Es muy arriesgado pronosticar cuándo se saldrá de esta situación por dos motivos. En primer lugar, porque hay muchas diferencias entre esta pandemia y otros brotes previos por coronavirus, especialmente en lo relativo a la transmisión pre o asintomática. En segundo lugar, porque a diferencia de anteriores epidemias, son mayores los efectos que sobre la transmisión, el tratamiento y la prevención están jugando la falta de tests diagnósticos universales, una medicación eficaz y las condiciones socioeconómicas.

Si se atiende a la historia, casi todas las enfermedades se mantienen hasta que aparece una vacuna efectiva o el virus muta de tal manera que pierde su virulencia, y aunque ahora disponemos de mejores armas que nunca, supone un reto monumental disponer “en tiempo” de una vacuna efectiva.

Raghavendra Tirupathi es profesor de prevención de la infección en *Penn State University School of Medicine*. Considera que es muy difícil predecir lo cerca o lejos que nos encontramos del final de la pandemia, aunque es de la opinión que todavía nos encontramos en las fases iniciales. La mitigación de la curva solamente ocurrirá cuando se disponga de tests diagnósticos precisos, de robustas infraestructuras de salud pública para aislamiento y trazabilidad, mejores terapias, capacidad hospitalaria y de vacunas efectivas que proporcionen inmunidad duradera.

Actualmente solo se dispone de la distancia social como la única medida efectiva no farmacéutica y se debe aprender de la historia: cuando se relajaron estas medidas tras la primera oleada de la pandemia gripal de 1918, volvió en forma de una segunda oleada. Un indicador que podría advertir que el fin de la pandemia está próximo lo podría representar una inmunidad comunitaria del 66% de la población, bien por la propia infección o por la vacunación. La pregunta sería: ¿Cómo conseguiríamos esa inmunidad natural? De tres maneras, bien dejando que la pandemia siga su curso, aunque a un coste enorme de vidas humanas, bien permitiendo que ocurran casos en

algunas partes del país eliminando intermitentemente las restricciones, o bien manteniendo una intensa distancia social hasta que se descubra una o varias vacunas efectivas.

De momento, *Tirupathi* piensa que para afirmar que estamos cerca del fin de la pandemia, tendremos que asistir en las próximas semanas a una tendencia descendiente en el número de casos y a un periodo de transición sin nuevos casos. *“Si se relajan las medidas de distanciamiento, nos encontraremos en una situación desfavorable en el próximo otoño”*.

El último entrevistado es Paul Volberding, profesor de medicina y director del *AIDS Research Institute at the University of California de San Francisco*. Es de la opinión que la pandemia todavía tiene recorrido para muchos meses e incluso muchos años. Debido a su amplia distribución mundial, solo una vacuna muy efectiva puede cambiar la trayectoria de la misma para conseguir el control total. Pero aun con ella, seguiremos luchando contra los antivacunas y contra los oponentes por razones culturales o religiosas. Conoceremos que los esfuerzos para acabar con la pandemia están teniendo éxito cuando los programas de tests y de seguimiento muestren una reducción sustancial y sostenida en la incidencia y en los fallecimientos. Pero pudiera ser que no observasen esas tendencias positivas en los países de baja renta, que además, están inmersos en guerras y pobreza, con importantes dificultades de acceso a la literatura científica.

Espera, por último, que las medidas de control de la infección hayan demostrado su poder, de manera que convengan a los líderes mundiales para que en esta, y en próximas pandemias, esas medidas estén permanentemente financiadas y que no caigan en el olvido cuando el COVID-19 sea historia.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

(Prohibida la reproducción total o parcial de este artículo, sin citar su fuente original. José Antonio Navarro-Alonso M.D. Asociación Española de Vacunología)

Webinar. Vacunas en todas las edades. Que el COVID-19 no nos frene

30/05/2020



AEV
Asociación Española de Vacunología

Pfizer

Vacunas en todas las edades.
Que el COVID-19 no nos frene

PARA VER EL WEBINAR EN DIRECTO: <http://www.luadirectos.com/wb3>

MARTES
2 DE JUNIO
2020
18:30 horas

Moderador:
DR. FERNANDO A. MORAGA LLOP
Pediatra, Vicepresidente primero de la AEV

Penitencia:
VACUNACIÓN EN NIÑOS DR. DAVID MORENO PÉREZ
Director del Plan Estratégico de Vacunas y Enfermedades Inmunoprevenibles.
Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía

VACUNACIÓN EN ADOLESCENTES DRA. ANA MARÍA GRANDE TEJADA
Vocal de desarrollo profesional de la AEV

VACUNACIÓN EN GRUPOS DE RIESGO DRA. MARÍA FERNÁNDEZ PRADA
Vocal de Formación de la AEV

VACUNACIÓN EN ADULTOS Y MAYORES DR. JAIME JESÚS PÉREZ MARTÍN
Vocal de coordinación con SS.CC de la AEV

Coordinador del coloquio:
DR. LUIS IGNACIO MARTÍNEZ ALCORTA
Vocal de Innovación de la AEV

Puede enviar ya sus preguntas a preguntas@ev@gmail.com

Ya puede consultar en nuestro canal de Youtube, el vídeo completo de la Webinar Vacunas en todas las edades. Que el

COVID-19 no nos frene, celebrado el pasado día 2 de junio.

En la sesión han participado como ponentes:

Fernando A. Moraga Llop. Pediatra. Vicepresidente primero de la AEV.

David Moreno Pérez. Director del Plan Estratégico de Vacunas y Enfermedades Inmunoprevenibles. Consejería de Salud y Formación de la Junta de Andalucía.

Ana María Grande Tejada. Vocal de Desarrollo Profesional de la AEV.

María Fernández Prada. Vocal de Formación de la AEV.

Jaime Jesús Pérez Martín. Vocal de Coordinación con SS.CC. de la AEV.

Luis Martínez Alcorta. Vocal de Innovación de la AEV.

Presentaciones: “Vacunas en todas las edades. Que el Covid-19 no nos frene”

Disponibles para consulta las presentaciones empleadas por los ponentes durante la transmisión del webinar

[Presentaciones webinar](#)

Webinar. Compartiendo experiencias Covid-19: Alemania – Corea – España

30/05/2020

Vídeo: “Compartiendo experiencias Covid-19: Alemania – Corea – España”

Ya puede consultar en nuestro canal de Youtube, el vídeo completo de la **Webinar Compartiendo experiencias Covid-19: Alemania – Corea – España**, celebrado el pasado día 18 de mayo.

En la sesión han participado como ponentes:

Amós García Rojas. Jefe de Sección Epidemiológica y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Servicio Canario de Salud. Presidente AEV

José Antonio Navarro Alonso. Pediatra. Murcia. Consultor honorario de la Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad, Madrid

Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo. Virólogo, Consejero científico del Centro Nacional de Gripe de Valladolid

Antonio Trilla García. Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clinic. Universitat de Barcelona

Ki-Suck Jung. Profesor Division of Pulmonary, Allergy & Critical Care Medicine. Hallym University Sacred Heart Hospital, Republic of Korea

Tomas Jelinek. Berliner Centrum für Reise – und Tropenmedizin, Berlin – Germany

Presentaciones: “Compartiendo experiencias Covid-19: Alemania – Corea – España”

Disponibles para consulta las presentaciones empleadas por los ponentes durante la transmisión del webinar

[Presentaciones webinar](#)

Necesitamos una vacuna, pero: ¿no estaremos sobrestimando su potencial?

30/05/2020

En la web [STAT HEALTH](#) se ha publicado una llamativa reflexión acerca de las futuras vacunas frente al SARS-CoV-2, elaborada por la periodista canadiense especializada en temas de salud, Helen Branswell. Para ello, se apoya en varias opiniones de expertos en Vacunología a los que interroga acerca de lo que se puede esperar de aquéllas que lleguen a comercializarse.

Con un poco de suerte y mucha ciencia, el mundo puede disponer en un futuro no muy lejano de vacunas frente a la COVID-19, pero no necesariamente evitarán todas o incluso la mayoría de las infecciones. Las vacunas pandémicas por lo tanto, serán similares a las de la gripe, en el sentido que, tras una infección, pueden reducir el riesgo de contraer la enfermedad y de presentar complicaciones graves. A este respecto, la viróloga francesa Marie Paule Kieny comentó que es de todos conocido que la efectividad de la vacuna antigripal en una

temporada con alta concordancia entre las cepas circulantes y las vacunales puede llegar al 50%, y al 30% cuando no lo es tanto, y aun así, la seguimos utilizando... y salvando muchas vidas.

A una vacuna ideal se le pide, entre otras cosas, que evite la infección por completo, es decir, generar lo que se conoce como **inmunidad esterilizante**, pero los datos que se van publicado de las vacunas en desarrollo sugieren que estas candidatas puede que no interrumpen la infección en la vía respiratoria alta y por tanto, no impidan la diseminación vírica ocasionada al toser o al hablar.

Los resultados en monos Rhesus de la vacuna del *Oxford Vaccine Group*, recientemente revisados en esta [Sección](#) de la AEV, mostraron que estaban protegidos de la neumonía causada por el SARS-CoV-2, pero tenían niveles altos de virus replicante en el tracto respiratorio superior. El líder del trabajo, Vincent Munster, comentó que a pesar de todo, la vacuna puede mitigar la gravedad de la infección, lo que supondría una contribución significativa. Si conseguimos que pase de una enfermedad grave a un catarro común, se habrá dado un gran paso hacia adelante, pero con la urgencia de disponer de una vacuna, las soluciones ideales no están a nuestro alcance, al menos en el medio plazo. Quizás las de segunda generación puedan proporcionar una mayor protección, asegura, aunque otros científicos son más cautelosos en cuanto a lo que se puede esperar de las vacunas frente a este patógeno.

Michael Mina, miembro de la *Harvard's TH Chan School of Public Health*, también es de la opinión de que no se va a lograr una inmunidad esterilizante con las vacunas en desarrollo. La experiencia con los coronavirus humanos muestra como la inmunidad que se desarrolla tras la infección respiratoria no es de larga duración, y a veces, se mide en meses, no en años. Dada la situación actual, de lo que se trata es de centrarse en el objetivo de salud pública que se puede alcanzar con la mayor rapidez, esto es, proteger a los trabajadores sanitarios

y a los más vulnerables frente a la neumonía. Si la infección natural no genera esa inmunidad, no se puede esperar que lo haga una vacuna, pero si se reduce la circulación del virus gracias a la vacunación se podrían generar *boosters* naturales que mantendrían unos niveles inmunitarios poblacionales.

Según Kanta Subbarao, experta de la O.M.S., los anticuerpos neutralizantes inducidos por las vacunas de las que se conocen resultados protegerán frente a la enfermedad grave, pero no de la infección de la vía aérea superior, lo cual es mucho mejor respecto de cómo estamos ahora mismo. Opina que será de importancia capital, una vez conocidas las bondades de las vacunas en desarrollo, la comunicación con la población sobre lo que se podrá esperar de ellas. El mensaje debería ser: no protegeremos de la infección al 100%, pero sí evitaremos padecer la enfermedad.

En cualquier caso, todavía es pronto para asegurar este extremo, ya que las provocaciones en monos se hicieron con grandes cantidades de virus, que puede que no reflejen la situación real a la que se enfrentarán los humanos. Lo que sí reducirán, además, es la cantidad de virus que un vacunado, tras la infección, genera y emite al ambiente, según Mark Feiberg, CEO de la *International AIDS Vaccine Initiative*.

En definitiva, para proteger a la población, teniendo en cuenta las características de las vacunas que vendrán, habrá que vacunar a muchísimas personas. No podemos esperar a que la epidemia desaparezca gracias a la inmunidad comunitaria, según Sarah Fortune, jefa del Departamento de Inmunología y Enfermedades Infecciosas de la *Harvard School of Public Health*.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

¿Por qué unas personas infectan más que otras?

30/05/2020

A raíz de un brote de COVID-19 acaecido entre los miembros del coro de una iglesia de Mount Vernon, estado de Washington, meticulosamente reconstruido por los [Centers for Disease Control and Prevention](#) de los Estados Unidos, la revista *Science* aborda el tema de los “acontecimientos superdiseminadores” (*superspreader events*). En el brote en cuestión enfermaron 53 de los 61 asistentes que habían estado en contacto con el caso índice que, en los tres días previos a la reunión había tenido síntomas gripales, posteriormente confirmados como COVID-19.

Una base de datos de la *London School of Hygiene & Tropical Medicine* ha confirmado en esta pandemia episodios similares en dormitorios para migrantes con 800 casos (Singapur), en festivales de música *in vivo* con 80 (Osaka) y en clases de zumba con 65 casos (Corea del Sur), pero también en cruceros marítimos, residencias de la tercera edad, plantas de procesamiento de carne, estaciones de esquí, etc. En unas ocasiones una sola persona ha infectado a docenas y han aparecido otros *clusters* tras varias generaciones de diseminación, en múltiples lugares. En otras epidemias por coronavirus, SARS y MERS, también se han documentado acontecimientos superdiseminadores, lo que parece alentar la hipótesis de que las infecciones por estos virus tienen una tendencia especial a atacar a grupos muy conexiones mientras

que respetan a otros.

La cuestión clave es intentar predecir qué circunstancias son las que dan lugar a esos acontecimientos para que las matemáticas nos muestren si podemos reducir la capacidad de diseminación de la enfermedad. La mayoría de las discusiones alrededor de la diseminación del SARS-CoV-2 se han concentrado en la media de nuevas infecciones causadas por cada paciente. Sin distancia social, este número reproductivo (R_0) es aproximadamente 3, pero en la vida real, algunos infectan a muchos otros y otros no diseminan, de ninguna manera, la enfermedad. De hecho, esto último es lo habitual, la mayoría de la gente no transmite.

Ello implica que los científicos además del R_0 , utilizan el factor de “sobredispersión” k que describe si una enfermedad es capaz de producir, y en su caso, cuantos, *clusters*. Si la dispersión del número de casos secundarios es bajo ($k \ll 1$), un pequeño número será el responsable de un número desproporcionado de casos secundarios, mientras que un alto número de ellos no transmitirá el patógeno. A la inversa, una baja dispersión daría lugar a un crecimiento de la epidemia más constante, con más homogeneidad en el número de casos secundarios por cada caso índice.

Por ejemplo, el SARS -donde jugaron un papel determinante los superdiseminadores- tenía una k de 0.16, el MERS de 0.25 y la gripe pandémica de 2018 de 1 -indicativo de que los *clusters* jugaron un papel secundario. Las estimaciones del factor k para el SARS-CoV-2 difieren según autores. Científicos de la Universidad de Berna concluyeron, tras simular diferentes combinaciones de R_0 y k en relación a lo que realmente ha ocurrido en la epidemia de China, que el valor de k era ligeramente mayor que para el SARS y el MERS. No obstante, otro autor, Adam Kucharsky, propugna una k tan baja como de 0.1, lo que implicaría que cerca del 10% de los casos dan lugar al 80% de las transmisiones.

Todo lo anterior podría explicar algunos aspectos confusos de esta pandemia, incluyendo el por qué el virus no “llegó a todo el mundo” inmediatamente después de que emergiera en China, y por qué algunos de los casos muy iniciales, como en Francia a finales de 2019, aparentemente, no generaron una epidemia mayor. Si realmente la k es de 0.1, la mayoría de las cadenas de infección morirían por ellas mismas y el SARS-CoV-2 necesitaría introducirse en un país nuevo sin ser detectado al menos cuatro veces para tener alguna probabilidad de establecer una transmisión efectiva: *“si la epidemia de China fue un gran fuego que mandaba brasas alrededor del mundo, la mayoría simplemente se apagaron”*.

Una abierta e interesante cuestión es por qué el coronavirus genera *clusters* con más frecuencia que otros patógenos, lo que se deba probablemente a su modo de transmisión. En el caso del SARS-CoV-2 es mayoritariamente por grandes gotas, aunque ocasionalmente, podría diseminarse también por aerosoles muy finos –su generación se asocia fundamentalmente a algunos procedimientos médicos- que pueden permanecer suspendidos en el aire permitiendo que una persona infecte a muchas.

Las características de los individuos también juegan un importante papel. Algunos excretan más virus y por más tiempo que otros, quizás por diferencias en el sistema inmune o por cómo se distribuyen los receptores víricos en su cuerpo. Al respirar, asimismo, algunos pueden expulsar al aire muchas más partículas que otros: las personas pueden expulsar mayor cantidad de virus al cantar que cuando hablan, lo que podría explicar el brote que abría esta entrega. El comportamiento también juega un papel decisivo, ya que tener muchos contactos sociales o no lavarse las manos facilitaría la transmisión del virus. Además, un aspecto capital en la generación de *clusters* es el mayor riesgo inherente a los espacios cerrados, tal como se ha demostrado en China y en Japón. En este último país encontraron que el riesgo de infección es casi 19 veces mayor en espacios cerrados que abiertos. En relación a este tema,

hay situaciones interesantes y de particular riesgo:

- Los trabajadores de los mataderos. Son muy vulnerables por trabajar muy agrupados, con temperaturas muy bajas y en poco y ruidoso espacio. Este ruido obligaría a los individuos a gritar en los mataderos.
- Los asistentes a clases de pilates no generan riesgo de diseminación por tener respiraciones no agresivas, mientras que aquéllas potentes, profundas o rápidas y con gritos -coros musicales- sí lo generan.

Otros factores asociados al *superspreading* pueden estar relacionados con el periodo de máxima infección de los pacientes con SARS-CoV-2. Si alguien se encuentra en un ambiente de alto riesgo en el periodo de máxima excreción vírica, podría originar un acontecimiento diseminador. Si otros se encuentran en ese mismo lugar dos días más tarde, no se observaría el mismo desenlace. Este hecho se ejemplificó en el rebrote de Corea del Sur de principios de mayo, cuando una sola persona que visitó lugares nocturnos de ocio generó 170 nuevos casos. En este acontecimiento, el respeto a la privacidad de los implicados representó un factor que dificultó enormemente su estudio y abordaje, por lo que las características idiosincrásicas de los lugares donde se generen estos *clusters* condicionarán su posterior evolución.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

La protección parcial frente a verrugas genitales de la vacuna VPH bivalente

30/05/2020

Los resultados de un estudio retrospectivo de cohortes basado en un sistema holandés de registro [han mostrado](#) que la vacuna bivalente frente a las infecciones causadas por el virus del papiloma humano tiene un efecto protector parcial frente a los condilomas acuminados en mujeres vacunadas y nacidas entre 1993 y 2002. Para llegar a esos resultados relacionaron los datos de 96.468 mujeres con un total de 328.019 años de observación y 613 diagnósticos de verrugas genitales. La incidencia de verrugas genitales fue inferior en aquellas que habían recibido al menos una dosis de vacuna bivalente y, menor aun, en las que se vacunaron con edades comprendidas entre doce y trece años.

Primera vacuna frente al SARS-CoV-2 con resultados Peer-Review publicados

30/05/2020

En la edición *on line* de la revista *The Lancet* se publican los resultados de la fase I de una vacuna de vectores víricos, adenovirus tipo 5 no replicante, que codifica la glicoproteína S de la envoltura vírica, desarrollada por el *Beijing*

Institute of Biotechnology y CanSino Biologicals. Se trata de la primera vacuna de la que se publican resultados en una revista revisada por pares (*peer-review*).

Reclutaron entre el 16 y el 27 de marzo de 2020 a 108 voluntarios sanos de 18 a 60 años (media de 36.3 años) negativos por serología (IgG e IgM) y por PCR al SARS-CoV-2. Se dividieron en tres grupos y cada uno de ellos recibió por vía intramuscular una dosis distinta de antígeno. El objetivo primario fue evaluar la seguridad en los primeros 28 días tras la vacunación. También se estudió la inmunogenicidad midiendo el nivel de anticuerpos frente al *receptor binding domain* (RBD) mediante técnica ELISA y los anticuerpos neutralizantes utilizando virus vivos y pseudovirus.

En el 83% de los que recibieron una dosis baja e intermedia de antígeno se reportó al menos una reacción adversa en los primeros siete días, mientras que llegó al 75% en los que recibieron la dosis alta. La reacción adversa más común fue la de dolor en el lugar de la inyección que se registró en el 54% de los participantes, mientras que las reacciones sistémicas más frecuentes fueron la fiebre menor de 38.5°C (42%, 42% y 56% en los de dosis baja, intermedia y alta, respectivamente), la fatiga (44%), las cefaleas (39%) y las mialgias (17%). Tuvieron fiebre alta el 6%, 6% y 14% de los que recibieron la dosis baja, intermedia y alta, respectivamente, quizás en relación con la viremia vectorial postvacunal. Los cuadros de fiebre fueron menos frecuentes en los que tenían inmunidad previa a Ad5.

En cuanto a las respuestas inmunes, los anticuerpos ELISA y los neutralizantes aumentaron significativamente en el día 14 para alcanzar el pico de concentración a los 28 días tras la vacunación. Las respuestas de células T CD4⁺ y CD8⁺ con producción de IFN γ , TNF α e interleukina-2 alcanzaron su pico a los catorce días.

En el apartado de “discusión”, los autores aportan interesantes reflexiones:

- Entre el 44% y el 56% de los participantes tenían anticuerpos neutralizantes preexistentes frente al vector vírico con títulos superiores a 1:200.
- Aunque la vacuna fue bien tolerada, fue elevado el número de participantes con fiebre, fatiga, cefaleas y mialgias, especialmente en los receptores de altas dosis de antígeno vacunal. No obstante, estas reacciones fueron transitorias y autolimitadas, similares en el perfil y en la frecuencia a las vacunas de vectores Ad5 frente al virus Ébola. A la vista de estas reacciones, han decidido seleccionar las dosis bajas e intermedias para los ensayos clínicos fase II.
- La vacuna es inmunógena induciendo respuestas humorales y celulares. Se observaron respuestas de anticuerpos frente a RBD en el 94%-100% de los voluntarios, con alta correlación entre ellos y los títulos de los neutralizantes frente al virus vivo. Aunque todos generaron anticuerpos neutralizantes, el mayor título se observó en los que recibieron la mayor carga antigénica. La proporción de individuos con respuestas celulares osciló entre el 83% y el 97%. Una salvedad en este apartado es la interferencia negativa en ambas respuestas ejercida por la presencia de inmunidad preexistente frente a Ad5. Un aspecto importante es la posibilidad de una menor inmunogenicidad vacunal a medida que aumentaba la edad del vacunado, y el escaso poder estadístico para detectar fenómenos de *antibody dependent enhancement* (ADE).

Dado que solo midieron las respuestas inmunes hasta los 28 días, tienen previsto analizar los sueros de los participantes a los seis meses.

- Sus hallazgos no les permiten establecer un subrogado sérico de protección frente al SARS-CoV-2, aunque estudios previos con vacunas de vectores víricos frente al SARS-1 y al MERS

demonstraron un descenso rápido de las respuestas humorales mientras que las respuestas celulares jugaban un importante papel en la inmunidad.

- Estudio con pequeño número de participantes, de corto periodo de seguimiento y sin grupo control, y por último
- Subrayan la muy controvertida posibilidad de un aumento del riesgo de adquisición de HIV-1 asociada al vector Ad5 activador de CD4⁺, por lo que este aspecto se estudiará específicamente en las fases II y III.

Los autores concluyen que todas las novedosas plataformas vacunales puestas en marcha a propósito de la actual pandemia (recombinantes, vectores víricos, SADN y mRNA) tienen ventajas y desventajas, pero es muy pronto para predecir cuál será más exitosa.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Una vacuna de ADN y la protección frente al SARS-CoV-2 en monos

30/05/2020

En la revista *Science*, investigadores de *Harvard Medical School* y de la *University of North Carolina at Chapel Hill* publican los alentadores resultados de inmunogenicidad de una vacuna de ADN en monos Rhesus.

Prepararon seis vacunas no adyuvadas de ADN codificando cada una de ellas una variante de la proteína S (*spike*) del virus SARS-CoV-2, con las que inmunizaron a 25 monos por vía intramuscular en pauta de dos dosis separadas por tres semanas. Otros diez constituyeron el grupo control. En la semana cinco detectaron anticuerpos específicos frente a esa proteína por técnicas de ELISA y anticuerpos neutralizantes mediante ensayos de neutralización de pseudovirus y de neutralización de virus vivos. Los anticuerpos generados por las vacunas que incluían las proteínas S específicas y las *receptor binding domain* (RBD) específicas tenían varias funciones efectoras: fagocitosis, deposición de complemento, fagocitosis por monocitos y activación de células NK (*natural killer*). Observaron, además, la aparición de inmunidad celular Th1 en la mayoría de los vacunados puesta de manifiesto por la inducción de IFN- γ y células CD4+ y CD8+.

A las tres semanas tras la segunda dosis se hizo un *challenge* con el virus por vía intranasal e intratraqueal. No se detectó ARN vírico en plasma y los monos solo presentaron un cuadro clínico leve. En los no vacunados se observó un nivel alto de ARN vírico en el lavado broncoalveolar y en muestras nasales, mientras que los vacunados solo tuvieron niveles de ARN significativamente inferiores en ambas muestras. En las muestras de algunos vacunados se observó ARN subgenómico (sgmARN) -indicativo de replicación- pero en niveles significativamente inferiores que en los no vacunados. En 8 de 25 animales vacunados no se detectó ARN subgenómico en ninguno de los análisis *postchallenge*.

Analizando los posibles subrogados asociados a la protección vacunal, los hallazgos sugieren que podrían venir representados por los anticuerpos neutralizantes séricos. Respecto a otros parámetros, los completamente protegidos (sin sgmARN) tenían mayores títulos de anticuerpos neutralizantes, mayores respuestas de deposición de complemento y de fagocitosis mediada por monocitos, respecto de los

parcialmente protegidos (con sgARN detectable).

Un último parámetro que estudiaron fue el de la respuesta anamnésica tras el *challenge* y comprobaron cómo todos los vacunados tuvieron respuestas humorales y celulares a los catorce días, que incluyeron aumentos de los títulos ELISA, de anticuerpos neutralizantes medidos por virus vivos y pseudovirus y de respuestas IFN- γ ELISPOT. **Estos datos no parecen apuntar a la generación de una inmunidad esterilizante postvacunal, tampoco en los ocho sin sgARN en muestras respiratorias, pero sí hacia un rápido control virológico tras una exposición al virus salvaje.**

La conclusión de los autores: *“el estudio demuestra que la vacuna proporciona una protección efectiva frente al SARS-CoV-2 en monos Rhesus y define, además, los títulos de anticuerpos neutralizantes como subrogados séricos de protección clínica. Estos hallazgos pueden acelerar el desarrollo de vacunas en humanos”*.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.