Vacuna para virus influenza H5N1.

A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture.

Ehrlich HJ, Müller M, Oh HML, Tambyah PA, Joukhadar C, Montomoli E, Fisher D, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 2573-84.

Resumen: Las vacunas para influenza hechas por métodos clásicos no han demostrado buenos resultados para el caso del virus H5N1, en ese contexto se han desarrollado con mayor éxito vacunas a virus completo. Este estudio probó una vacuna con virus completo desarrollada en cultivo de células Vero con la cepa A/Vietnam/1203/2004 en 284 hombres y mujeres de 18 a 45 años de Austria y Singapur. Los métodos (descritos en un apéndice online) señalan que se hizo una asignación aleatoria, a la que los investigadores eran ciegos parciales (sabían la cohorte a que pertenecían, pero no sabían a qué dosis estaban asignados). La primera cohorte recibió dosis de 3,75 µg de hemaglutinina (HA), 7,5 µg de HA sin co-adyuvante de aluminio (Al) y 7,5 µg con coadyuvante, siendo los pacientes divididos en proporción 1:1:1. A los primeros 30 sujetos se los designó cohorte 1a, para seguir el estudio una vez evaluada la seguridad con el enrolamiento de la cohorte 1b (135 individuos totales en la cohorte 1). Luego se hizo la cohorte 2 (91 voluntarios) con 15 µg de HA con y sin coadyuvante, cuando se informó la seguridad a la semana, se procedió con la cohorte 3 (49 sujetos asignados a recibir 30µg sin coadyuvante). Luego, en todas las cohortes se revacunó con la misma dosis inicial a los 21 días. La respuesta se evaluó mediante inhibición de la hemaglutinación y neutralización viral medida en títulos. Las reacciones adversas sistémicas y locales se midieron a la semana de las dosis. 275 sujetos recibieron la primera vacunación (9 no asistieron), 257 llegaron a la segunda dosis (los que abandonaron se incluyeron en el análisis de seguridad). A los 21 días se determinó que se desarrollaron títulos de neutralización de 1:20 ó más en todos los grupos, pero esto fue mayor en los grupos sin coadyuvante a los 21 días de la segunda dosis (76,2 y 70,7% para los grupos de 7,5 µg y 15 µg, respectivamente. El análisis de las medias geométricas de los títulos llevó a resultados similares, con respecto a determinar estas dosis como las más eficaces. El ensayo de hemólisis radial mostró una protección de 78.6% para el grupo de 7,5 µg sin coadyuvante y 61,0% para la dosis de 15µg sin coadyuvante, siendo los grupos con mejor respuesta. Las dosis de 7,5µg y 15 µg sin coadyuvante mostraron también alta reactividad cruzada contra las cepa A/Hong Kong con 76,2 y 78,0% respectivamente. Se comenta en la discusión que, si bien no hubo beneficio del coadyuvante, esto ya se había descrito y que la respuesta demostrada igual es buena, pero se han descrito en otros trabajos coadyuvantes posiblemente útiles.

Dos personas abandonaron por reacciones adversas a medicamentos no serios, una hizo calofríos, fiebre, malestar general y el otro un rash urticarial. Las reacciones fueron sobretudo locales como dolor 9 a 27% o sistémicas leves como cefalea en un 6 a 31%.

Comentario: Siendo este tema candente, en que

asistimos a reportes sucesivos, llama la atención que esta prestigiosa revista se haya interesado en destacar este artículo sobre la gran cantidad de información que esté llegando en este tópico. A quien dude de esta afirmación lo desafío a hacer la búsqueda de "H5N1 vaccine", la cual, a la fecha de escribir estas líneas dio 252 documentos en MEDSCAPE y 488 documentos en PUBMED (limitando sólo 2005 al 2008 en la fecha de publicación). A esto se agrega que la publicación de este artículo fue cubierta por REUTERS el día previo a su publicación¹. El tema más importante es que con este artículo hemos cambiado los dos temas que eran predominantes: el ser capaz de desarrollar la vacuna y generar una respuesta inmunogénica, por los que nos permiten pensar en contar con una vacuna real, en primer lugar, que sea segura y útil en humanos y, en segundo, el tener una técnica para su elaboración que permita una producción en masa, habiendo una ventaja de disponibilidad al realizarse en células Vero *versus* huevo de gallina embrionado. No obstante, el tema respecto a la efectividad relativa y la necesidad de uso de coadyuvante de la vacuna para disminuir su dosis, son temas al que sólo nos podremos aproximar mediante las pruebas de microneutralización en los cultivos virales², y posiblemente no podrá ser completamente dilucidado antes que la vacuna sea una necesidad inmediata. En este contexto, habiendo varias vacunas candidatas posibles en desarrollo²⁻⁴, probablemente imperará la posibilidad de disponer de una rápida producción⁵.

Referencias

- 1.- Cell culture-derived whole-virus H5N1 vaccine protective against multiple strains. REUTERS Health Information. <http://www.medscape.com/viewarticle/575928>.
- 2.- Levie K, Leroux-Roels I, Hoppenbrouwers K, Kervyn AD, Vandermeulen C, Forgue S, Leroux-Roels G, Pichon S, et al. An Adjuvanted, Low-Dose, Pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *J Infect Dis*. 2008 Jun 24.
- 3.- Rümke HC, Bayas JM, de Juanes JR, Caso C, Richardus JH, Campins M, et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine*. 2008 May 2; 26(19): 2378-88(abstract).
- 4.- Zhang L J, Dong X, Fang H, Chen J, Su N, Gav Q, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Sep 16;368 (9540): 991-7.
- 5.- Baddour LM. *Journal Watch*, June 11, 2008. http://www.jwatch.org/cgi/collection/editors_pick_infectious_diseases

Mario Calvo A.
Hospital Regional Valdivia