

nOPV2: Desarrollo clínico y resumen de los datos científicos

Actualización de abril de 2023

Índice

¿Qué es la nOPV y por qué es necesaria?	1
¿Cómo se ha elaborado la nOPV2?	2
Cuadro 1. Modificaciones introducidas en el genoma del virus de la mOPV2 para obtener la nOPV2 c1, la cepa candidata a nOPV2 que fue elegida para completar el desarrollo clínico y solicitar la inclusión en la lista de uso en emergencias de la OMS (EUL)	3
¿Qué estrategia de investigación clínica se eligió para poner a prueba la nOPV2 y compararla con la mOPV2?	4
Figura 1. Sinopsis de los ensayos esenciales en el marco del desarrollo clínico de la nOPV2	5
¿Qué han demostrado hasta el momento los ensayos clínicos en cuanto a la seguridad, la inmunogenicidad y la estabilidad genética de la nOPV2?	5
Cuadro 2. Ensayos fundamentales de la nOPV2: sinopsis de los resultados de cada ensayo clínico	7
¿Qué otros estudios aportan datos útiles sobre la nOPV2, además de los efectuados en el marco de la investigación clínica de esta vacuna?.....	11
Cuadro 3. Estudios que demuestran la efectividad de la nOPV2 sobre el terreno	11
Cuadro 4. Lista de publicaciones sobre la nOPV2 disponibles para consulta	13
¿Qué ha demostrado la investigación de la nOPV2 acerca de la mOPV2?	14
Pasos siguientes e información complementaria	14

¿Qué es la nOPV y por qué es necesaria?

Las vacunas antipoliomielíticas orales (OPV) que se administran con el fin de prevenir o controlar los brotes de poliomielitis contienen cepas atenuadas (debilitadas) del poliovirus vivo. El virus debilitado de la vacuna induce la inmunidad protectora contra la poliomielitis paralítica generando anticuerpos. Este virus vacunal se multiplica en el intestino humano y se excreta principalmente por vía fecal en el entorno local, en un proceso de replicación y excreción local que resulta beneficioso en la mayoría de los casos: como el virus de la vacuna induce la inmunidad mucosa en el lugar del cuerpo donde se replica, el intestino, y se excreta a lo largo de varias semanas, se puede transmitir de unos individuos a otros de la comunidad durante ese período, con lo que proporciona inmunización secundaria o «pasiva» contra los poliovirus naturales.

Con todo, los virus de las OPV mutan con muy escasa frecuencia de tal forma que recuperan un grado de virulencia comparable al de los poliovirus naturales. Como estos poliovirus derivan del virus vacunal atenuado, reciben el nombre de poliovirus derivados de la vacuna (VDPV). En las zonas donde persiste una baja inmunidad colectiva contra

el poliovirus, los VDPV pueden circular entre los individuos de la comunidad, por lo que se les denomina **poliovirus derivados de la vacuna circulantes (cVDPV)**.^{1,2,3}

La nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2 (nOPV2) es una versión modificada de la vacuna oral monovalente del mismo tipo (mOPV2), vacuna ésta que ha sido administrada como respuesta contra los brotes de cVDPV de tipo 2 desde el cambio mundial aplicado en 2016 en el calendario de vacunación sistemática, consistente en el reemplazo de la OPV trivalente (tOPV) por la bivalente (bOPV).⁴ La nOPV2 es parecida a la mOPV2, pero se la ha dotado de más estabilidad genética modificando puntos específicos del genoma de la cepa vacunal. Esa estabilidad genética mejorada contribuye a reducir el riesgo de poliomieltis paralítica de origen vacunal (VAPP) y disminuye las posibilidades de que surjan nuevos cVDPV de tipo 2, al tiempo que mantiene la protección inmunitaria que genera la vacuna original. Esto garantiza el mantenimiento de la protección individual y colectiva que confiere la vacuna antipoliomielítica oral y, simultáneamente, reduce en gran medida la probabilidad de que aparezcan mutaciones que conviertan el virus vacunal en virulento, lo cual significa que la nOPV2 ayudaría a reducir el riesgo de brotes persistentes causados por los cVDPV2.

¿Cómo se ha elaborado la nOPV2?

El desarrollo de la nOPV2 comenzó hace más de diez años, dirigido por un consorcio de expertos que había llevado a cabo estudios para desentrañar la base molecular de la atenuación de las cepas vacunales de las OPV, así como las mutaciones genéticas responsables de la reversión a la virulencia en ciertos casos.⁵ Estos conocimientos se aprovecharon para genomodificar las cepas vacunales de la nOPV2 de modo que conservasen las características básicas de la vacuna mOPV2 (la atenuación y sus características inmunógenas y antigénicas) mejorando al mismo

¹ Los VDPV se definen como aquellas cepas derivadas de las OPV que en la región genómica VP1 presentan una diferencia con respecto a la cepa correspondiente de la OPV que es superior al 1% (o ≥ 10 cambios de nucleótidos, en los tipos 1 y 3) o al 0,6% (≥ 6 cambios de nucleótidos, en el tipo 2). Fuente: Global Polio Eradication Initiative. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV): GPEI guidelines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf, consultada el 3 de enero de 2021). Obsérvese que el valor límite aplicado al tipo 2 es más pequeño con el fin de posibilitar la detección precoz de los brotes causados por cVDPV2 (Fuente: Lopalco PL. Wild and vaccine-derived poliovirus circulation, and implications for polio eradication. *Epidemiol Infect.* 2017 Feb; 145(3):413-419. doi: 10.1017/S0950268816002569).

² Nota: esto difiere de la poliomieltis paralítica asociada a la vacuna (VAPP). La VAPP es un evento adverso muy poco frecuente vinculado a la vacunación antipoliomielítica que afecta a personas que han sido vacunadas con la OPV o a contactos estrechos de las mismas. El riesgo de VAPP es máximo después de la primera dosis, pero disminuye drásticamente con las dosis siguientes. Fuente: Lopalco PL, 2017.

³ Los cVDPV se definen como cepas aisladas de VDPV de las que existen pruebas de transmisión de persona a persona en la comunidad. Más en concreto, están emparentadas genéticamente con cepas de VDPV que son aisladas: I) de al menos dos individuos (no necesariamente casos de parálisis flácida aguda [PFA]), que no son contactos directos (sin cohabitación); II) de un individuo y de una o más muestras de vigilancia ambiental; o III) de dos o más muestras de vigilancia ambiental procedentes de sitios de muestreo distintos (situados en zonas de influencia no solapadas), o de un mismo sitio si se tomaron con más de dos meses de diferencia. Fuente: Global Polio Eradication Initiative. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV): GPEI guidelines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf, consultada el 3 de enero de 2021).

⁴ Véase más información sobre el cambio en: Organización Mundial de la Salud. *Weekly Epidem Rec.* 11 Dec 2015; 90(50):681-700 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254536/WER9050.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consultada el 26 de mayo de 2022). Para más información sobre los protocolos de respuesta con la mOPV2 contra brotes causados por poliovirus de tipo 2, consulte los protocolos de respuesta previos como: Global Polio Eradication Initiative. Standard operating procedures: Responding to a poliovirus event or outbreak. Part 2: Protocol for poliovirus type 2, effective 01 November 2017 until 30 April 2018. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/01/pol-sop-responding-polio-event-outbreak-part2-20180117.pdf>, consultada el 26 de mayo de 2022).

⁵ Los socios del programa de la nOPV2 son: PT Bio Farma, Universidad de Amberes, Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries (FIDEC), icddr, PATH, Universidad de California en San Francisco, el National Institute for Biological Standards and Control del Reino Unido, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU., la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. y los organismos asociados a la Iniciativa Mundial para la Erradicación de la Poliomieltis o GPEI (Organización Mundial de la Salud, Rotary, los CDC de EE. UU., el UNICEF, la Fundación Bill & Melinda Gates, y Gavi, la Alianza para las Vacunas).

tiempo su estabilidad genética, esto es, reduciendo el riesgo de que el virus vacunal pierda la atenuación en puntos fundamentales de su genoma vinculados con la virulencia.

De las dos candidatas a vacuna desarrolladas se eligió una (llamada 1.^a candidata a nOPV2 o c1, de aquí en adelante denominada nOPV2 a secas si no se indica otra cosa) después de evaluar y comparar con minuciosidad los datos preclínicos, clínicos y de fabricación de ambas.⁶ El genoma de la cepa seleccionada incorpora modificaciones esenciales en comparación con el de la mOPV2. Antes de pasar a la fase de desarrollo clínico en 2017 se analizaron esas modificaciones con diversos métodos preclínicos (pases sucesivos, pruebas de cultivo celular para estimar la sensibilidad a la temperatura, análisis en modelos de ratones transgénicos, etc.). A modo de referencia, el cuadro 1 contiene más información sobre las modificaciones introducidas en la cepa seleccionada para la nOPV2.⁷

Cuadro 1. Modificaciones hechas en el genoma del virus de la mOPV2 para obtener la nOPV2 c1, la cepa candidata a nOPV2 que fue elegida para completar el desarrollo clínico y solicitar la inclusión en la lista de uso en emergencias de la OMS (EUL)

Modificación	Fundamento científico
Horquilla de ARN reestructurada y genéticamente estabilizada que está situada en la región no codificante 5', llamada dominio V o <i>domV</i> , a la que se ha denominado S15domV	Este sitio es el principal determinante de la atenuación en la OPV2 y suele actuar como un «facilitador» para otras mutaciones. El virus de la mOPV2 experimenta en el nucleótido 481 una mutación de sustitución de la A por la G que aumenta la tolerancia a la temperatura y acentúa su neurovirulencia. La S15domV genéticamente estabilizada ha sido diseñada para evitar la pérdida de la atenuación mediante la introducción de mutaciones puntuales en el dominio V.
Reubicación y modificación del elemento esencial para la replicación llamado «elemento de replicación que actúa en cis», situado en la región no traducida 5' (cre5)	El objetivo es reducir la frecuencia de los episodios de recombinación. Sin esta mutación, un único episodio de recombinación con otro virus podría propiciar la sustitución del susodicho domV por el domV del otro virus no atenuado, de modo que el virus recombinante perdería su atenuación y adquiriría mayor capacidad de replicación. Con la reubicación y

⁶ Puesta a prueba en lactantes y niños en el marco de dos estudios de fase II realizados en Panamá (M5a y M5b), la segunda cepa candidata a nOPV2 no alcanzó por poco el criterio de no inferioridad concerniente a la inmunogenicidad (en concreto la seroprotección), administrada en dosis bajas; por ello, esta 2.^a candidata o nOPV2 c2 no pasó a la siguiente fase de desarrollo clínico ni se presentó la solicitud a la OMS para que la incluyera en su lista de uso en emergencias (EUL). Véanse más pormenores en: Sáez-Llorens X, Bandyopadhyay AS, Gast C, De Leon T, DeAntonio R, Jimeno J, Caballero MI, Aguirre G, Oberste MS, Weldon WC, Konopka-Anstadt JL, Modlin J, Bachtiar NS, Fix A, Konz J, Clemens R, Costa Clemens SA, Rüttimann R. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials. *Lancet*. 2021; 397: 27–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32540-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32540-X).

⁷ En otro punto de este documento se relata que el desarrollo clínico de la nOPV2 comenzó en 2017 con dos candidatas a vacuna. Las modificaciones descritas en el cuadro 1 corresponden a la primera candidata, que acabó siendo la elegida para proseguir el desarrollo clínico y la incorporación a la EUL. A la segunda candidata vacunal se le introdujeron modificaciones sinónimas («silenciosas») y no codificantes en la cápside (VP1 a 4) con objeto de reducir la capacidad de replicación y, posiblemente, mejorar la estabilidad del fenotipo atenuado reduciendo a la par la transmisión. Hallará más información acerca de las modificaciones hechas en la 1.^a candidata que se describen sucintamente en el cuadro 1 en: Yeh MT, Bujaki E, Dolan PT, Smith M, Wahid R, Konz J, Weiner AJ, Bandyopadhyay AS, Van Damme P, De Coster I, Revets H, Macadam A, Andino R. Engineering the live-attenuated polio vaccine to prevent reversion to virulence. *Cell Host Microbe*. 2020 May 13;27(5):736–751.e8. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.003. Si desea conocer más pormenores sobre las modificaciones introducidas en la 2.^a candidata, consulte: Konopka-Anstadt JL, Campagnoli R, Vincent A, Shaw J, Wei L, Wynn NT, Smithee SE, Bujaki E, Te Yeh M, Laassri M, Zagorodnyaya T, Weiner AJ, Chumakov K, Andino R, Macadam A, Kew O, Burns CC. Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization. *NPJ Vaccines*. 2020 Mar 20; 5:26. doi: 10.1038/s41541-020-0176-7. Las modificaciones de ambas también aparecen resumidas en: Macklin G, Peak C, Eisenhower M, Kurji F, Mach O, Konz J, Gast C, Bachtiar NS, Bandyopadhyay AS, and Zipursky S, on behalf of the nOPV2 Working Group. Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) experience. *Vaccine*. 2022 Mar 17; S0264-410X(22)00195-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.050.

	modificación de cre, el episodio de recombinación que sustituiría al domV de la nOPV2 también eliminaría a cre, de forma que la replicación vírica quedaría abolida, el virus sería inviable y carecería de capacidad infecciosa.
Introducción de dos sustituciones de aminoácidos: sustituciones de alta fidelidad (HiFi, D53N) y Rec 1 (K38R) en la ARN-polimerasa dependiente de ARN del virus (3Dpol)	Limitar la capacidad de adaptación del virus, en primer lugar reduciendo su tasa de mutación y mejorando la fidelidad de su replicación (con la mutación D53N) y, en segundo lugar, reduciendo la frecuencia de recombinación (con la mutación K38R).

¿Qué estrategia de investigación clínica se eligió para poner a prueba la nOPV2 y compararla con la mOPV2?

El plan de desarrollo clínico de la nOPV2 no solo se diseñó con miras a evaluar la seguridad, la inmunogenicidad y la estabilidad genética de esta vacuna en diversas poblaciones, sino también de proporcionar una evaluación comparativa con la mOPV2.

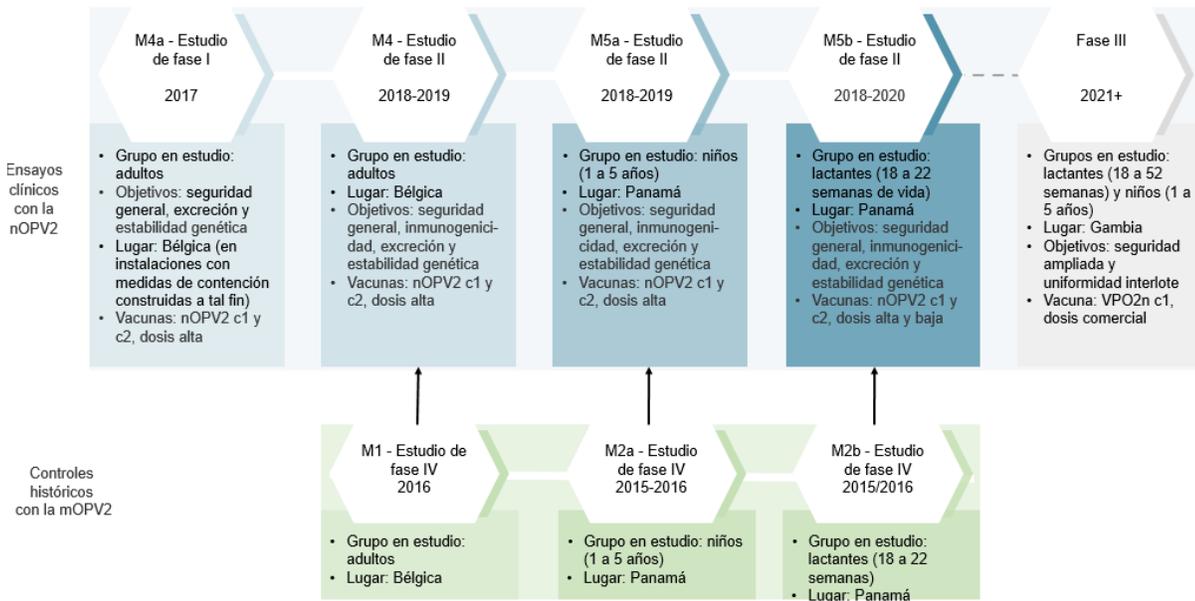
La nOPV2 ha sido evaluada en diversas poblaciones hasta culminar con poblaciones de estudio que son muy representativas del colectivo destinatario que se prevé para esta vacuna: lactantes y niños previamente vacunados con OPV o IPV. En los ensayos que han comparado la mOPV2 con la nOPV2, esta última se comparó con estudios de diseño similar que contaron con grupos de referencia históricos que habían recibido una mOPV2 autorizada. En lugar de realizar los ensayos al mismo tiempo, en 2015-2016 se efectuaron los ensayos de la mOPV2 con grupos de referencia históricos, que en el futuro se compararían con la nOPV2. Se actuó así en previsión de las directrices de contención emitidas para la mOPV2, que entrarían en vigor en 2016 con la retirada de esta vacuna de los calendarios nacionales, lo cual impediría su uso en los ensayos clínicos posteriores a ese año.⁸

La cantidad de integrantes de los grupos comparativos de cada estudio se calculó para que tuvieran la potencia estadística necesaria para extraer conclusiones sobre el cumplimiento de los criterios de no inferioridad con respecto a la mOPV2. Una peculiaridad destacable de los ensayos es la extensión del seguimiento y de la toma de muestras fecales: el seguimiento de los lactantes se prolongó hasta unos 6 meses después de la vacunación con el fin de evaluar la seguridad a largo plazo y, dependiendo del estudio, se llegaron a tomar de 14 a 28 muestras de heces de cada sujeto, lo cual permitió el análisis minucioso de la excreción del virus y de su estabilidad genética. Este muestreo inédito hasta ahora y el grado de rigor observado en este tipo de ensayos contribuyeron a generar unos datos sumamente sólidos que refuerzan la confianza en las conclusiones de los estudios.

El cuadro siguiente ofrece una sinopsis de los aspectos más trascendentes del desarrollo clínico.

⁸ Las directrices de contención entraron en vigor en 2016 a raíz del cambio de la OPV trivalente por la bivalente. Véase: WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208872/WHO_POLIO_15.05_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consultada el 26 de mayo de 2022).

Figura 1. Sinopsis de los ensayos esenciales en el desarrollo clínico de la nOPV2



Fuente: Macklin G, Peak C, Eisenhower M, Kurji F, Mach O, Konz J, Gast C, Bachtiar NS, Bandyopadhyay AS, and Zipursky S, on behalf of the nOPV2 Working Group. Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) experience. *Vaccine*. 2022 Mar 17; S0264-410X(22)00195-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.050. Fig. 1. nOPV2 Clinical Development Plan.

En la figura no aparecen otros estudios de fase II y estudios comparativos que no se priorizaron en la presentación de datos para la inclusión en la EUL, pero sí se describen en el texto del artículo indicado y más adelante en este documento.

¿Qué han demostrado hasta el momento los ensayos clínicos en cuanto a la seguridad, la inmunogenicidad y la estabilidad genética de la nOPV2?

A continuación se resumen las principales conclusiones de los estudios clínicos.

Seguridad: los datos de los estudios indican que la nOPV2 es tolerada satisfactoriamente por los adultos, los niños pequeños y los lactantes. Los datos disponibles no revelan ningún motivo de preocupación en cuanto a seguridad.

Protección inmunitaria (inmunogenicidad): la respuesta inmunitaria se midió con las tasas de seroprotección, las respuestas de seroconversión y el análisis de los niveles de anticuerpos neutralizantes. Los ensayos clínicos efectuados con dosis grandes y pequeñas de la nOPV2 confirman la no inferioridad de la seroprotección que confiere en comparación con la mOPV2, con tasas de seroprotección que no difieren sustancialmente de las obtenidas con esta última. En el conjunto de los ensayos clínicos, la nOPV2 ha demostrado generar una potente respuesta inmunitaria con altas tasas de seroconversión comparables a las de la mOPV2.

Estabilidad genética: hasta el momento los datos indican que la nOPV2 posee una estabilidad genética mayor que la mOPV2. Los investigadores recurrieron a la secuenciación de última generación (NGS) para evaluar dicha estabilidad analizando el genoma de los poliovirus contenidos en lotes de ambos tipos de vacuna y el de los poliovirus aislados de las heces de individuos vacunados, así como para describir la presencia y la naturaleza de los polimorfismos, esto es,

de las variaciones en el genoma del virus vacunal contenido en la nOPV2. Los resultados disponibles hasta la fecha han demostrado que las modificaciones introducidas en el virus de la nOPV2 permanecen intactas; los pormenores de los métodos de NGS se pueden consultar en un [artículo publicado en 2022 en *npj Vaccines*](#), donde se describe su uso en el análisis de las heces, así como en un [artículo publicado en 2021 en *Vaccine: X*](#), que describe el uso en la detección y el análisis de los polimorfismos en lotes fabricados de la vacuna. Los investigadores examinaron la estabilidad fenotípica con un método con el que se evalúa habitualmente la pérdida de la atenuación en el virus vacunal: modelos de ratón derivados del ensayo de la OMS para la liberación de los lotes de OPV con los que se valora la neurovirulencia de los poliovirus (consistente en medir los índices de parálisis en ratones transgénicos a los que se inocula por vía intrarraquídea el virus excretado, previamente amplificado). Con este modelo murino se pudieron comparar los virus vacunales aislados de las heces de los participantes que habían recibido la mOPV2 o la nOPV2. El virus vacunal excretado por los receptores de la mOPV2 suele causar altos índices de parálisis en los ratones del modelo al cabo de unos 7 días. En cambio, la nOPV2 genera una escasa parálisis en los roedores que reciben los inóculos derivados de muestras fecales tomadas en los estudios clínicos, con independencia de la edad de los participantes en esos estudios.

Excreción: los datos obtenidos en los estudios con adultos muestran tasas de excreción comparables a las de la mOPV2 durante la semana siguiente a la vacunación, que de ahí en adelante son sensiblemente menores durante los 28 días siguientes a la vacunación. Los datos del estudio M5a publicado en *The Lancet* indican que en la franja de 1 a 5 años, las proporciones de niños que excretaron el virus vacunal resultaron similares tanto si habían recibido la mOPV2 como una dosis alta de una de las candidatas a nOPV2, con una tasa de excreción parecida a la de la nOPV2 en el día 28; sin embargo, el título máximo de excreción fue más alto si habían recibido la dosis alta de una de las candidatas a nOPV2 que la dosis de mOPV2. En los lactantes que recibieron la dosis baja que se administra sobre el terreno (en el M5b y en el estudio de Bangladesh con neonatos no vacunados), la tasa de excreción de la nOPV2 fue comparable a la de la mOPV2 en el período de máxima excreción, que corresponde a las dos primeras semanas; sin embargo, la proporción de lactantes que presentó excreción de la nOPV2 en la cuarta semana fue menor que en los controles históricos vacunados con la mOPV2, lo cual probablemente indique que la excreción es más breve. En lo que concierne a la cantidad de virus excretada por los bebés, el análisis de las cohortes del estudio M5b publicado en *The Journal of Infectious Diseases* señaló una dosis infecciosa excretada significativamente más pequeña en todos los grupos vacunados con la nOPV2 en el día 28. En el estudio con recién nacidos de Bangladesh, las cantidades totales de virus excretados de la nOPV2 fueron pequeñas.

Cuadro 2. Ensayos fundamentales de la nOPV2: sinopsis de los resultados de cada ensayo clínico

Ensayo clínico	Sinopsis y resultados principales
<p>Ensayo de fase I con la nOPV2 en Bélgica, adultos (estudio M4a) Resultados generales del estudio publicados en <i>The Lancet</i></p> <p>Datos adicionales de la inmunogenicidad basados en la respuesta humoral intestinal (incluidas las IgA) publicados en el <i>Journal of Infectious Diseases</i></p> <p>Datos complementarios sobre la estabilidad genética publicados en <i>npj Vaccines</i> (en este análisis se combinaron los datos de fase I de la nOPV2/M4a con los de la fase II/M4; véanse más pormenores en el apartado del estudio de fase II/M4, más abajo)</p>	<p>Información del estudio: en 2017, a treinta adultos que solo habían recibido la IPV se les administró una dosis alta de una de las dos candidatas a nOPV2 (10^6 unidades de la dosis infecciosa al 50% en cultivo celular, o $DICC_{50}$) a razón de 15 individuos en cada grupo.</p> <p>Seguridad: ambas candidatas a nOPV2 fueron toleradas de forma satisfactoria por los adultos con antecedentes vacunales de IPV, sin que se notificaran eventos adversos graves⁹.</p> <p>Inmunogenicidad: las dos candidatas a vacuna demostraron ser inmunógenas, ya que a los 28 días de la vacunación se detectaron tasas elevadas de seroconversión en los dos grupos y todos los participantes presentaron títulos seroprotectores de anticuerpos. Además, en una evaluación efectuada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU publicada en <i>The Journal of Infectious Diseases</i> se observó un aumento pequeño pero detectable tanto de los anticuerpos totales específicos contra el poliovirus como de las IgA específicas con ambas candidatas tras la medición directa de los títulos de anticuerpos en las muestras fecales de los participantes.</p> <p>Excreción del virus: el virus vacunal se detectó en las heces de los 15 sujetos que recibieron la primera candidata y en 13 (87%) de los que recibieron la segunda. La excreción concluyó una mediana de 23 días después de la administración de la primera candidata y a los 12 días en el caso de la segunda.</p> <p>Estabilidad genética: en los análisis de la neurovirulencia llevados cabo en modelos de ratón con muestras fecales de los participantes no se detectó ningún indicio de aumento de la virulencia en el dominio V de la región no traducida de 5', donde está situado el principal determinante de la atenuación de la OPV2 de tipo Sabin, el nucleótido 481. Todas las modificaciones genéticas introducidas en la primera candidata a vacuna se mantuvieron en las 15 muestras de los participantes que la recibieron.</p>

⁹ Nota: un evento adverso grave se define como cualquier acontecimiento médico indeseado que aparece con cualquier dosis y que provoca la muerte, requiere la hospitalización del paciente o prolonga la hospitalización en curso, provoca una discapacidad o incapacidad persistente o sustancial, pone en peligro la vida o acaba causando una anomalía congénita o un defecto de nacimiento. El término «severo» no es sinónimo de grave. En la lengua española, severo se usa en rigor para describir la intensidad o fuerza de un evento concreto (leve, moderado o intenso), ahora bien, el evento en sí mismo puede revestir una importancia clínica relativamente pequeña, como ocurre, por ejemplo, con una cefalea intensa. Es la gravedad, no la intensidad, basada en el desenlace del evento o del paciente o en los criterios de actuación, la que sirve como guía para definir las obligaciones de notificación en materia de farmacovigilancia. Fuente: Safety Monitoring of Medical Products: Reporting system for the general public. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336225/9789241503198-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consultado el 26 de mayo de 2022).

Ensayo clínico	Sinopsis y resultados principales
<p data-bbox="154 369 380 1041"> Ensayo comparativo de fase II de la nOPV2 con la mOPV2 en Bélgica Todos los grupos de adultos vacunados con la nOPV2 (estudio M4) se compararon con controles históricos de un ensayo de fase IV con la mOPV2 (estudio M1) Resultados generales del estudio publicados en <i>The Lancet</i> </p> <p data-bbox="154 1667 358 1864"> Datos complementarios de la estabilidad genética publicados en <i>npj Vaccines</i> </p>	<p data-bbox="402 369 1498 667"> Información del estudio: en 2018-19, adultos con antecedentes de vacunación con la OPV recibieron una o dos dosis altas de una de las dos candidatas a nOPV2 ($n=50$ en cada uno de los cuatro grupos). A los que solo habían sido recibido la IPV se les administraron dos dosis elevadas de la primera candidata a nOPV2 ($n=17$) o dos dosis altas de la segunda candidata ($n=16$) o un placebo ($n=17$). A fin de determinar la no inferioridad con respecto a la mOPV2, los resultados de los grupos del estudio se compararon con 100 adultos que en 2016 habían sido vacunados con una o dos dosis ordinarias de mOPV2. Al igual que los grupos del estudio de la nOPV2, estos grupos de control que recibieron la mOPV2 habían sido vacunados en el pasado con la IPV o la OPV. </p> <p data-bbox="402 709 1422 804"> Seguridad: los participantes toleraron satisfactoriamente la mOPV2 y las dos candidatas a nOPV2, sin eventos adversos graves ni retiradas que se considerasen relacionados con la vacunación. </p> <p data-bbox="402 846 1503 972"> Inmunogenicidad: las tasas de seroprotección eran altas tanto al inicio como después de la vacunación con ambas candidatas a nOPV2 y quedó demostrada su no inferioridad con respecto a la mOPV2. La mediana de los títulos seroprotectores de anticuerpos resultó similar en todas las cohortes vacunadas, tanto si recibieron la nOPV2 como la mOPV2. </p> <p data-bbox="402 1014 1495 1350"> Excreción del virus: la mOPV2 y las dos candidatas a nOPV2 se excretaron en las heces con una tasa similar en los participantes que antes habían sido vacunados con la OPV, y la práctica totalidad de los participantes en el estudio ya no excretaban el virus al término de los 28 días de seguimiento. La excreción fue mayor en los participantes que solo recibieron la IPV, sobre todo después de la primera dosis (un hecho previsible, dado que la IPV induce una escasa o nula respuesta inmunitaria primaria en el intestino). Tras la segunda dosis, tanto el número de vacunados que excretaron el virus por vía fecal como la magnitud de la excreción fueron más reducidos que después de la primera, lo cual indica que una sola dosis de cualquiera de las candidatas a nOPV2 ya indujo la inmunidad intestinal en las personas que solo habían recibido antes la IPV. </p> <p data-bbox="402 1392 1482 1623"> Estabilidad genética: en consonancia con los resultados del estudio de fase I, en la secuenciación del virus vacunal obtenido de las muestras fecales de los participantes no se detectó reversión en el dominio V, el sitio principal de atenuación sometido a estabilización genética, en ninguna de las dos candidatas a nOPV2. En la primera candidata (c1) no se observaron mutaciones en el elemento que actúa en cis, que ha sido reubicado, ni variantes vinculadas con la reversión a la virulencia en los lugares modificados Rec1/K38R e Hifi/D53N de la 3D-polimerasa del virus. </p> <p data-bbox="402 1665 1503 1896"> Además de los resultados de la estabilidad genética publicados en <i>The Lancet</i>, donde se compararon las cohortes de los estudios M4 y M1, en <i>npj Vaccines</i> se publicó otro análisis comparativo de las cohortes de M4a y M4 con las cohortes de M3 (niños vacunados con la mOPV2 que antes habían recibido solamente la IPV y actuaron como controles). Este estudio permitió evaluar la estabilidad genética de las dos candidatas a nOPV2 en adultos con antecedentes vacunales de IPV u OPV, que después se compararon con la mOPV2. La secuenciación de nueva generación (NGS) de las muestras fecales no reveló indicios de reversión </p>

Ensayo clínico	Sinopsis y resultados principales
	<p>en el dominio V; las pruebas de neurovirulencia en modelos de ratón indicaron que ambas candidatas a nOPV2 presentan una probabilidad notablemente menor que la vacuna de tipo Sabin 2 de acabar adquiriendo una virulencia sustancial como cVDPV2.</p>
<p>Estudio comparativo de fase II, Panamá M5a y M5b (niños y lactantes vacunados con la nOPV2), comparados con M2a y M2b (controles históricos de fase IV vacunados con la OPV, niños y lactantes)</p> <p>Resultados generales del estudio publicados en <i>The Lancet</i></p> <p>Análisis complementario de la excreción del virus en las cohortes de lactantes, publicado en <i>The Journal of Infectious Diseases</i> https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab507/6381642</p> <p>Análisis complementario</p>	<p>Información del estudio: en 2018-19 se hicieron estudios donde se compararon las candidatas a nOPV2 con la mOPV2 en niños y lactantes. Los antecedentes vacunales de los dos grupos de nOPV2 y del grupo de control histórico de mOPV2 consistían en una pauta o esquema completo de vacunación con la tOPV o la IPV. En los grupos de la nOPV2, las dos candidatas a vacuna se administraron en dosis altas y bajas para abarcar la gama de dosis que se dará en la práctica sobre el terreno, desde las primeras administraciones del lote (dosis alta) hasta el final del período de validez (dosis baja).</p> <p><i>Niños:</i> se vacunó a 101 niños de 1 a 5 años con dos dosis altas de una de las dos candidatas a nOPV2. Los resultados de estos grupos se compararon con los de un grupo de referencia histórico formado por 50 niños de la misma franja de edad que habían sido vacunados con dos dosis ordinarias de mOPV2 en 2015-2016.</p> <p><i>Lactantes:</i> 574 lactantes de 18 a 22 semanas de vida recibieron una dosis baja o alta de una de las dos candidatas a nOPV2; una parte de ambos grupos recibió una segunda dosis ($n=50$ en cada subgrupo, de dosis baja o alta, con un total de 200). Los resultados de estos grupos se compararon con los de 110 lactantes de 18 a 22 semanas que habían sido vacunados en 2015-2016 con una dosis de mOPV2, una parte de los cuales ($n=50$) también recibió una segunda dosis de esta vacuna.</p> <p>Seguridad: la mOPV2 y las dos candidatas a nOPV2 resultaron toleradas satisfactoriamente en todas las cohortes de los estudios, sin que ningún evento adverso grave se vinculara causalmente con la vacunación.</p> <p>Inmunogenicidad: el criterio de no inferioridad, definido como la seroprotección del lactante en el día 28, se cumplió con las candidatas a la nueva VPO2 administradas tanto en dosis baja como alta, a excepción de la dosis baja de la segunda candidata. Las tasas de seroconversión y seroprotección después de la segunda dosis fueron altas en todos los grupos que recibieron las candidatas.</p> <p>Excreción del virus: el análisis de las muestras fecales no había acabado cuando se publicó el estudio en <i>The Lancet</i>, por lo que el análisis completo de las muestras de los lactantes se dio a conocer más adelante en el <i>Journal of Infectious Diseases</i>. Las tasas estimadas de excreción, medidas en forma de ARN vírico y de partículas víricas infecciosas, resultaron parecidas o con más frecuencia inferiores en el caso de la nOPV2 que de la mOPV2 en todos los días posteriores a la vacunación en que se tomaron muestras en los grupos de dosis altas y bajas. Si bien la excreción del virus de las mOPV2 y nOPV2 fue similar durante la semana siguiente a la vacunación, el porcentaje de vacunados que el día 28 seguían excretándolo fue significativamente más pequeño con las dos candidatas a nOPV2 que con la mOPV2. Las tasas de excreción observadas después de la segunda dosis de mOPV2 y nOPV2 fueron más reducidas, lo que indica que tanto la primera dosis de la mOPV2 como la de las dos candidatas a nOPV2 estimulan la inmunidad intestinal.</p> <p>Estabilidad genética: se analizaron las muestras fecales de niños de 1 a 5 años participantes en los ensayos M2 y M5 para determinar la estabilidad genética del virus excretado; los resultados se publicaron en <i>npj Vaccines</i>. Una prueba modificada de neurovirulencia en ratones</p>

Ensayo clínico	Sinopsis y resultados principales
<p>de la estabilidad genética y análisis preliminar de la recombinación en cohortes de lactantes, publicado en <i>npj Vaccines</i></p> <p>Análisis complementario de la estabilidad genética y fenotípica en cohortes de lactantes, publicado en <i>The Lancet Microbe</i></p>	<p>transgénicos (mTgmNVT) indicó que la probabilidad de que los roedores sufrieran parálisis a causa del virus obtenido de los niños vacunados con la primera candidata a nOPV2 era significativamente menor que con el obtenido de los vacunados con la mOPV2 (razón de posibilidades ajustada [ORa]=0,001, IC 95% < 0,001 a 0,121, $p=0,0060$). También se llevó a cabo la secuenciación del genoma entero de los poliovirus hallados en las heces con técnicas de nueva generación (NGS) para evaluar la estabilidad del genoma. El análisis por NGS reveló que las modificaciones incorporadas en la nOPV2 se mantenían en los virus que se replicaron en el intestino: en el S15 dominio V del virus excretado de la primera candidata a nOPV2 no se detectó ningún polimorfismo que indicase un aumento de la virulencia, ni se observaron mutaciones en los lugares modificados K38R/Rec1 o D53N/Hifi3 de la 3D-polimerasa vírica.</p> <p>De igual forma, las muestras fecales de los lactantes de 18 a 22 semanas que participaron en los ensayos M2 y M5 se analizaron para determinar la estabilidad fenotípica y genética del virus; los resultados se publicaron en <i>The Lancet Microbe</i>. La mTgmNVT indicó de nuevo una reducción significativa de las probabilidades de parálisis en los ratones provocada por el virus obtenido de los vacunados con nOPV2 en comparación con el de los vacunados con mOPV2 [ORa estimada a $4,5 \log_{10}=0,007$ (IC 95%: 0,002 a 0,023; $p<0,0001$)]. La NGS del ARN vírico obtenido de las muestras fecales de los vacunados con la nOPV2 no reveló polimorfismos de reversión en la región del dominio V de los virus excretados de esa vacuna. Esto contrasta con las muestras de los vacunados con la mOPV2, donde se observó con frecuencia la reversión en el nucleótido 481 del dominio V, el sitio de atenuación principal.</p> <p>Recombinación: se emplearon mapas de la cobertura genómica para cartografiar las lecturas de las muestras fecales de las cohortes de niños cotejándolas con referencias víricas clave (un virus de referencia Sabin de tipo 2 y un virus Sabin de tipo 1, un virus Sabin de tipo 3 y enterovirus no poliomiélticos). No se detectaron virus recombinantes en los análisis de las cohortes de niños ni en las de lactantes.</p>
<p>Estudio de fase II comparativo de la nOPV2 en una subpoblación clave: neonatos no vacunados de Bangladesh</p> <p>Resultados generales del estudio publicados en <i>The Lancet</i></p>	<p>Información del estudio: en 2020-2021, se asignó aleatoriamente a recién nacidos en una proporción 2:1 para recibir dos dosis de nOPV2 de $10^5 \pm 0,5$ DICC₅₀ ($n=220$) o bien un placebo ($n=110$), la primera a los 0–3 días de nacer y la segunda a las 4 semanas de vida.</p> <p>Seguridad: la tolerancia a la nOPV2 fue tan buena como la del placebo, pues los eventos adversos solicitados fueron todos leves. Durante el estudio no se notificaron eventos adversos graves ni de interés especial.</p> <p>Inmunogenicidad: las dos dosis de nOPV2 propiciaron una tasa de seroconversión del 90%, que hizo que el 99% de los receptores de la nOPV2 presentaran títulos seroprotectores en la octava semana. Es más, de los 16 bebés que habían recibido la nOPV2 y no presentaban niveles detectables de anticuerpos contra el poliovirus de tipo 2 al nacer, ocho (50%) ya mostraron títulos seroprotectores en la cuarta semana y los 16 (100%) los presentaron en la octava.</p> <p>Excreción del virus: se pidió a las madres que tomaran muestras de heces (aprox. 8 gramos) al nacer y a las 2, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas. Como era previsible, la RT-PCR no detectó la excreción de poliovirus de los serotipos 1, 2 o 3 en las primeras muestras, pero sí durante la segunda semana en los vacunados con la nOPV2 (52%), así como en la cuarta (40%) y la sexta (64%) antes de que comenzase a descender gradualmente, hasta que en la semana 12 solo se detectó la excreción en uno de los vacunados con ella. Aparte de la duración de la excreción, también se midió su magnitud. La cantidad de virus excretada en el grupo de la nOPV2 fue pequeña: solo el</p>

Ensayo clínico	Sinopsis y resultados principales
	17% en la segunda semana (dos semanas después de la 1.ª dosis) y el 14% en la sexta (dos semanas después de la 2.ª dosis) lo excretaron en cantidad suficiente como para ser detectable en el cultivo (RT-PCR positiva para el tipo 2 o al menos la DICC ₅₀ de virus de la nOPV2 por gramo de heces). Esto descarta cualquier indicio de aumento del riesgo de transmisión del virus vacunal en los bebés que recibieron la nOPV2 como primera vacuna antipoliomielítica, en comparación con los que recibieron primero la IPV y luego la nOPV2 ¹⁰ .

¿Qué otros estudios aportan datos útiles sobre la nOPV2, además de los efectuados en el marco de la investigación clínica de esta vacuna?

Además de los estudios que forman parte del desarrollo clínico de la nOPV2, otros estudios destacables abordan características importantes de la vacuna. El cuadro 3 contiene un resumen de aquellos en que se ha demostrado la efectividad de la nOPV2 sobre el terreno y el cuadro 4 ofrece una lista detallada de las publicaciones que se pueden consultar.

Cuadro 3. Estudios que demuestran la efectividad de la nOPV2 sobre el terreno

<p align="center">Evaluación de la inmunogenicidad de la nOPV2 administrada en campañas de respuesta ante brotes: Tayikistán 2021 <u>Resultados publicados en <i>The Lancet</i></u></p>
<p>Con el fin de valorar la seroprevalencia del poliovirus de tipo 2 en los niños menores de 5 años se emprendió un estudio serológico comunitario en siete distritos de Tayikistán, acompañado de la detección de las cepas de cVDPV2. Se recolectaron muestras de sangre seca en tres momentos concretos durante las visitas a los establecimientos de salud de los distritos elegidos mediante un muestreo aleatorio simple sin reemplazo con Epi Info. La primera visita tuvo lugar días antes de la primera campaña con la nOPV2, la segunda un mes después de esta primera campaña (poco antes de la segunda campaña con la misma vacuna) y la tercera visita al mes de acabar la segunda campaña. La participación en las campañas realizadas con la nOPV2 quedó registrada por medio de la referencia de los progenitores. Se descartó a los bebés menores de 6 meses por la posibilidad de que los anticuerpos maternos pudiesen interferir con el resultado y también quedaron excluidos los que no completaron las tres visitas del estudio.</p> <p>La seropositividad para cada serotipo quedó definida como una inversa del título de anticuerpos neutralizantes del poliovirus igual o superior a 8. Por lo que respecta a la seroprevalencia en la población del estudio, la seroprevalencia contra el poliovirus de tipo 2 aumentó tras la primera dosis de nOPV2 hasta el 77% (IC 95%: 70 a 82; 161/210) y después de las segunda dosis hasta el 83% (IC 95%: 77 a 88; 174/209). Este aumento alcanzó la significación estadística con respecto al valor inicial y al observado después de la primera dosis de nOPV2 (51 puntos porcentuales [42 a 59]; $p < 0,0001$), pero no así el aumento observado entre la primera y la segunda dosis (6 puntos porcentuales [-2 a 15]; $p = 0,12$).</p> <p>La seroconversión se definió como el cambio de seronegativo a seropositivo (pasar de una inversa del título < 8 a una ≥ 8) en los niños que presentaban anticuerpos al inicio. El porcentaje de niños que experimentaron la</p>

¹⁰ Véase también: Gast C, Bandyopadhyay AS, Sáez-Llorens X, De Leon T, DeAntonio R, Jimeno J, Aguirre G, McDuffie LM, Coffee E, Mathis DL, Oberste MS, Weldon WC, Konopka-Anstadt JL, Modlin J, Bachtiar NS, Fix A, Konz J, Clemens R, Costa Clemens SA, Rüttimann R. Fecal Shedding of 2 Novel Live Attenuated Oral Poliovirus Type 2 Vaccine Candidates by Healthy Infants Administered Bivalent Oral Poliovirus Vaccine/Inactivated Poliovirus Vaccine: 2 Randomized Clinical Trials. *J Infect Dis.* 2022 Sep 1; 226(5): 852–861. doi: [10.1093/infdis/jiab507](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab507)

seroconversión entre la primera y la segunda visita alcanzó el 67% (89/132; IC 95%: 59–75), entre la segunda y la tercera visita fue del 44% (20/45; 30–60) y entre la primera y la tercera visita del 77% (101/132; 68–83; tabla 2). La primera dosis de nOPV2 resultó más inmunógena que la segunda (seroconversión del 67%, en contraste con el 44%; $p=0,010$). Un hecho destacable es que la seroconversión varió en los siete distritos del estudio.

Evaluación de la inmunogenicidad de la nOPV2 administrada en campañas de reacción ante brotes: Liberia 2021 *Resultados publicados en [The Lancet Global Health](#)*

Con objeto de medir la seroprevalencia del poliovirus de tipo 2 y los títulos de anticuerpos específicos en niños que vivían en zonas de Liberia donde se desplegaron dos campañas de reacción con nOPV2 a raíz de brotes, se emprendió un estudio de seroprevalencia transversal en el entorno comunitario, en niños menores de 5 años cuando habían transcurrido más de cuatro semanas desde el final de la segunda campaña. En cuatro regiones geográficas del país se aplicó un método de muestreo en conglomerados adoptando el muestreo aleatorio simple de los hogares dentro de los conglomerados para identificar a los participantes aptos. La participación en las campañas de vacunación con la nOPV2 se registró preguntando a los progenitores y se tomaron muestras de sangre seca para los análisis. No se admitió a los bebés menores de 6 meses por la posibilidad de que los anticuerpos maternos interfiriesen con el resultado, ni a niños con afecciones agudas o crónicas o que precisaran hospitalización en el momento de la inscripción en el estudio.

De los 436 participantes que contaron con datos analizables, del 85% se refirió que habían recibido dos dosis de nOPV2, un 10% una dosis y un 5% ninguna. No se apreciaron diferencias significativas en la seroprevalencia del poliovirus de tipo 2 entre los niños que habían recibido dos dosis de nOPV2 (42% [IC 95%: 36,8 a 47,5%]), una (28% [IC 95%: 12,1 a 49,4]) o ninguna (37,5% [IC 95%: 8,5 a 75,5]). El hecho de haber recibido antes la vacuna IPV no estuvo asociado de forma significativa con la seroprevalencia del serotipo 2.

A la vista de los resultados de otros estudios, las cifras de seroprevalencia observadas en este, menores de lo esperado, se explicarían por la elevada prevalencia de las infecciones intestinales crónicas en los entornos con recursos escasos, circunstancia ésta que puede afectar a la capacidad inmunógena de la nOPV2,¹¹ o porque la cobertura alcanzada por la campaña vacunal fuese en realidad baja pese a lo referido por los progenitores.

Evaluación de la estabilidad genética de la nOPV2 durante el período inicial de uso: marzo a octubre de 2021 (multinacional)

Resultados publicados en el boletín semanal de los CDC (MMWR)

Durante el período inicial de uso de la nOPV2 (marzo a octubre de 2021) se detectaron 128 cepas de esta vacuna en muestras fecales recolectadas en el curso de la vigilancia sistemática de la PFA en 6 países y 123 cepas en 39 muestras de vigilancia ambiental que procedían de 7 países. Se secuenció el genoma entero de las 251 cepas aisladas de nOPV2 y se comparó la secuencia de cada una de ellas con la de la cepa vacunal de la nOPV2. Las cepas aisladas se clasificaron en nueve categorías según el perfil de riesgo y la pérdida de las mutaciones atenuadoras esenciales de la nOPV2 que presentaban. De las 251 cepas, 32 (13%) se clasificaron en la novena categoría (sin cambios con respecto a la nOPV2) y 213 (85%) en la octava (sin mutaciones revertientes en el dominio V, sin recombinación, y de 0 a 5 sustituciones en VP1). Ninguna de las cepas aisladas mostraba cambios en el sitio principal de atenuación (dominio V) que predijesen un aumento de la neurovirulencia. Las mutaciones más frecuentes se detectaron en las posiciones nucleotídicas en las cuales se ha demostrado, o se ha deducido, que reducen levemente la atenuación cuando aparecen de forma individual.

Además de esas cepas aisladas derivadas de la nOPV2, en el estudio también se analizaron las secuencias genómicas completas de otras 331 cepas de cVDPV2 aisladas en brotes acaecidos en países geográficamente

¹¹ Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. Rev Infect Dis. 1991 Sep-Oct;13(5):926-39. doi: 10.1093/clinids/13.5.926

asociados con la nOPV2. Ninguna de ellas contenía ninguno de los tres nucleótidos específicos de la nOPV2 situados en la región que codifica la cápsida, en las posiciones 814, 817 y 1375, lo cual indica que ninguna de las cepas secuenciadas de cVDPV2 era producto de la recombinación con el virus de la nOPV2.

Cuadro 4. Lista de publicaciones sobre la nOPV2 disponibles para consulta

Nota: los estudios que han sido resumidos en el presente documento aparecen resaltados en **negrita**.

Tema	Título de la publicación e hipervínculo (si está disponible)
Descripción de las modificaciones hechas en el genoma del virus de la nOPV2 para generar la primera candidata a esta vacuna (elegida para completar el desarrollo clínico y solicitar su incorporación a la lista de uso en emergencias de la OMS)	Genomodificación de la vacuna antipoliomielítica a base de virus vivos atenuados para evitar la reversión a la virulencia (en inglés)
Descripción de las modificaciones introducidas en el genoma del virus de la nOPV2 para generar la segunda candidata a esta vacuna	Desarrollo de una nueva vacuna antipoliomielítica oral destinada a la erradicación definitiva mediante la desoptimización de codones (en inglés)
Resultados generales del ensayo de fase I (ensayo M4a con adultos sanos, Bélgica)	La seguridad y la inmunogenicidad de dos nuevas vacunas antipoliomielíticas orales monovalentes con virus vivos atenuados (serotipo 2) en adultos sanos: estudio de fase I, monocéntrico y con enmascaramiento doble (en inglés)
Datos complementarios de inmunogenicidad basados en la respuesta humoral intestinal, incluidas las IgA (del ensayo M4a con adultos sanos, Bélgica)	Respuesta humoral intestinal a dos nuevas vacunas antipoliomielíticas orales de tipo 2 con virus vivos atenuados en adultos sanos de Bélgica (en inglés)
Resultados generales de los ensayos de fase II (comparación del ensayo M4 con el M1, adultos sanos, Bélgica)	Comparación de la seguridad y la inmunogenicidad de dos candidatas a nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2 con una vacuna oral monovalente de tipo 2 en adultos sanos; dos ensayos clínicos (en inglés)
Resultados generales de los ensayos de fase II (comparación de los ensayos M5a y M5b con los ensayos M2a y M2b, lactantes y niños sanos, Panamá)	Comparación de la seguridad y la inmunogenicidad de dos candidatas a nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2 con una vacuna monovalente oral de tipo 2 en niños y lactantes: dos ensayos clínicos (en inglés)
Análisis complementario de la excreción del virus (cohortes de lactantes de los ensayos de fase II; comparación de los ensayos M5a y M5b con los ensayos M2a y M2b, lactantes y niños sanos, Panamá)	Excreción fecal de dos candidatas a nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2 elaboradas con virus vivos atenuados en lactantes sanos que ya habían recibido una vacuna antipoliomielítica bivalente o a base de virus inactivados: dos ensayos clínicos aleatorizados (en inglés)
Estabilidad genética (comparación de las cohortes infantiles del estudio M3 de fase IV realizado con la mOPV2 en Lituania con las cohortes de adultos de los ensayos de fase I M4a y fase II M4 realizados con la nOPV2 en Bélgica)	Evaluación de los cambios genéticos y de la neurovirulencia de los virus excretados procedentes de la vacuna antipoliomielítica oral de Sabin y de la nueva vacuna oral de tipo 2 (en inglés)
Análisis de la estabilidad genética y análisis preliminar de la recombinación (cohortes infantiles de los ensayos de fase II, comparación de los ensayos M5a y M5b con el M2a y el M2b, lactantes y niños sanos, Panamá)	Evaluación de la estabilidad en la vacuna antipoliomielítica atenuada oral de Sabin y en dos candidatas a nueva vacuna oral de tipo 2 en niños (en inglés)
Análisis de la estabilidad genética y fenotípica	Estabilidad genética y fenotípica de los poliovirus

Tema	Título de la publicación e hipervínculo (si está disponible)
(cohortes infantiles de los ensayos de fase II, comparación de los ensayos M5a y M5b con los ensayos M2a y M2b, lactantes y niños sanos, Panamá)	excretados por lactantes vacunados con la vacuna antipoliomielítica de Sabin de tipo 2 o con la nueva vacuna oral de tipo 2 en Panamá: análisis de dos ensayos clínicos (en inglés)
Resultados generales del ensayo clínico (ensayo de fase II con neonatos no vacunados en Bangladesh)	Evaluación de la seguridad, la inmunogenicidad y la excreción fecal de la nueva vacuna antipoliomielítica de tipo 2 en recién nacidos sanos en Bangladesh: estudio clínico de fase II, aleatorizado y controlado (en inglés)
Estudio de evaluación de la inmunogenicidad de la nOPV2 administrada en campañas de respuesta ante brotes: Tayikistán 2021	Evaluación de las respuestas serológicas después de las campañas de vacunación con la nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2: estudio poblacional efectuado en Tayikistán en 2021 (en inglés)
Estudio de evaluación de la inmunogenicidad de la nOPV2 administrada en campañas de respuesta ante brotes: Liberia 2021	Anticuerpos anti-poliovirus después de dos campañas con una nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2 en Liberia: estudio poblacional de seroprevalencia en conglomerados (en inglés)
Estudio de evaluación de la estabilidad genética de la nOPV2 durante su período inicial de uso: marzo a octubre de 2021 (multinacional)	Caracterización genética de los virus de la nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2 durante la fase inicial de uso por figurar en la lista de uso en emergencias — mundial, marzo a octubre de 2021 (en inglés)
Evaluación de la heterogeneidad genética de la nOPV2 mediante la aplicación de la secuenciación de nueva generación (NGS) en el análisis de los lotes de vacuna	Evaluación y validación de la secuenciación de nueva generación en respaldo de la liberación de los lotes de una nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2 (en inglés)
Resumen de la ruta adoptada para el despliegue de la nOPV2 tras su inclusión en la EUL	El despliegue acelerado de vacunas en las emergencias de salud pública de importancia internacional (ESPII): experiencia con la nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2 (nOPV2) (en inglés)
Resumen del desarrollo clínico de la nOPV2 y de su despliegue mundial	Un instrumento nuevo para erradicar una plaga secular: la historia de la nueva vacuna antipoliomielítica oral de tipo 2 (en inglés)

¿Qué ha demostrado la investigación de la nOPV2 acerca de la mOPV2?

Los ensayos realizados con la nOPV2 no solo han probado que la seguridad y la inmunogenicidad de esta vacuna resultan comparables a las de la mOPV2 y su estabilidad genética mejor, sino que han hecho una contribución importante al corpus de datos que demuestra que la mOPV2 es una vacuna segura e inmunógena. Aparte de los estudios comentados en el presente documento, otros efectuados con la mOPV2 que no han formado parte de los estudios comparativos corroboran la seguridad y la capacidad inmunógena de esta vacuna. Un ejemplo de ello es el estudio M3 llevado a cabo en Lituania, donde se evaluó a niños que habían sido vacunados con la IPV y recibieron una dosis de mOPV2 y se demostró la capacidad de ésta para estimular la inmunidad intestinal y conferir seroprotección contra el poliovirus de tipo 2.¹²

¹² Véanse más pormenores en: Bandyopadhyay AS, Gast C, Brickley EB, Rüttimann R, Clemens R, Oberste MS, Weldon WC, Ackerman ME, Connor RI, Wieland-Alter WF, Wright P, Usonis V. A randomized phase 4 study of immunogenicity and safety following monovalent oral type 2 Sabin polio vaccine challenge in IPV-vaccinated children in Lithuania. J Infect Dis. 2021; 223(1):119-127. doi: 10.1093/infdis/jiaa390.

Pasos siguientes e información complementaria

Este resumen se actualizará a medida que concluyan los estudios o se publique información nueva. Entretanto, si desea consultar toda la información disponible acerca de la nOPV2, incluido el informe de evaluación de la recomendación para incluir esta nueva vacuna en la EUL, visite la página de la nOPV2 en la web de GPEI: <http://polioeradication.org/nOPV2>. También puede remitir sus consultas por escrito a nOPV2@who.int.