La I+D aplicada a las vacunas frente al SARS-CoV-2

14/05/2020

En un *Policy Forum* de la prestigiosa revista *Science* y bajo el sugerente título *"A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D"* científicos de la *Fred Hutchinson Cancer Research Center* de Seattle y el Dr. Anthony Fauci del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, argumentan sobre una plataforma público-privada que armonice los ensayos clínicos tendentes a acelerar la autorización y distribución de una vacuna pandémica.

Existe una necesidad sin precedentes de fabricar y distribuir una vacuna segura, efectiva y en suficiente cantidad para proteger a la comunidad mundial de la continua amenaza planteada por el SARS-CoV-2. Ahora bien, esa necesidad y la amplia diseminación de la pandemia hacen necesario que exista más de una vacuna, y el camino para su desarrollo precisará que la industria, los gobiernos y la comunidad científica colaboren en un esfuerzo sin precedentes en el que cada actor añada sus fortalezas.

En este artículo se discute uno de esos programas colaborativos recientemente surgido. Se trata de una partenariado público-privado encabezado por los *National Health Institutes* de los Estados Unidos, *Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines,* ACTIV. También se aborda cómo se pueden llevar a cabo ensayos clínicos en paralelo, armonizados, aleatorios y controlados, para conseguir generar datos esenciales sobre seguridad y eficacia de las vacunas candidatas, para acelerar la autorización de comercialización y la distribución de múltiples plataformas vacunales.

Hasta ahora, poco se conoce sobre la respuesta inmune

subrogada de protección frente al virus, pero por lo que se sabe del SARS-CoV-1 en modelos animales, la vacunación con proteínas recombinantes, con vacunas de vectores víricos o de ácidos nucleicos, se ha mostrado protectora frente a infecciones experimentales, con *end-points* que han variado desde la protección frente a la infección y la enfermedad hasta la modificación de la replicación vírica. Estos datos alientan el optimismo en el sentido de que una vacuna muy inmunógena frente al SARS-CoV-2 induciría la cantidad y la calidad de anticuerpos necesarios para la protección. El hecho de que no esté claro el papel que juega la inmunidad celular constituye otra razón para disponer de vacunas que generen distintas respuestas inmunes.

Pero otro objetivo primario de una vacuna que vaya a utilizarse masivamente es el que sea altamente segura, particularmente para que tras una exposición no provoque en los vacunados una enfermedad más grave que en los no vacunados.

Parámetros clínico-inmunológicos (*end-points*) a medir en los ensayos

Los dos más comúnmente utilizados son la protección frente a la infección-seroconversión- y la prevención de la enfermedad sintomática, especialmente en lo que se refiere a la enfermedad grave en jóvenes y en personas mayores. Aquellos que incluyan reducción de la enfermedad precisarán de un mayor número de reclutados dado que se estima que entre un 20% y un 40% de las infecciones son asintomáticas. Un aspecto crítico en los ensayos paralelos es contar con laboratorios independientes que usen ensayos séricos similares o validados para que puedan proporcionar un “puente” (*bridge*) entre múltiples vacunas y entre los distintos ensayos que midan la eficacia vacunal. La duración de la protección y la de los marcadores séricos suponen otro punto a seguir. Los *challenges* humanos, aunque pudieran resultar beneficiosos para acortar plazos, necesitarían una evaluación cuidadosa por un panel

independiente de expertos en ética, en ensayos clínicos y en el desarrollo de vacunas.

Pero no solamente se deben evaluar los beneficios sino también los posibles daños. Tal como se expuso en párrafos anteriores, el tiempo de seguimiento de los vacunados debe ser largo para evaluar la potencial mala evolución clínica tras una exposición al virus, aunque ello no debiera excluir su comercialización en base a los parámetros anteriormente expuestos.

Plataformas vacunales

Es alentador ver la rapidez con la que gran número de plataformas vacunales ya han llegado a las fases de ensayos clínicos. Estas plataformas son muy diversas: proteínas recombinantes, vectores víricos replicantes y no replicantes, así como vacunas de ADN y de ARN. Cada una de esas plataformas tiene ventajas y limitaciones y diferirán en cuanto a velocidad y flexibilidad de producción, seguridad y reactogenicidad, duración de la inmunidad, producción a gran escala y precio, estabilidad y necesidad de cadena de frío. Este hecho es muy importante porque es más que probable que una sola vacuna no pueda cumplir con las necesidades mundiales, lo que hace que sea absolutamente crítico disponer de varios enfoques inmunopreventivos.

Colaboraciones estratégicas

Del *Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines* (ACTIV) forman parte varios ministerios, centros y agencias públicas de los Estados Unidos, pero también la integran la *European Medicines Agency,* la O.M.S., la *Coalition for Epidemic Preparedeness Innovations* y representantes de la universidad, de organizaciones filantrópicas y de más de quince compañías farmacéuticas. En ese foro se discuten y consensuan los diseños de los ensayos clínicos, la manera de compartir rápidamente los datos y el tipo de colaboración

entre instituciones públicas y privadas. Respecto a los ensayos clínicos hay un claro consenso en que se usen laboratorios independientes comunes para poder generar marcadores subrogados que permitan en última instancia acelerar la comercialización y comparar la eficacia entre vacunas.

Esta Coalición debe jugar un papel clave para consensuar protocolos “maestros” armonizados que permitan una evaluación transparente de las efectividades relativas de cada plataforma vacunal. A su vez, se habilitarían laboratorios centrales que contarían con estadísticos independientes como recursos clave para evaluar la eficacia, las respuestas inmunes a cada una de las vacunas y definir los subrogados séricos de protección.

Refuerzan el propuesto papel del ACTIV con un esquema en el que las distintas vacunas candidatas estarían apoyadas por una infraestructura responsable de la armonización de los ensayos de eficacia, de las técnicas de laboratorio que midan la respuesta inmune, de la recopilación de los datos de la seguridad y de los análisis estadísticos que vayan a estableces los subrogados séricos de protección.

Producción a gran escala

Va a ser necesaria disponer de la capacidad de fabricación de todas las factorías mundiales para producir miles de millones de dosis, es por ello perentorio buscar los fondos económicos que se precisan para las nuevas infraestructuras de biofabricación. **Para volver a lo que pudiera asemejarse a la normalidad anterior es de una absoluta necesidad desarrollar vacunas frente al SARS-CoV-2 y, para conseguir esta meta, deben participar estratégicamente todos los recursos disponibles en los sectores públicos, privados y de entidades filantrópicas**.

Al hilo de la disponibilidad de vacunas frente al SARS-CoV-2, el Dr. Anthony Fauci y el Director de los *Centers for Disease*

Control and Prevention, han manifestado en una audiencia de 12 de mayo del Comité de Salud, Educación, Trabajo y Pensiones del Senado de los Estados Unidos, la baja probabilidad de que se disponga de una vacuna eficaz para el inicio del curso escolar.

En concreto, el Dr. Fauci en respuesta a un senador que planteaba si los universitarios de Tennessee podían volver vacunados a las aulas en el próximo otoño, manifestó: "**Me parece que va demasiado lejos. Incluso a la velocidad máxima a la que vamos, no vemos a una vacuna jugando un papel en la vuelta a la escuela"**.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Innovaciones para la vacunación masiva y urgente de la población

14/05/2020

Artículo de opinión aparecido en la revista *Vaccine* acerca de las innovaciones que se pueden acometer en una situación pandémica para poder llevar a cabo una vacunación masiva y urgente de toda la población. Está firmado por investigadores pertenecientes a la *John Hopkins Bloomberg School of Public Health*.

Introducen el artículo con una afirmación: "**el control global de una pandemia infecciosa precisa de una intervención ubicua**

de salud pública como es la vacunación masiva”. Pero hasta ahora los grandes esfuerzos llevados a cabo por los investigadores para avanzar en la Vacunología pandémica se han centrado, básicamente, en los aspectos de investigación y desarrollo. Comparativamente se ha prestado menos atención a modernizar y a optimizar otros aspectos del tipo de manufactura, distribución y administración. La actual pandemia por Covid-19 subraya la necesidad de acelerar los preparativos de lo que podría ser una vacunación masiva.

Exponen a continuación los resultados de dos estudios cualitativos que los autores realizaron en relación a la fabricación de vacunas y a las capacidades de administración en el contexto de emergencias infecciosas.

Fabricación de vacunas

Como resultado de los limitados mercados y de los retos técnicos, las innovaciones en la fabricación de vacunas han sido lentas. A la vista de la actual pandemia y de la experiencia con la vacuna frente al virus Ebola, tanto la Fundación Bill y Melinda Gates como la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) se han comprometido públicamente a apoyar la construcción de nuevas plantas de fabricación de las vacunas más prometedoras, antes incluso de comprobar resultados positivos en los ensayos clínicos. Se trata, en síntesis, de superar el enfoque tradicional a la respuesta pandémica consistente en el almacenamiento, readaptaciones de plantas existentes o construcción de nuevas instalaciones. Los autores vislumbran tres métodos para acortar el tiempo necesario para una vacunación masiva:

1. **Mejora continua y uso de plataformas que acorten la fase preclínica del desarrollo**. Desde una perspectiva tecnológica avanzada, las vacunas de vectores, de péptidos y las de ADN y ARN pueden ofrecer capacidades “*plug and play*” (enchufar, conectar y usar) y resultar particularmente prometedoras.

2. **Fabricación flexible y procesos regulatorios acoplados a plataformas tecnológicas que en última instancia faciliten la disponibilidad de nuevas vacunas**.
3. En último lugar, **priorizar inversiones por parte de los gobiernos y agencias en plantas geográficamente distribuidas para poder aumentar la producción y facilitar el acceso a las vacunas allí donde más se necesiten**. A modo de ejemplo, el 80% de las vacunas que consume el mundo occidental las fabrican cinco compañías ubicadas en Europa o en los Estados Unidos.

Aunque los autores reconocen, respecto de los puntos anteriores, que se han hecho progresos invirtiendo en tiempo y recursos, se necesita un apoyo financiero adicional de los gobiernos, de las ONG´s y de las organizaciones filantrópicas para visualizar un mundo capaz de producir con rapidez miles de millones de dosis de vacuna frente a un patógeno como al que nos enfrentamos ahora.

Administración de vacunas

Partiendo de que casi con toda seguridad las vacunas frente al SARS-CoV-2 se administrarán por vía intramuscular, los autores proponen una combinación de nuevas tecnologías y estrategias que aceleren la vacunación masiva de la población. Como potenciales vías sugieren la de las formulaciones líquidas o las intranasales, aunque también podrían utilizarse los parches con microagujas, las tabletas o los geles orales sublinguales. A pesar de que las tecnologías mencionadas se encuentran en el "pipeline" de muchas farmacéuticas, se necesita una inversión muy sustancial para hacerlas de uso común y una modificación profunda del panorama regulatorio, logístico y financiero para incentivar y facilitar el desarrollo de las tecnologías de la nueva generación de vacunas.

Algunas tecnologías alternativas de administración pueden permitir nuevos enfoques en la administración de vacunas en

una campaña masiva. La *Streamlined Vaccine Administration* es un marco propuesto para que pueda tener lugar la administración de una vacunación sin la participación de un sanitario, bien autoadministrada o bien facilitada por un trabajador comunitario de servicios de salud. Al no depender de un entrenamiento intensivo se puede facilitar en gran medida una campaña masiva de vacunación. La autoadministración ya ha llegado a buen puerto, en cuanto a éxito y tolerancia, a propósito de la segunda ronda de vacunaciones frente al cólera en Bangladesh, pero tiene una pega: puede asociarse con un incorrecto uso o con una falta de cumplimiento.

Aunque la mayoría de las vacunas frente al SARS-CoV-2 que puedan llegar a la población se administrarán por la vía tradicional, dado que tienen que estar disponibles en el menor tiempo posible, las agencias de salud pública deberían evaluar la factibilidad, costes, aceptabilidad social e implicaciones prácticas en salud de las estrategias de vacunación masiva mediante vías alternativas de administración. Incluso si estas estrategias no pudieran hacerse efectivas para esta pandemia por motivos financieros, regulatorios o de tipo práctico, sí debería priorizarse el desarrollo de nuevas herramientas que permitan implantar programas de vacunaciones masivas con mayor rapidez.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V

La vacunación antivariólica. Hitos durante el mes de mayo

14/05/2020

Edward Jenner nació el 17 de mayo de 1749, hace 271 años. Además de este aniversario, durante la primera quincena de mayo se conmemoran dos efemérides de la vacunación de la viruela que son dignas de recordar y destacar. Los dos acontecimientos se refieren uno al principio (14 de mayo) y otro al final (8 de mayo) de la vacunación antivariólica. La viruela es la única enfermedad infecciosa epidémica eliminada en todo el mundo, la primera en ser erradicada (sin considerar la peste bovina, que no afecta a los humanos).

Marineros siendo vacunados en Rotterdam, Países Bajos, década de 1970. Fuente: OMS.

El principio: 14 de mayo

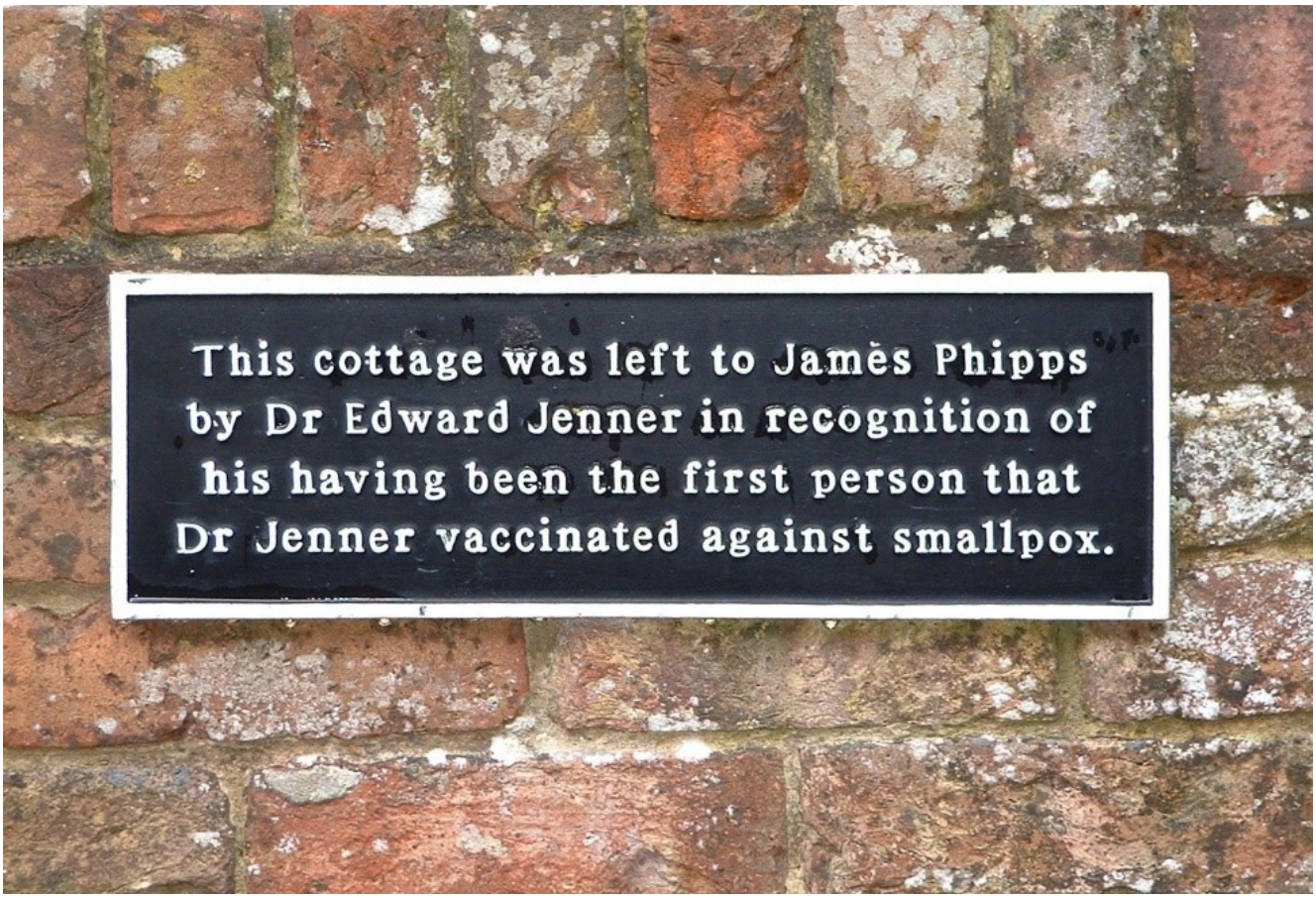
El 14 de mayo de 1796, hace 224 años, Edward Jenner, que ya había intuido una relación entre la viruela de las vacas y la viruela humana, vacunó a un niño de 8 años llamado James Phipps, tras diversos años de investigación iniciada en 1775. Jenner tomó con una lanceta una parte del contenido de una pústula (linfa) de viruela vacuna de la muñeca izquierda de una ordeñadora, Sarah Nelmes, y la inoculó en el brazo derecho de James mediante dos pequeñas incisiones. A los 7 días de la inoculación, James comenzó a presentar manifestaciones clínicas de la infección de las vacas, consistentes en malestar en la axila del brazo derecho, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y anorexia, y a los 9 días apareció una pústula en el lugar de las incisiones, que se cubrió de una costra, la cual se despegó al cabo de unas semanas y quedó una cicatriz.

ElDr. Jenner y el primer niño vacunado, James Phipps. Autor:

Ernest Board (1877-1934).

Crédito: Wellcome Library, Londres, Inglaterra.

Seis semanas más tarde, el 1 de julio, una vez curado James, Jenner recogió linfa de una de las pústulas de un enfermo de viruela humana y la inoculó en el otro brazo del niño, haciendo unas escarificaciones para asegurarse de su entrada en la sangre. James no presentó manifestaciones de viruela. De esta forma se podía vencer la terrible enfermedad y se iniciaba uno de los grandes capítulos de la medicina preventiva. Unos meses después, para asegurarse bien, Jenner volvió a inocular material de viruela en los brazos del niño, y este, una vez más, no padeció la infección. Pasado algún tiempo, como agradecimiento, Jenner mandó construir una pequeña casa para su eterno paciente.

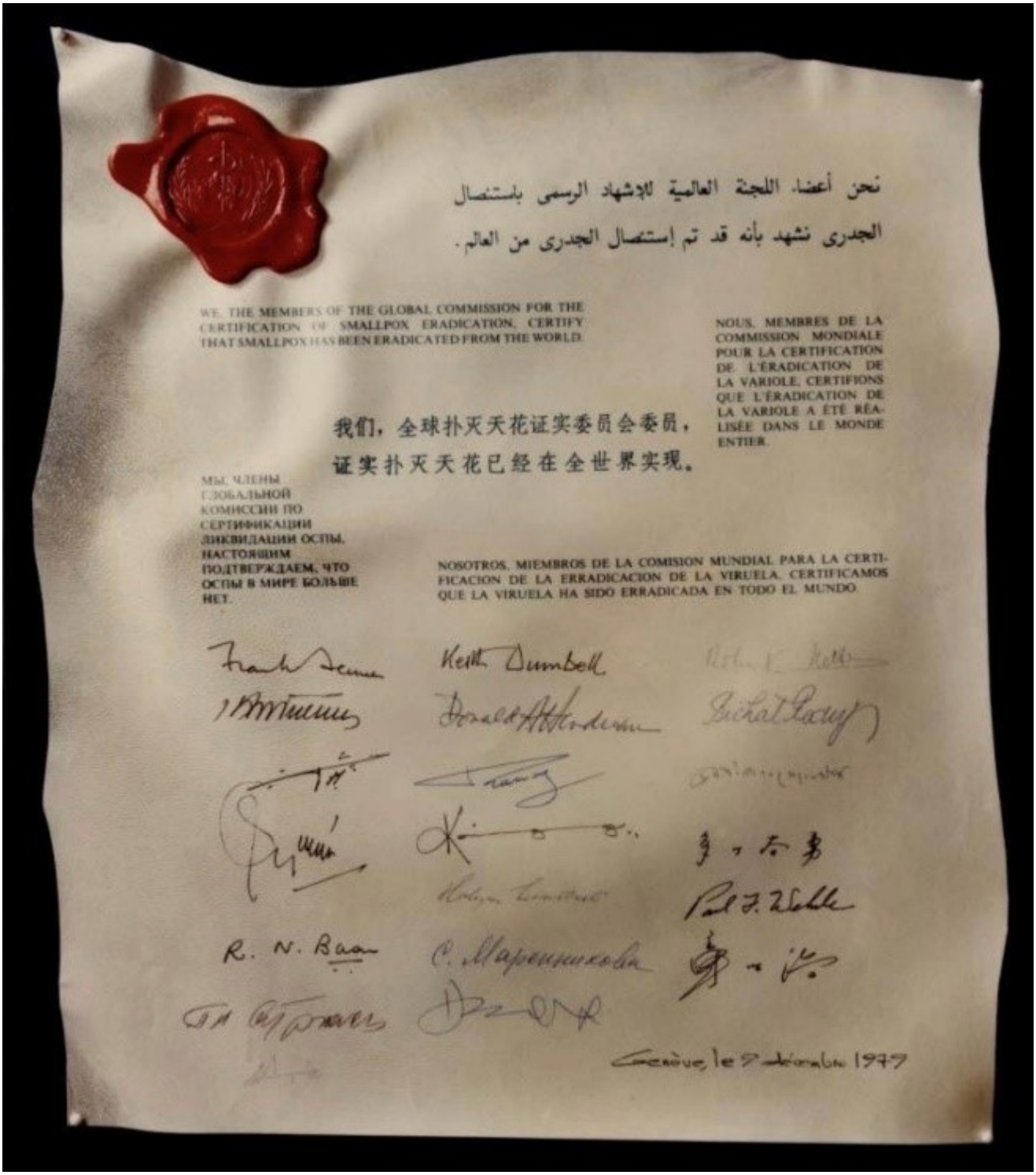


Placa conmemorativa que hace referencia a la cesión de la

cabaña en Berkeley a James Phipps y su familia por el Dr. Jenner.

El final: 8 de mayo

A finales de 1979, la Organización Mundial de la Salud (OMS) certificó la erradicación mundial de la viruela, 2 años después de registrarse el último caso de viruela en el mundo, y fue ratificada por la XXXIII Asamblea Mundial de la OMS el 8 mayo de 1980, hace ahora 40 años.


نحن أعضاء اللجنة العالمية للإشهاد الرسمي باستئصال
الجدري نشهد بأنه قد تم إستئصال الجدري من العالم.

WE, THE MEMBERS OF THE GLOBAL COMMISSION FOR THE CERTIFICATION OF SMALLPOX ERADICATION, CERTIFY THAT SMALLPOX HAS BEEN ERADICATED FROM THE WORLD.

NOUS, MEMBRES DE LA COMMISSION MONDIALE POUR LA CERTIFICATION DE L'ÉRADICATION DE LA VARIOLE, CERTIFIONS QUE L'ÉRADICATION DE LA VARIOLE A ÉTÉ RÉALISÉE DANS LE MONDE ENTIER.

我们，全球扑灭天花证实委员会委员，
证实扑灭天花已经在全世界实现。

МЫ, ЧЛЕНЫ ГЛОБАЛЬНОЙ КОМИССИИ ПО СЕРТИФИКАЦИИ ЛИКВИДАЦИИ ОСПЫ, НАСТОЯЩИМ ПОДТВЕРЖДАЕМ, ЧТО ОСПЫ В МИРЕ БОЛЬШЕ НЕТ.

NOSOTROS, MIEMBROS DE LA COMISION MUNDIAL PARA LA CERTIFICACION DE LA ERRADICACION DE LA VIRUELA, CERTIFICAMOS QUE LA VIRUELA HA SIDO ERRADICADA EN TODO EL MUNDO.

Keith Dumbell

Genève, le 9 décembre 1979

Pergamino firmado en Ginebra el 9 de diciembre de 1979 por los miembros de la Comisión Global para la Certificación de la Erradicación de la Viruela

En 1967 se inició el programa intensivo de erradicación de la viruela. Nuestro querido amigo y socio de la Asociación Española de Vacunología, el epidemiólogo brasileño Ciro A. De Quadros (1940-2014), fue uno de los más destacados miembros de

este programa y lideró la campaña de África. Diez años después, el 26 de octubre de 1977, se registró en Somalia meridional el último caso de viruela endémica en el mundo por infección natural: el joven de 23 años Alí Maow Maalin, habitante de Merka, ciudad del Cuerno de África, cocinero de su hospital, que había sido contagiado 14 días antes por dos enfermos ingresados en aquel centro sanitario. Pasados 2 años, la Comisión Internacional para la Erradicación Mundial de la Viruela de la OMS certificó su desaparición definitiva, en la reunión del 6-9 de diciembre de 1979.

Sin embargo, el 11 de agosto de 1978, casi 1 año después de la declaración del último caso de viruela endémica, enfermaba, y justo un mes después fallecía a causa de la viruela (en el laboratorio de virología de Birmingham), la doctora Janet Parker, que contagió también a su madre, Helen Witcomb, que sanó y se convirtió en el último caso de viruela en el mundo. En uno de los congeladores del laboratorio se conservaba el virus de la viruela, pero un defecto en el cierre de los registros de tuberías facilitó el escape de aire contaminado que afectó a Janet Parker. Diez días antes de que esta muriera de viruela, Henry Bedson, jefe del Departamento de Microbiología Médica en Birmingham, se suicidó. A partir de entonces se estableció que el virus solo se mantendría en cuatro países (Rusia, los Estados Unidos, el Reino Unido y Sudáfrica), en laboratorios estatales y bajo estrictas condiciones de seguridad. A partir de 1983 estas reservas se redujeron a Rusia y los Estados Unidos.

Estatua conmemorativa del trigésimo aniversario de la erradicación de la viruela. Entrada de la sede de la OMS en Ginebra.

Fernando A. Moraga-Llop

Vicepresidente Primero de la AEV

La comunicación efectiva en tiempos pandémicos

14/05/2020

Segunda entrega de la serie que CIDRAP está publicando bajo el título "*COVID-19: The CIDRAP Viewpoint*". En esta ocasión trata de la comunicación efectiva de los riesgos asociados a la pandemia con el propósito de evitar confusión y ansiedad entre

la población. Los seis principios que a continuación se exponen, de manera sucinta, están bastante bien consolidados por expertos en salud pública y en comunicación en épocas de crisis. La autoría de esta entrega recae en los expertos en comunicación Dr. Sandman y Dr. Lanard.

El primer principio es el de no tranquilizar en demasía (*over-reassure*) con mensajes que endulzan las malas noticias al objeto de mantener la calma entre la población. Suele ser el error más común en la comunicación y genera sensación de abandono en una población asustada. Esos mensajes, además, generan menor credibilidad en los líderes. La franqueza y la sinceridad ante las malas noticias de ahora o futuras pueden, paradójicamente, resultar calmantes. Algunos líderes de países, Nicola Sturgeon, Angela Merkel, Lee Hsien Loong (Singapur) y Jacinda Ardern (Nueva Zelanda), han rechazado consistentemente ese tipo de mensajes "sobretranquilizadores" y han argumentado mensajes dramáticos con pasión, emoción y empatía.

En este primer punto también se puede incluir la celebración de la consecución de objetivos clave (*milestones*), sin "sobrerrepresentación", tal como algunos sanitarios y periodistas han hecho al conseguir grandes objetivos en esta pandemia, parafraseado a W. Churchill: "no es el final, ni siquiera el comienzo del final, pero es, quizás, el final del comienzo".

Un segundo principio es el de "proclamar la incertidumbre" (*proclaim uncertainty*). Paradójicamente es más creíble que el exceso de confianza (*overconfidence*) y mitiga la sorpresa si cambias de opinión por la propia evolución de la pandemia. En definitiva, "se dice la verdad" pero se sigue actuando.

Si existieran opiniones discrepantes, se deben reconocer, respetarlas y dejar claro que el tema en cuestión queda pendiente. Por otra parte, no se debe invocar a "la ciencia" como garante de que estamos en lo cierto, ya que eso es lo

contrario de proclamar incertidumbre: es proclamar la infalibilidad.

“Reconocer, abordar y expresar emociones” es el tercer principio. Hagas lo que hagas, no digas a la audiencia que no tenga miedo. Los líderes más efectivos son aquellos que reconocen sus temores y los muestran. El objetivo no es dar la impresión de que no puedes solucionar una situación, sino lo contrario, demostrar que puedes asumir tus miedos de la misma manera que lo puede hacer el público. Este, quiere ser liderado por personas fuertes que también sean capaces de mostrar su “humanidad”, sin que sus emociones les sobrepasen.

El cuarto principio recaería en “dar a la población algo que hacer para mantener su salud”. La preparación pandémica no es solo cosa de los gobiernos, también lo es de nosotros. El gobierno no puede lavarse las manos, llevar mascarillas o quedarse en casa por nosotros. Ningún líder debe olvidar decirle a su población que tiene que cumplir con su parte. “La acción alivia la ansiedad”. La gente que activamente hace algo para su protección y la de los otros maneja mejor el miedo y tiende menos a la negación del problema. Más que prescribir acciones para la población es ofrecerles un “menú de acciones” para que, además, tengan la capacidad de decisión.

Un principio clave es admitir y pedir disculpas por los errores cometidos por dos motivos. Por una, la culpa es como un balancín que si te echas mucha culpa otros te culparán menos y, por otra parte, el proceso del olvido comienza con el reconocimiento del error. Es difícil olvidar a aquellos que no admiten su culpa. El error más común en esta epidemia ha sido subestimar la gravedad del COVID-19.

El sexto y último principio es el de compartir dilemas. Si reconocer las incertidumbres es difícil, más lo es reconocer que no sabemos qué hacer. El más común en esta pandemia ha sido el conjugar las consideraciones de salud con las

económicas. No se trata de un dilema científico aunque la discusión e implantación esté informada por la evolución de su conocimiento. Es un dilema político en el que la pregunta acerca de cuál es la mejor manera de relajar el confinamiento debe ir precedida de cómo desengañar al público del mito de que, salvo un milagro, la pandemia llegará a su fin en unos meses.

Finalizan este principio con unas palabras dirigidas a los políticos:

. No pretendan o imaginen que los expertos resolverán el dilema por ti.

. No planificar en función de nuestras esperanzas aunque todos esperemos un milagro.

. Entre las opciones reales, exponer por cual nos inclinamos y el por qué.

. Reconoce respetuosamente que otros líderes políticos se enfrentan al mismo dilema y, a veces, con decisiones diferentes.

. Sé franco con los aspectos negativos de tu opción favorita.

. Sé franco con las dificultades que esperas encontrarte.

. Aun después de implantar una decisión, mantente abierto a las sugerencias de la población, y

. Comparte el dilema con sentimientos y con humildad por la dificultad a la que te enfrentas y tendrás una oportunidad para que te apoye tu gente.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Ayudas “Vacunas Solidarias 2019”: compromiso con las vacunaciones de niños y jóvenes desfavorecidos en latinoamérica

14/05/2020

Campaña de vacunación en México 2020 – Fundación Nuestros Pequeños Hermanos

Auspiciadas por la Fundación Española de Vacunología, durante el año 2019 se convocó la 5ª edición de las ayudas **“*Vacunas Solidarias*”, destinadas a ONG’s con sede en España** que manejan un volumen pequeño de recursos y cuyos proyectos están vinculados a la **mejor administración de vacunas en el mundo**.

Para esta edición, el Patronato de la Fundación Española de Vacunología ha decidido otorgar estas ayudas al Proyecto Campaña de vacunación en México 2020 de la Fundación Nuestros Pequeños Hermanos (NHP).

NPH ofrece, desde el año 1954, un hogar permanente en un entorno seguro y afectivo a niños huérfanos, abandonados o que se encuentran en situación de gran vulnerabilidad (pobreza extrema, exclusión social, desnutrición, discapacidad severa, abusos, etc.) en Latinoamérica. Los programas proporcionan educación, atención médica y formación especializada a niños y niñas vulnerables para que en el futuro sean miembros productivos y autosuficientes de la sociedad en sus respectivos países.

Más de 17.500 niños han crecido en la familia de NPH, que tiene hogares en nueve países de Latinoamérica: México, Honduras, Haití, Nicaragua, Guatemala, El Salvador, República Dominicana, Perú y Bolivia. La organización NPH también apoya a más de 1.000.000 de personas de la comunidad local mediante programas médico sanitarios, educativos y socioeconómicos en países donde la educación, la salud pública y el trabajo son altamente precarios y necesarios.

El proyecto consiste en completar el calendario de vacunación de los nuevos niños y niñas acogidos en los hogares de NPH México, con el objetivo de reducir el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y velar por la salud integral de la población de NPH México.

Los fondos obtenidos de la FEV irían destinados a la vacunación de aquellos niños/as recién acogidos en los hogares de NPH México que no están inmunizados frente a difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis A y B, sarampión, rubéola y parotiditis.

- Ayudas “Vacunas Solidarias 2019”: compromiso con las vacunaciones de niños y jóvenes desfavorecidos en latinoamérica

Una nueva hoja de ruta en la lucha frente a la meningitis

14/05/2020

Este mes se va a discutir en la Asamblea Mundial de la OMS una propuesta titulada *"Defeating meningitis by 2030"*. El documento se centra en cinco puntos capitales: prevención y control de las epidemias, diagnóstico y tratamiento, vigilancia, apoyo y cuidados de los pacientes que quedaron con secuelas y compromiso-promoción.

A pesar de los extraordinarios progresos realizados hasta ahora, especialmente con la introducción de la vacuna conjugada frente a *N meningitidis* serogrupo A, en 2017 se registraron cinco millones de nuevos casos y 290.000 fallecimientos a escala mundial. Más aún, un tercio de los supervivientes quedaron con graves secuelas. Uno de los elementos primordiales de la propuesta es avanzar en la inclusión de vacunas frente a otros serogrupos meningocócicos y frente a *S agalactiae*.

- Meningitis, prevención y control
- La nueva hoja de ruta para la meningitis

La velocidad sideral y los problemas de seguridad

14/05/2020

Muy interesante artículo de reflexión de Barney Graham, miembro del *Vaccine Research Center* del *National institute of Allergy and Infectious Diseases* de los Estados Unidos, publicado en la prestigiosa revista *Science*, en el que pone el acento en un asunto clave: **"La urgencia en disponer de una vacuna frente al SARS-CoV-2 debe incluir el evitar los problemas de seguridad que pudieran derivarse".**

Inicia su exposición con los altísimos beneficios -mortalidad, disrupción económica y ajustes drásticos en nuestra manera de vivir- que se pueden obtener cuando tengamos una buena vacuna y particularmente si llegara a tiempo para evitar brotes repetidos o mantenidos. Prosigue con el tiempo necesario para desarrollar vacunas, que se mide por décadas, de manera que supondría un hito sin precedentes si para finales de 2020 o incluso para 2021 tuviéramos vacunas aprobadas y en cantidades suficientes para su distribución a gran escala. Bien es verdad que las nuevas plataformas de fabricación, el diseño de antígenos basados en la estructura, la biología computacional y la ingeniería proteica han proporcionado herramientas para elaborar vacunas más precisas y más rápidamente.

Estas nuevas técnicas nos permiten clasificar las vacunas víricas en dos categorías: las basadas en genes en las que las células del huésped producen las proteínas codificadas por las secuencias génicas y que incluyen a las vacunas atenuadas, las de vectores recombinantes o las de ácidos nucleicos, y las basadas en antígenos proteicos que, a su vez, incluyen las víricas completas e inactivadas, las de proteínas individuales o las de proteínas agrupadas como partículas (VLP), todas ellas fabricadas *in vitro*. De todas ellas, las de vectores recombinantes y las de ácidos nucleicos serían las que mejor

se ajustarían a una rápida fabricación ya que se adaptarían más fácilmente a las plataformas de fabricación en unas tecnologías en las que tanto las cadenas de suministro como los procesos posteriores son idénticos para cada producto. Adicionalmente, se alcanzaría la precisión de esas vacunas al conocer la estructura atómica del antígeno vacunal y que se conservan los epítopes “diana”.

A este particular, incide en el antígeno *spike S*, utilizado en la mayoría de las vacunas prototipo, y en su correcta presentación a las células del sistema inmune para que se conserven los epítopes requeridos para desencadenar una buena respuesta de anticuerpos neutralizantes de alta calidad. También se puede manipular la formulación y presentación de la vacuna candidata para que produzcan respuestas con propiedades antivíricas mediante la inducción de células $CD8^+$T y de respuestas inmunes celulares $CD4^+$ *helper 1 cell-type*.

De igual modo, si se decide utilizar adyuvantes no solo se puede mejorar la magnitud y la duración de las respuestas humorales generadas por las vacunas proteicas, sino también modular esas respuestas mediante la modificación de los patrones de expresión de citoquinas.

La segunda parte del artículo lo emplea el autor para abordar aspectos relacionados con **la seguridad, que al administrarse a personas sanas, siempre debe ser el objetivo primario de cualquier vacuna**, y en este sentido existe el riesgo de que la vacunación provoque una mayor gravedad tras una posterior infección por SARS-CoV-2. Este hecho ya ha ocurrido con anterioridad con vacunas enteras inactivadas formuladas con adyuvante alumínico. En concreto, en una enfermedad de gatos causada por coronavirus y en una respiratoria infantil causada por otro virus no relacionado con el anterior.

Estas reacciones no deseadas se pueden clasificar en dos síndromes diferentes: uno es debido a la potenciación

dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent enhancement, ADE*) y el otro es el de la potenciación de la enfermedad respiratoria asociada a la vacuna (*vaccine associated enhanced respiratory disease, VAERD*). El síndrome ADE, descrito en la peritonitis infecciosa del felino- previamente vacunado con coronavirus inactivado- provoca una vasculitis sistémica, debida, probablemente, a una respuesta de anticuerpos postvacunales no neutralizantes, bien por concentración insuficiente, poca afinidad por el antígeno o por una especificidad incorrecta. Aunque el fenómeno ADE ha ocurrido in *vitro* con el virus SARS-CoV-1, no hay datos experimentales *in vivo* que muestren que sea relevante en la fisiopatología de ese coronavirus respiratorio.

Por el contrario, el VAERD es una entidad distinta que se manifestó en los sesenta al vacunar a niños con un virus respiratorio sincitial inactivado con formalina. La vacunación de aquellos con antígenos incorrectamente conformados dio lugar a dos fenómenos inmunológicos que se manifestaron con una potenciación del cuadro respiratorio tras contactar con el virus salvaje.

Uno se debió al relativamente alto cociente de anticuerpos que se unen, pero no neutralizan, al virus, lo que provoca, en situaciones de alta carga vírica, el depósito de complejos inmunes y la correspondiente activación del sistema del complemento que contribuyó a la inflamación y a la obstrucción de la vía aérea. El otro fenómeno fue el de la aparición de una inflamación alérgica con respuestas predominantes celulares del tipo Th2 que resultaron en una disfunción aérea y un retraso en el aclaramiento del virus. Las consecuencias de la administración de la vacuna inactivada fueron la hospitalización del 80% de los vacunados que se infectaron -con dos fallecidos- frente al 5% que recibió placebo.

A partir de aquí reflexiona sobre las maneras de evitar que esos fenómenos aparezcan tras el uso poblacional de las vacunas que se comercialicen. Para ello es capital la

demostración del potencial de la vacuna en cuanto a generar anticuerpos neutralizantes tanto en las fases iniciales de los ensayos clínicos como en los modelos animales en los que se tendría que demostrar la protección frente a la replicación vírica y enfermedad tras un *challenge*. También es crítico utilizar antígenos correctamente conformados para que puedan inducir respuestas de alta calidad con anticuerpos funcionalmente relevantes y que eviten la aparición de anticuerpos no neutralizantes y con respuestas mayoritarias de Th2.

Teniendo en cuenta lo anterior, existe, por otra parte, el riesgo de demorar los ensayos clínicos para disponer de un completo perfil de seguridad de la vacuna en animales. En medio de una devastadora pandemia, parece razonable querer ciertas cualidades de las vacunas candidatas y comenzar la fase I en base a datos preliminares de inmunogenicidad en animales, para ampliar los ensayos en base a la inmunogenicidad en humanos y a la evidencia de protección en modelos animales. Se podría plantear entrar en las fases II y III de eficacia, con miles de voluntarios, cuando se dispusiera de evidencias adicionales de la seguridad en animales vacunados con dosis limitantes de antígeno para observar la aparición de infecciones *breakthrough* tras un *challenge* de SARS-CoV-2.

El autor finaliza su excelente exposición con: “Una evaluación juiciosa de las vacunas candidatas en adultos sanos, en paralelo con estudios en los modelos animales, y coincidentes con el proceso de fabricación de vacunas a gran escala, supone un gran paso hacia adelante con un riesgo mínimo para los candidatos, y con el potencial de los enormes beneficios que se derivarían de la aceleración del proceso de desarrollo de una vacuna frente al COVID-19.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Los niños como diseminadores víricos: las mutaciones del SARS-Cov-2 y los artículos “preprint”

14/05/2020

El papel de los niños como diseminadores del virus ha constituido una pregunta clave desde los primeros días de la pandemia. Para intentar descifrar el enigma, la revista *Nature* entrevista a Alasdair Munro, especialista en infectología pediátrica del Hospital de Southampton en Inglaterra.

Una vez que algunos países están permitiendo la vuelta de los escolares a las aulas tras semanas de confinamiento, se va a intentar averiguar el papel que juegan. Por una parte, los niños han supuesto una pequeña fracción de los casos confirmados de Covid-19 y de ahí que algunos científicos se pregunten si los niños tienen menos posibilidades de infectarse que los adultos. Son estos científicos los que defienden la reapertura de las escuelas, mientras otros son más cautos en la vuelta al pensar que en realidad la incidencia de la enfermedad es menor porque no se han expuesto al virus con tanta intensidad- con los centros docentes cerrados-, además de que han sido objeto de menos pruebas diagnósticas al presentar una sintomatología más leve.

Si contribuyen de manera importante a la diseminación se verá en las próximas semanas en los países que han autorizado la reapertura de centros docentes, aunque para zanjarlo, se

requerirían estudios poblacionales de alta calidad y con reclutamientos masivos que incluyan marcadores séricos de infecciones previas.

Simultáneamente a ese aspecto se está estudiando la respuesta inmune para averiguar el porqué de los síntomas más leves. A este respecto, un estudio llevado a cabo en China aparecido en *The Lancet Infectious Diseases* encontró que los menores de diez años tenían las mismas posibilidades de infectarse que los adultos aunque con síntomas menos graves, dato coincidente con un estudio alemán más reciente. Frente a esos hallazgos, otros procedentes de Corea del Sur, Italia e Islandia, con mayor número de tests realizados, observaron tasas más bajas. Otro, procedente de China y aparecido con posterioridad apunta a que por cada niño infectado menor de quince años había tres convivientes infectados entre 20 y 64 años.

Más complejo aun es conocer si los niños infectados contagian igual que los adultos. Un virólogo de la Universidad de Queensland, en un metaanálisis no publicado todavía, recogido en *Nature Briefing*, ha encontrado que los niños muy infrecuentemente son los primeros en llevar la infección a sus casas. Este trabajo ha sido criticado por posibles sesgos y en cualquier caso la pregunta sería: ¿si otros virus se transmiten de adultos a niños y a la inversa, por qué el SARS-CoV-2 iba a ser la excepción? De hecho en otro estudio *preprint* llevado a cabo en Alemania se ha constatado que los niños infectados tienen la misma cantidad de ARN vírico que los adultos.

En lo que sí hay coincidencias es en que el cuadro clínico es menos grave en los niños. Ello podría deberse al menor número de receptores pulmonares ACE2, a una mayor exposición a los coronavirus que causan los catarros invernales comunes con generación de inmunidad cruzada, o a una respuesta inmune más “apropiada” que origina menor tormenta de citoquinas y por ende menor daño tisular.

A pesar de esa mayor benignidad, hay reportes recientes de cuadros inflamatorios en niños similares a los de la enfermedad de Kawasaki, lo cual no tiene nada de extraño ya que esa patología se asocia al padecimiento de muchas enfermedades víricas.

Y, ¿qué pasa con las mutaciones del virus?

Este tema lo aborda una *newsletter* publicada en *The Atlantic* y recogido en *Nature Briefing*.

Los expertos consultados coinciden en que hasta ahora solo hay evidencias de la existencia de una sola cepa. Cuando un virus infecta a un huésped hace copias de sí mismo duplicando sus genes, lo que puede conducir a errores de transcripción -mutaciones-, que en la vida real suponen una parte normal y habitual de la virología. De una manera natural los virus van acumulando mutaciones a la vez que se diseminan. A medida que progresa una epidemia, le crecen nuevas ramas al árbol familiar -linajes- que no son otra cosa que el virus parental pero con algunas mutaciones. Estos nuevos linajes no suponen, automáticamente, la aparición de una nueva cepa. En ocasiones, muy poco frecuentes, esas mutaciones le pueden hacer variar en cuanto a la facilidad de diseminación, a la virulencia, a la antigenicidad o a la resistencia a los antivíricos, aunque lo más común es que no afecten a esas propiedades del virus -mutaciones silentes o cosméticas-. En general, se habla de diferentes cepas cuando hay cambios significativos en las características del virus, como suele ocurrir anualmente con el virus de la gripe.

El coronavirus muta a la décima parte de la velocidad con lo que lo hace el virus de la gripe, y, por supuesto, desde su aparición a finales de 2019, ha sufrido mutaciones pero no más de las que los científicos habían previsto y, que en ningún caso, afectan sustancialmente a sus características.

En el contexto de las mutaciones, un artículo publicado en Los

Angeles Times el pasado 5 de mayo, hablaba de que unos científicos de *Los Alamos National Laboratory* habían identificado una cepa dominante más contagiosa que la primitiva, que pasó desde Europa a la costa este de los Estados Unidos. Los expertos concluyen que siendo meritorio el trabajo," a corto plazo es poco probable que se vayan a definir nuevas cepas".

Aunque los estudios de la evolución vírica son básicos, no van a modificar de momento la respuesta al panorama sanitario. *Nathan Grubaugh* de la *Yale School of Medicine* ha dicho: "lo único que provoca una mutación es distraernos de lo que en realidad debemos estar centrados".

Como última nota y en relación a los artículos *preprint*, se ha llegado a un acuerdo para implantar nuevas normas de publicación para combatir la diseminación de información que puede llamar a engaño y a mala praxis. Según la editora de *British Medical Journal,* Theodora Bloom, el papel de una revista científica es decir: "este artículo ha sido concienzudamente revisado y en el que se puede confiar, y no decir que ha visto la luz tan rápido como nos ha sido posible".

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Los "efectos positivos" de la pandemia… al menos en algunos

países. Más vacunas se unen a la carrera pandémica

14/05/2020

El periodista científico de *Seattle* y doctor en Medicina, Bryn Nelson, aborda en clave irónica las valiosas lecciones que la pandemia ha proporcionado a la salud pública, al menos a la de los Estados Unidos.

Los investigadores y los médicos han notado algunos aspectos positivos, curiosos e inesperados, en el comportamiento humano durante la pandemia por Covid-19: los cielos son más azules, hay menos accidentes de tráfico, la criminalidad desciende y algunas enfermedades infecciosas están disminuyendo en las consultas hospitalarias.

No obstante, otros cambios son más cuestionables: la caída en picado de enfermos que acuden a las urgencias hospitalarias por ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares por miedo a contraer el coronavirus pandémico; las llamadas a los centros de información de tóxicos han aumentado un 20% por consumo de lejía y desinfectantes y las correspondientes a los teléfonos de prevención de suicidios se han multiplicado exponencialmente. A todo ello habría que sumar el incremento del uso de alcohol y drogas, el de las dietas poco saludables y la ausencia de ejercicio físico.

Ahora bien, los médicos, investigadores y los oficiales sanitarios del país coinciden en que la pandemia ha generado algunos efectos positivos sobre la salud derivados de cambios sustanciales en el comportamiento humano. Especialmente remarcable es que el público es más receptivo a aceptar los mensajes de salud pública y a actuar en consecuencia. Una pediatra hospitalaria de San Diego ha comentado el brusco y radical descenso de los ingresos por enfermedades respiratorias como gripe, parainfluenza, VRS y metapneumovirus

humano, debido, muy probablemente, a la prolongada cuarentena que ha motivado el cierre de guarderías y colegios y a la adquisición de hábitos saludables de lavado de manos e higiene personal. Los niños están aprendiendo qué son los gérmenes y cómo se diseminan.

Pero aunque ha aumentado la violencia doméstica y la economía ha caído en picado, los crímenes, los robos callejeros y el tráfico también han descendido considerablemente. La NASA ha documentado una reducción de la polución del aire hasta en un 20%-30% en las grandes ciudades del mundo. Según la universidad de Stanford, esa mejora en la calidad podría, solo en la República Popular China, salvar la vida de 4000 niños menores de cinco años y la de 70000 adultos de más de setenta. Por tanto, se podría asegurar que "una pandemia es una terrible manera de mejorar la salud medioambiental".

En cuanto a los accidentes de tráfico, la Universidad de Davis-California ha estimado que los producidos en las autopistas de ese Estado, incluyendo los que cuestan vidas humanas, han descendido a la mitad desde el 19 de marzo cuando se decretó el confinamiento. Esta reducción puede suponer un ahorro a las arcas públicas de hasta 40 millones de dólares diarios. Un efecto indeseable de la caída del tráfico es el incremento de infracciones por exceso de velocidad.

Esta mayor concienciación acerca de los mensajes de salud pública se ha manifestado en el aumento de la demanda de información en las consultas de enfermedades de transmisión sexual, al evitar los contactos casuales con nuevos partners. Este fenómeno también se ha observado en Portugal. Una dermatóloga del Hospital de Lisboa ha dicho que espera una reducción de esas patologías durante el periodo que dure confinamiento.

El autor de este documento, publicado el cuatro de mayo, concluye con: " la gente está ahora más concienciada de que nada realmente importa cuando se pierde la salud, y, este

hecho, puede constituir la fuerza motriz que conduzca a tener hábitos más saludables”.

En otro orden de cosas, es en esta ocasión el laboratorio Sanofi el que se suma a las iniciativas para conseguir una vacuna frente a Covid-19 en asociación con GlaxoSmithKline y, de hecho, ya ha comenzado con los procesos de compras “a la avanzada” o con “preórdenes” con varios países. La *joint-venture* entre ambas compañías tuvo lugar hace un mes. El prototipo de vacuna lo aporta Sanofi y se basa en la plataforma que utiliza para su vacuna antigripal recombinante, mientras que GSK aporta su adyuvante ya autorizado para potencias la respuesta inmune. Los ensayos en humanos comenzaran el próximo septiembre con cientos de voluntarios para que, aunque en fase I, los datos puedan resultar más robustos ya que su intención es la de producir miles de millones de dosis. El proyecto ya ha recibido la aprobación del *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) del Departamento de Salud de los Estados Unidos.

Dado el apoyo de BARDA, las dosis que se produzcan las instalaciones de los Estados Unidos, se espera que vayan destinadas a sus ciudadanos. Ello ha suscitado ciertas preocupaciones en Europa.

Sanofi también se encuentra trabajando con otra compañía norteamericana, *Translate Bio Inc*, que utiliza como plataforma de entrega de antígeno al ARN mensajero.

Eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de la vacuna contra el virus del papiloma humano en comparación con ninguna vacuna o regímenes de vacunación estándar de tres y dos dosis: una revisión sistemática de la evidencia de los ensayos clínicos

14/05/2020

Whitworth H, Gallagher K, Howard N et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence form clinical trials. *Vaccine* 2020;38:1302-1314

Revisión sistemática de la **eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de vacuna frente al virus del papiloma humano** en comparación con ausencia de vacunación o con esquemas de varias dosis en caso de participantes en ensayos clínicos de la vacuna. Se revisaron los ensayos llevados a cabo entre 1999 y 2018 para revisar los parámetros anteriores referidos a los tipos de alto riesgo 16 y 18.

Incluyeron en la revisión a siete artículos de 6523 de los que seis eran observacionales anidados de participantes que aleatoriamente recibieron dos o tres dosis o no completaron el esquema previsto con mujeres de edades entre 10 y 25 años. La frecuencia de infección por esos oncotipos fue baja (menos del

1% para la infección persistente menor de doce meses) en todos los vacunados y hasta siete años tras la vacunación, no existiendo diferencias significativas en función del número de dosis recibidas ($p>0.05$ en todos los casos). La frecuencia de la infección fue significativamente inferior en los receptores de una dosis en comparación con los controles no vacunados ($p<0.01$) para todos los *end-points* de infección. Las tasas de seropositividad fueron altas en todos los que recibieron la vacuna aunque con títulos de anticuerpos inferiores en los de una dosis al comparar con los de dos o tres.

Los autores concluyen que una sola dosis puede ser igual de eficaz que dos o tres en mujeres jóvenes hasta siete años más tarde, aunque los estudios seleccionados no discernían resultados por edad. No obstante, piensan que todavía se dispone de escasa evidencia para informar adecuadamente de las políticas y las pautas de vacunación.

- Eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de la vacuna contra el virus del papiloma humano en comparación con ninguna vacuna o regímenes de vacunación estándar de tres y dos dosis: una revisión sistemática de la evidencia de los ensayos clínicos