

¿De verdad que tardará de 12 a 18 meses? Entrevista con el Dr. Paul Offit

08/05/2020

¿DE VERDAD QUE TARDARÁ DE 12 A 18 MESES? UNA ENTREVISTA CON EL DR. PAUL OFFIT

Por su interés manifiesto se reproduce una entrevista que el Dr. John White (JW), responsable médico de Medscape, mantuvo con el Dr. Paul Offit (PO), jefe del departamento de pediatría del Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), referente mundial en el campo de la Vacunología y autor de varios libros sobre la materia.

JW. Se habla mucho de las vacunas del COVID-19. Unos dicen que estará disponible para el próximo otoño y otros que se necesitan años. ¿Hay posibilidades de disponer de una vacuna?, ¿es realista la asunción de 12 a 18 meses?

PO. Le recuerdo que el tiempo medio que se necesita para la investigación y el desarrollo de una vacuna suele ser de unos veinte años. En lo que a mí concierne tuve la fortuna de ser parte del equipo del Children's Hospital of Philadelphia que creó la vacuna reasortante bovina-humana frente a rotavirus. Esa empresa nos llevó 26 años. Si se siguen todos los pasos preceptivos del desarrollo, es lo que suele durar y, si pretendes que esté en el mercado en 12 o 18 meses, se van a omitir algunos pasos importantes.

JW. ¿Qué pasos serían esos?

PO. Lo primero es disponer de la "prueba de concepto". En líneas generales, para esta prueba se utilizará un modelo animal que enferme al ser inoculado con el virus y en él ensayaremos alguna de las estrategias que se plantean más

abajo para comprobar cual de ellas tiene el mejor comportamiento. Se ensayarán varias dosis de antígeno para medir la inmunogenicidad y poder correlacionarla con el subrogado de protección, al menos en el modelo animal, tras un challenge con virus salvaje.

A la hora de definir las estrategias, se decidirá cómo se quiere hacer la vacuna: ¿de virus enteros (hepatitis A), vivos atenuados (sarampión), de una fracción del virus (hepatitis B)? Luego nos preguntaríamos: ¿queremos que un vector vehiculice el antígeno?, es decir, ¿utilizaremos otro virus, inocuo, al que le incluimos un gen clonado que codifica la proteína espicular del SARS-CoV-2, tal como hacemos con el virus Ebola o el virus Dengue? o ¿haremos algo completamente novedoso, como utilizar las plataformas de ARN mensajero o de ADN para que en su carga génica incluyan esa proteína?

Una vez superada esa prueba se pasaría a los ensayos clínicos con cientos o miles de personas para determinar la dosis óptima que siendo muy segura genera una buena respuesta inmune. Por último, en la fase previa a la comercialización, fase III, se estudiaría la seguridad y la eficacia mediante un ensayo clínico controlado. En el caso de la vacuna frente al rotavirus participaron en el ensayo 70.000 niños, 30.000 en el de la vacuna antineumocócica conjugada y 35.000 en la del papilomavirus humano.

JW. A la vista de su respuesta, ¿Cómo es que se habla de 12 a 18 meses? Algunos dicen: "tenemos datos del SARS y son virus muy similares" mientras otros dicen: "el Reino Unido va muy avanzado, aguantemos con las medidas de mitigación ya que pronto estará la vacuna".

JW. Entonces, ¿qué paso omitiría?

PO. Probablemente los estudios en el modelo animal. Pasaríamos directamente a las fases en humanos ensayando qué dosis es con la que se obtiene una respuesta inmune similar a la generada por la infección. Pero solamente con estos datos, la autoridad regulatoria de los Estados Unidos no aprobaría su

comercialización. Se podría utilizar la estrategia de la vacunación frente al Ebola que se ensayó en Africa occidental: llevar a cabo un ensayo prospectivo controlado con 1.000, 3.000 o 6.000 personas para que se compruebe si es o no es eficaz, aun así no podríamos detectar un efecto adverso poco frecuente, y comenzaríamos a inocularla a miles de personas para en la "vida real" comprobar su seguridad y efectividad. La aprobación por la F.D.A. vendría con posterioridad.

JW. Utilizando esa estrategia, ¿cuánto tiempo nos llevaría?

PO. Aún así llevaría un par de años. En el "modelo Ebola" la vacuna se mostró efectiva y presentó algunos problemas, no graves, de seguridad.

JW. ¿Cuál es su opinión acerca de la construcción de plantas de fabricación paralelamente al desarrollo de las fases clínicas?

PO. Eso supondría una "fabricación en riesgo". En otras palabras, construiríamos plantas e iniciaríamos la manufactura a gran escala a ciegas con la esperanza de que la vacuna sea segura y eficaz. En esta situación los Gobiernos podrían mitigar los riesgos. Por ejemplo, la Biomedical Advance Research and Development Authority, parte del US Department of Health and Human Services de los Estados Unidos ha donado a cinco compañías distintas 500 millones de dólares a cada una para mitigar al menos parte de ese riesgo.

JW. Pero volviendo al principio, ¿cuál es su mejor estimación?

PO. Dependería de lo que estaríamos dispuestos a aceptar y del miedo que le tengamos al virus. Para el personal de primera línea se podría comenzar a vacunar sin grandes ensayos de seguridad y efectividad. Si el virus mata a 1.000 o 2.000 personas diariamente, estaríamos dispuestos a aceptar cierto nivel de riesgo, pero si la vacuna mata a una de cada diez, pudiéramos no aceptarlo. En definitiva, se trataría del cociente riesgo/beneficio muy habitual en medicina, con una

salvedad: si no has ensayado la vacuna en decenas de miles de personas, no puedes decir con confianza cómo de efectiva es o qué segura es; aunque sí puedes enfocar la situación haciendo similitudes con otras infecciones por coronavirus: la protección dura poco tiempo y no te va a proteger frente a las reinfecciones asintomáticas, pero va a evitar ingresos en cuidados intensivos o fallecimientos.

JW. Y con los niños, ¿qué pasaría?

P0. Solo vacunaría a los niños en el supuesto de que esté convencido de que la vacuna es segura, dado que, en ellos, y en términos generales, la enfermedad no suele ser grave.

JW. ¿Cuál es su opinión sobre la inmunidad postpadecimiento? ¿y sobre los certificados de inmunidad?, con los conocimientos actuales ¿se pueden plantear?

P0. No. Incluso con un ensayo clínico controlado podríamos no llegar a conocer el nivel de inmunidad que sería protector, como ocurre con la vacuna de rotavirus. Podría conocerse comparando sueros de personas vacunadas protegidas con el de no vacunadas y por tanto no protegidas. Pero para conocer que la vacuna es protectora son esenciales los ensayos clínicos que midan la eficacia y que incluyan a un altísimo número de voluntarios.

JW. Todos se preguntan cuándo y cómo se reabrirá la sociedad. ¿Puede explicar la respuesta que a ese respecto editorializó en el New York Times?

P0. En lo primero que hay que pensar una y otra vez es en el grado de la transmisión de una persona a otra. ¿Es muy frecuente ese hecho en la población? El riesgo de la reapertura será menor en las sociedades poco densas poblacionalmente que en las grandes ciudades.

JW. En relación a la “reapertura, ¿son los tests un componente clave?, ¿cuántos más hagamos, mejor la llevaremos a cabo?

P0. Ciertamente ayudarían. El modelo sería el puesto en práctica en Alemania: muchos tests, serológicos y de presencia de virus. Algo similar lo ha puesto en marcha la ciudad de Nueva York.

JW. ¿Qué opina del anuncio que ha hecho Suecia respecto que para el mes de junio tendrá un 50% de población inmune?

P0. Creo que se ha equivocado con la actitud de laissez-faire. Su apuesta es que mediante la infección natural gozarán de una suficiente inmunidad poblacional que interrumpirá la circulación del virus, y si nos fijamos en los cuatro coronavirus humanos que anualmente circulan en el país, no creo que eso vaya a ocurrir. Coincido con Bill Gates: “la única manera de disponer de una verdadera inmunidad poblacional es con una vacuna de disponibilidad universal”.

JW. ¿Cree que existen las reinfecciones o son un fallo en la precisión de los tests?

P0. Pienso que pueden existir y que la infección natural probablemente proteja frente a la enfermedad moderada-grave en el caso de una reinfección, tal como pasa con las infecciones por rotavirus. Con la vacuna puede suceder lo mismo ya que es muy poco probable que se comporte mejor que una infección natural.

- [La línea de tiempo de la vacuna COVID: ¿es realista entre 12 y 18 meses?](#)

Importancia de una segunda

dosis de vacuna antigripal en niños

08/05/2020

Un estudio de casos y controles test negativo llevado a cabo en niños de seis meses a ocho años de los Estados Unidos entre 2014 y 2018, ha constatado las diferencias de **efectividad de la vacuna antigripal** según hayan recibido una o dos dosis en la primera temporada en que la reciben. El estudio está firmado por personal de la división de gripe de los *Centers for Disease Control and Prevention* y se ha publicado en la revista *JAMA Pediatrics*. La efectividad frente a gripe confirmada en el ámbito ambulatorio llegó al 53% para los que recibieron dos dosis y al 23% para los que solo recibieron una.

Una editorial acompañante enfatiza en que los datos proporcionan evidencias que apoyan la necesidad de administrar dos dosis de vacuna antigripal en los niños *naïve* que la reciben por primera vez.

- [La importancia clínica de una segunda dosis de vacunación contra la gripe en niños pequeños](#)
 - [Patrones de vacunación contra la gripe y efectividad de las vacunas entre los niños jóvenes de EE. UU. que reciben atención ambulatoria por enfermedad respiratoria aguda](#)
-

Miscelánea pandémica: nueva vacuna en ensayos clínicos, las falsas expectativas y los aspectos científicos, legales y de equidad de los certificados inmunitarios

08/05/2020

Tras los voluntarios europeos, han sido los participantes norteamericanos en los ensayos clínicos fase I-II de la vacuna frente al COVID-19, BNT162, los que ya han recibido las primeras dosis. En estas fases se pretende determinar la seguridad, la inmunogenicidad y la dosificación óptima de cuatro vacunas candidatas que utilizan una plataforma de ARN mensajero que vehiculiza la espícula proteica S de la cubierta del virus. Para la “escalada” de dosis se reclutarán 360 personas sanas en dos cohortes de edad, 18 a 55 y 65 a 85 años, comenzando por los primeros y si la dosis seleccionada cumple con los parámetros especificados, se pasará a vacunar a los de mayor edad. Los centros participantes son la *NYU Grossman School of Medicine*, la *University of Maryland School of Medicine*, a los que se unirán más adelante la *University of Rochester Medical Center/Rochester Regional Health* y el *Cincinnati Children’s Hospital Medical Center*.

El tránsito de los ensayos preclínicos a las fases clínicas solo ha durado menos de cuatro meses al haber aprovechado la experiencia que BioNTech tenía con las plataformas de mRNA. El programa de desarrollo de la vacuna se lleva conjuntamente entre la compañía alemana BioNTech y la estadounidense Pfizer. La primera es la responsable del suministro de las dosis necesarias para las fases clínicas que se fabrican en plantas

europeas. Como anticipo a la conclusión exitosa de los ensayos, ambas firmas trabajan para incrementar la fabricación de dosis para suministrarlas a la mayor brevedad y particularmente a los países que más lo necesiten.

En relación a las noticias que circulan en las que se da crédito a que para el próximo septiembre habrá dosis de vacuna para los alumnos de los colegios y universidades de los Estados Unidos, los expertos consultados por [STAT Health](#) coinciden en que si hubiera para entonces una vacuna segura y eficaz, serían los aproximadamente 156 millones de sanitarios en todo el mundo los que deberían recibirla con carácter prioritario. Alguno de los consultados no cree que esté disponible para la población en general hasta la segunda mitad de 2021.....y siempre que fuera todo bien.

A vueltas con el “pasaporte inmunitario” se ha publicado con fecha cuatro de mayo un esclarecedor “comment” en la revista *The Lancet*. A juicio de la autora, Alexandra Phelan, de la Universidad de Georgetown, esos pasaportes plantean considerables retos científicos, prácticos, equitativos y legales.

Desde la perspectiva científica, y tal como lo ha explicitado la [Organización Mundial de la Salud](#), hay que ser cauteloso con la precisión de esos tests en tanto en cuanto hasta ahora se desconoce si la presencia de anticuerpos es sinónimo de inmunidad, y si es así, cual sería la concentración subrogada de protección. Además, a escala individual y desde un punto de vista práctico, la posibilidad de falsos positivos pudiera conducir a cambios en el comportamiento a pesar de continuar siendo susceptibles a la infección. Por otra parte, podrían imponer una especie de restricción artificial respecto de quien puede y quien no puede participar en actividades sociales, cívicas y económicas. Además, se podría crear un perverso incentivo para aquellos que persigan contraer la infección deliberadamente para poder acceder a un puesto de trabajo. Esta inequidad se uniría a las ya existentes de

género, raza, etnia y nacionalidad.

Legalmente, y bajo las normas internacionales de los derechos humanos, los Estados deben evitar la discriminación: un pasaporte inmunitario socavaría el derecho a la salud de los individuos y de la población debido a los perversos incentivos que crearía. En ningún supuesto puede considerarse similar al certificado de vacunación frente a la fiebre amarilla: la vacuna frente a esta enfermedad es un bien social y el pasaporte incentiva la infección. Una vez que se disponga de una vacuna que sea accesible a toda la población mundial, se podría incluir la exigencia de disponer de un certificado de vacunación frente al COVID-19 en las recomendaciones emitidas bajo el paraguas del Reglamento Sanitario Internacional de la OMS.

Un último e importante dato. En una “comunicación breve” aparecida en el *International Journal of Antimicrobial Agents*, científicos franceses han concluido que el SARS-CoV-2 ya estaba circulando en la vecina Francia a finales del pasado diciembre.

Lecciones aprendidas de las pandemias gripales: el futuro de la pandemia por Covid-19

08/05/2020

Primera entrega de una serie de documentos que reflejan el

punto de vista acerca de la pandemia por COVID-19 del [Center for Infectious Disease Research and Policy \(CIDRAP\)](#) de la Universidad de Minnesota, en el que colaboran grandes expertos en el campo de las enfermedades infecciosas.

En esta primera, de fecha 30 de abril, colaboran entre otros, Michael Osterholm director de CIDRAP y Marc Lipstich del Departamento de Epidemiología de la *Harvard TH Chan School of Public Health*. Se dibuja una imagen de la situación actual de la pandemia por COVID-19 y se detalla su comportamiento, que está más próximo al de las pandemias gripales que ha padecido la humanidad que a las enfermedades por coronavirus descritas en la literatura. En líneas generales, se puede inferir que bien puede durar de 18 a 24 meses, especialmente si se tiene en cuenta que en este momento es probable que solo entre el 5% y el 15% de la población de los Estados Unidos esté infectada.

Introducen esta primera entrega con lo inesperado de la diseminación global en cuestión de unas pocas semanas, que cogió con la guardia bajada a toda la comunidad, y con lo impredecible de su evolución futura habida cuenta de que la epidemiología de los brotes de otras enfermedades por coronavirus, SARS-CoV-1 y MERS, es sustancialmente distinta. El modelo con el mejor se podría comparar es con el de las pandemias gripales, que, desde 1700, la humanidad ha sufrido. Al menos ocho de las cuatro han ocurrido desde 1900 (1918-19, 1957, 1968 y 2009).

A continuación, pasa revista a las similitudes y diferencias clave entre ambas infecciones. En cuanto a las similitudes destaca que en ambos casos aparece un patógeno vírico completamente nuevo frente al que nadie tiene inmunidad previa, ambos se diseminan por vía respiratoria mediante gotas de gran tamaño, con los dos virus hay transmisión en etapas presintomáticas y los dos pueden infectar a millones de personas en cuestión de muy poco tiempo. No obstante, también existen grandes diferencias. El periodo de incubación en el caso de la gripe es de 2 días (1 a 4) mientras que el del

SARS-CoV-2 es de 5 días (2 a 14), y la fracción de asintomáticos también es distinta, 25% para este último y del 16% para la gripe. Un aspecto trascendental en la epidemiología es el de la excreción vírica en la fase presintomática: varios días para el SARS-CoV-2 y de 1 a 2 días para la gripe.

Todos los factores expuestos contribuyen a la transmisibilidad del virus, que se puede cuantificar mediante el cálculo del número reproductivo básico, R_0 , que no se ve influenciado por la inmunidad de rebaño, natural o vacunal, o mediante el número reproductivo efectivo, R_E , que es parecido al anterior pero que no depende de tener una población enteramente susceptible. Pues bien, no se puede determinar con precisión el R_0 para el SARS-CoV-2 pero en China y en las fases iniciales de la pandemia se estimó entre 2.0 y 2.5. Para la gripe ha variado según las distintas pandemias pero las estimaciones siempre han estado por debajo de 2.

Abordan, seguidamente, las lecciones “clave” de las pasadas pandemias gripales. En las ocho surgidas desde 1700 no se ha demostrado un claro patrón estacional: dos aparecieron en invierno en el hemisferio norte, tres en la primavera, una en el verano y dos en el otoño. Siete tuvieron un pico precoz con un segundo seis meses más tarde para desaparecer en cuestión de meses. El curso de algunas pandemias no se modificó sustancialmente con la vacunación, excepto para la de 2009/2010 y en tres de ellas la cepa gripal A se “humanizó” gradualmente reemplazando a la previamente circulante.

El análisis de la epidemiología de estas pandemias puede proporcionar algún indicio de lo que va a ocurrir con COVID-19. Primero, es probable que su duración sea de 18 a 24 meses a medida que vaya apareciendo la inmunidad comunitaria. En base a los escasos datos de seroprevalencia disponibles, que sugieren que solo se ha infectado una pequeña fracción de la población, la adquisición de esta inmunidad llevará su

tiempo. Teniendo en cuenta la transmisibilidad del SARS-CoV-2, se necesita que sea inmune entre el 60% y el 70% de la población para que se pueda alcanzar el umbral de la inmunidad comunitaria que haga finalizar la pandemia. Este escenario puede complicarse por el hecho de que no se conoce la duración de la inmunidad natural y por la implantación de una vacunación masiva que no parece que sea factible hasta algún momento de 2021.

De la experiencia de pasadas pandemias gripales se pueden plantear diferentes escenarios de la evolución con sus correspondientes medidas de mitigación:

. Escenario 1. A la primera oleada en la primavera de 2020 le seguiría una serie de pequeñas oleadas repetitivas hasta el verano para ir poco a poco descendiendo la incidencia en un periodo de uno a dos años.

. Escenario 2. Una primera oleada en la primavera sería seguida por una gran segunda en otoño/invierno y unas menos intensas a lo largo del año 2021. Este patrón sería similar al que se observó en la pandemia gripal 1918/19, en la de 1957/58 y en la de 2009/10.

. Escenario 3. Tras la oleada de esta primavera aparecería un periodo de baja actividad (*slow-burn*) pero sin un patrón claro y definido. Es poco probable y aunque seguiría habiendo casos y fallecimientos, no precisaría de la reinstauración de las medidas de mitigación.

Concluyen el capítulo con que sea cual sea el escenario que siga la pandemia por COVID-19 (asumiendo que se han puesto en marcha medidas de mitigación más o menos consistentes) hay que estar preparados para una actividad significativa del virus al menos hasta 18 o 24 meses más. A medida que la pandemia vaya decayendo, es probable que el SARS-CoV-2 continúe circulando entre nosotros para sincronizarse a un patrón estacional con patogenicidad menguante, tal como han hecho otros coronavirus

menos patógenos del tipo de los coronavirus 0C43 y HKU1.

Desarrollo y aprobación de una nueva vacuna oral frente al tipo 2 de la polioimielitis

08/05/2020

Con el objetivo de poder controlar los brotes de los casos de poliomielitis causadas por el virus tipo 2 circulante derivado de la vacuna (cVDPV2), los partners de la *Global Polio Eradication Initiative* se encuentran trabajando en una [nueva vacuna oral frente a ese virus \(nOPV2\)](#) que supondría ser una herramienta adicional para cumplir ese objetivo.

Como principales hitos conseguidos en este año destacan: la decisión de que todos los países aprueben el uso e importen esa vacuna como respuesta a los brotes de cVDPV2, el envío por parte de BioFarma del expediente clínico y de fabricación al departamento regulatorio de la OMS para revisión y el aval del *Scientific Advisory Group of Experts on Immunization* para el uso de la vacuna.

Atributos de una vacuna ideal

08/05/2020

Con fecha 28 de abril, la Organización Mundial de la Salud publicó un documento borrador en el que asigna a las vacunas candidatas frente al SARS-CoV-2 una puntuación, según unos atributos y unos criterios predeterminados, para que puedan considerarse como candidatas a un desarrollo futuro. El Documento va dirigido a científicos involucrados en vacunas, fabricantes y agencias que proporcionen fondos económicos. La fecha límite para aportar sugerencias es el 5 de mayo de 2020.

Para cuatro atributos asigna veinte puntos y diez para otros dos. Los primeros son: datos preclínicos, perfil de seguridad, datos de inmunogenicidad y disponibilidad de vacuna. Los segundos son la estabilidad de la vacuna y su implantación.

A la hora de valorar los datos preclínicos se evaluarán los que provengan de modelos animales que muestren un nivel significativo de protección frente a la infección/enfermedad tras un *challenge* y sin que aparentemente manifiesten el fenómeno del *"disease enhancement"*.

En cuanto a la seguridad, se evaluarán los efectos adversos de mediana intensidad y transitorios que estén relacionados con la vacuna. En este apartado se valorará el tamaño de la base de datos, el tipo de población -ancianos, embarazadas y aquellos con enfermedades crónicas-, la calidad del proceso de seguimiento y la ausencia de efectos inesperados.

Para puntuar la inmunogenicidad, la dosis seleccionada de vacuna deberá haber mostrado que genera una respuesta inmune que puede conferir protección. A la hora de desglosar este apartado se valorará que esa dosis genere respuesta inmune en el anciano, que su magnitud se asocie con la presencia de

anticuerpos neutralizantes, la rapidez de la aparición de la respuesta primaria, la existencia de datos que avalen un esquema de dosis única y que las técnicas de la medición se ajusten a los estándares internacionales.

El último atributo que recibiría veinte puntos sería el de la disponibilidad de la vacuna y se evaluaría la capacidad de producción de dosis de vacuna a gran escala medida por el número disponible para los ensayos clínicos, las previsiones de la capacidad mensual de producción y la capacidad de almacenamiento.

Uno de los dos atributos que recibirían diez puntos es el de la estabilidad de la vacuna cuyo mínimo perfil aceptable sería el de una vida media de doce meses entre -60°C y -70°C , y la demostración de que es estable al menos durante dos semanas a una temperatura comprendida entre 2°C y 8°C . Tendrá que aportar perfiles de estabilidad a distintas temperaturas.

El último atributo es el de los aspectos relacionados con la implantación. El mínimo perfil aceptable es que el volumen máximo por dosis no exceda un centímetro cúbico y como criterios a evaluar se establecen la vía de administración y su aceptabilidad por la población candidata a recibir la vacuna.

En el caso de que el perfil de una vacuna sea superior a las características críticas en una o más categorías, éstas pueden compensar a otras en caso de que no las cumplan. Por contra, aquellas que no cumplan con varias características críticas, difícilmente obtendrán una opinión favorable por parte de la Organización Mundial de la Salud.

En la búsqueda de esa vacuna ideal, la [Comisión Europea](#) ya ha recaudado 7.400 millones de euros de los 7.500 millones previstos [en el maratón](#) mundial que comenzó este 4 de mayo. Por su parte *The Vaccine Alliance* lanzó el pasado 1 de mayo su [propuesta](#) de compra de vacunas “a la avanzada” para asegurar

la disponibilidad a escala mundial una vez que esté disponible. Mediante la misma, que ya se utiliza en la adquisición de vacunas infantiles, se incentiva a los fabricantes al garantizarles una demanda del producto y proporcionarles fondos que les ayuden el desarrollo de su vacuna. Esta estrategia también ayudaría a estabilizar sus precios.

¿Cuánto tiempo lleva fabricar una vacuna o cómo conseguir lo imposible?

08/05/2020

A la vista de la multitud de noticias en las que se dice que se dispondrá de una vacuna frente al SARS-CoV-2 en pocos meses y que, además, podrá fabricarse a gran escala, un artículo de

opinión de Stuart Thompson publicado el 30 de abril en *The New York Times* aborda ese asunto con el sugerente título: ["How long will a vaccine really take?"](#)

En noticias previas publicadas en estas entregas ya se expuso la opinión del Dr. Anthony Fauci en la que estando de acuerdo con que una vacuna sería el arma definitiva frente al coronavirus, también afirmaba que no estaría disponible antes de 12 o 18 meses. La triste realidad detrás de esta esperanzadora predicción es que probablemente la vacuna no llegue a tiempo: no se ha comercializado hasta ahora una vacuna frente a coronavirus para humanos. El record en desarrollar una vacuna completamente novedosa es de al menos cuatro años, lo que es más del tiempo que en cuanto a la distancia social el público o la economía puede tolerar.

Pero se pregunta el autor que si hay alguna ocasión para acelerar, es precisamente esta. Para ello recaba la opinión de expertos en vacunas para conocer si se puede comprimir el calendario para disponer de una vacuna en los próximos meses en lugar de años.

A la vista de las 95 vacunas en fases clínicas o preclínicas, una primera medida sería poner la mayor parte de las candidatas en primera línea de salida de modo que no se "pongan todos los huevos en la misma cesta"; pero teniendo presente que menos del 10% de las que entran a los ensayos clínicos serán aprobadas por la *Food and Drug Administration*. El resto se quedan por el camino por no ser efectivas o por tener demasiados efectos adversos.

Algo positivo es que se puede aprovechar la experiencia de las investigaciones previas con vacunas frente a otros coronavirus (SARS y MERS) ya que tienen alrededor de un 80% de homología con el SARS-CoV-2 y usan la espícula S como antígeno vacunal. Pero el ir tan rápido puede tener un coste motivado por el acortamiento de la fase de investigación preclínica. En esa etapa de trabajo preparatorio ya tendría que haber una

“fábrica piloto” que estuviera preparadas para producir una cantidad adecuada de vacuna a utilizar en los ensayos clínicos.

Una vez finalizada la etapa preclínica, se plantean las opciones para acortar los plazos de las fases clínicas, aunque la regla de oro de los investigadores es no comenzar a probar el prototipo en humanos hasta que se hayan hecho las pruebas de seguridad más rigurosas. ¿Cuáles serían las opciones?:

- . Utilizar una “velocidad pandémica”: comenzar una fase sin finalizar la precedente, aunque lo habitual es que transcurran meses entre las distintas fases para estudiar detenidamente los hallazgos. Si la velocidad no fuera pandémica y sí fuera convencional, no finalizarían las fases antes de 18 meses.

- . Combinar las fases para pasar con rapidez a la fase III y utilizar un mayor número de voluntarios participantes en los ensayos.

- . Vacunar en primer lugar a los trabajadores esenciales y de primera línea, lo que podría ser una realidad para finales de este año, tal como se apunta desde la Universidad de Oxford.

- . Construir las plantas de fabricación desde el primer momento supervisadas por la autoridad regulatoria. Cada vacuna necesita una instalación y equipamiento distinto y a la medida del producto que se va a producir. Estas plantas deben cumplir con estrictas medidas para instalaciones biológicas, lo que lleva alrededor de cinco años, y a un coste de al menos tres veces más que las plantas farmacéuticas convencionales.

En este proceso acelerado (*fast-track*), ¿qué pasaría si una prometedora vacuna hiciera que empeorara la clínica de la enfermedad en caso de contraerla?, como puede ocurrir con alguna vacuna por efecto del “*Vaccine-Induced Enhancement*”. Este efecto, además, sería visible solo cuando se hubieran vacunado cientos o miles de personas.

Por otra parte hay que tener presente que para conocer la eficacia de una vacuna por los métodos convencionales, los voluntarios de los dos brazos del ensayo tienen que exponerse de manera natural al patógeno. Ello implica llevar a cabo los ensayos ahí donde más esté golpeando la enfermedad o vacunar a los contactos de una persona infectada, pero ¿qué pasaría si la enfermedad estuviera en retroceso?

Pongámonos en la situación más favorable. Han pasado 18 meses y disponemos de una vacuna. Surgirían las siguientes preguntas:

. El tener una vacuna, ¿quiere decir que está disponible para vacunar a millones de personas?, ¿Que puede haber millones de personas en lista de espera?, ¿Qué ocurriría si no fueran los Estados Unidos los fabricantes de una vacuna? En ese caso, ¿esperarían los ciudadanos a que su país productor los priorizara? En relación a este punto, la Fundación Bill y Melinda Gates se ha comprometido a construir plantas para siete vacunas diferentes, aunque al final solo queden dos vacunas en el mejor de los casos. El antiguo responsable de fabricación de vacunas de *Merck* comentó que los Estados Unidos tendrán capacidad para producir masivamente no más de dos o tres vacunas.

. ¿Habría interferencias con la producción de millones de dosis de las vacunas sistemáticas?

. ¿Cómo puede acortarse la aprobación por la F.D.A.? La aprobación no es una mera formalidad y puede llevar un año entero durante el que los científicos y los comités asesores revisan los estudios para estar seguros de que la vacuna es tan segura y efectiva como dicen sus fabricantes. El no revisar en detalle el dossier científico puede conducir a una situación como la vivida en los cincuenta con la contaminación de un lote de la vacuna antipoliomielítica inactivada con virus salvaje que provocó la muerte a varios niños. La cuestión que surge es: ¿por qué hay tantos equipos de

investigadores que expresan unas predicciones tan optimistas, cuando la mayoría de los expertos se muestran escépticos incluso para los 18 meses? El periodista responde: “quizás porque no solo escucha el público, sino también los inversores”.

. ¿Cómo se podría acelerar el proceso de rellenar e inspeccionar los miles de millones de viales y de sellar con los tapones, almacenar las dosis, embarcarlas en transportes manteniendo la cadena de frío, liberación de lotes....? En definitiva, esta parte constituye un cuello de botella como lo ha sido la escasez de respiradores, mascarillas y de otras medidas de protección personal en la pandemia.

Otro punto a considerar es el de las vacunas “novedosas” que no han sido utilizadas en humanos hasta ahora. Y ahí surge el tema de la vacuna de ARN mensajero, a la que Bill Gates la ha calificado como una de las seis innovaciones que pueden cambiar el mundo. La pregunta es: ¿puede funcionar?, según el Dr. Ledley de la Universidad Bentley “en términos de probabilidades de éxito, lo que dicen los datos es que los ensayos llevarán más tiempo y será menor la probabilidad de su comercialización.

¿Qué pasaría si se cumplieran los pronósticos más pesimistas? El autor del artículo se remite al caso del V.I.H. para el que tras 40 años de trabajo aun no hay una vacuna y, aunque a diferencia de aquel el SARS-CoV-2 no parece mutar significativamente, en el caso de que se retrase la consecución de la vacuna, los fármacos terapéuticos en desarrollo frente al nuevo virus pueden hacer cambiar la lucha pandémica.

Esos tratamientos, junto al uso de pruebas diagnósticas rigurosas y el estudio, seguimiento y cuarentena de contactos, pueden conseguir que “el futuro comience a parecer un poco más brillante y la vida pueda retornar a la normalidad antes de que nos inyecten una vacuna.

Oxford Vaccines Group y su posición en la carrera para disponer de una vacuna

08/05/2020

Una noticia aparecida el 29 de abril en *The New York Times* titula que la vacuna prototipo frente al SARS-CoV-2 del [Oxford Vaccine Group](#) va unas “vueltas” por delante del resto. Al margen de que la consecución de una vacuna efectiva no es una carrera de competición, según se afirma en un excelente “comment” publicado en *The Lancet* que trata sobre lo que los gestores sanitarios debieran conocer a propósito de la inmunidad protectora, el autor de la noticia expone los motivos que justifican su afirmación.

Uno de los motivos es el hecho de que ese Grupo ya haya publicado resultados satisfactorios de seguridad e inmunogenicidad con una vacuna frente al MERS vehiculizada con la misma plataforma de adenovirus de chimpancé. Ello les ha permitido ir por delante de otros grupos e intentar reclutar para las fases II y III de los ensayos clínicos a más de seis mil personas, para que a finales del mes de mayo, se pueda conocer si además de ser segura la vacuna funciona. Afirman que si los reguladores les conceden una aprobación de emergencia, podrían disponer de unos pocos millones de dosis para el próximo septiembre, siempre que se demuestre que es eficaz.

Además, se han conocido recientemente los resultados de su vacuna en ensayos preclínicos realizados en los *National Institutes of Health's Rocky Mountain Laboratory* de Montana (Estados Unidos). A seis macacos *Rhesus* -considerados como los

animales con respuestas al virus parecidas a las del humano se les inoculó con una dosis de vacuna para después ser expuestos a grandes cantidades del virus salvaje. A los 28 días todos ellos permanecían sanos. Aunque la inmunidad en los monos no garantiza que la vacuna proporcione el mismo grado de protección en humanos, estos resultados suponen una indicación de que el proceso va por buen camino. Incluso si no llegara a buen puerto, proporcionará lecciones sobre la naturaleza del virus y sobre las respuestas del sistema inmune, que informarán a gobiernos, donantes, científicos y compañías farmacéuticas.

En cualquier caso y según el director del programa de vacunación de la *Bill and Melinda Gates Foundation*, Emilio Emini, sería necesaria más de una vacuna, ya que podrían diferir en cuanto a efectividad según distintos grupos etarios, precio y dosis, entre otras diferencias.

Tanto el prototipo del *Oxford Vaccine Group* como otros que ahora inician o iniciarán las fases clínicas se enfrentarán a los mismos retos: financiación por valor de millones de dólares, conseguir autorización regulatoria para comenzar los ensayos en humanos, demostrar seguridad y por supuesto demostrar eficacia a la hora de proteger a la población frente al coronavirus. Paradójicamente, los éxitos de los esfuerzos tendentes a controlar la pandemia pueden constituir otro obstáculo. Con el objetivo de poder probar la vacuna, los miembros del Grupo son los únicos del país que quieren que el número de nuevas infecciones se mantenga durante unas cuantas semanas más. Pero si por mor de las medidas de distanciamiento físico sigue descendiendo el ritmo de nuevas infecciones, pudiera darse la circunstancia de que la vacuna no pudiera demostrar si es o no eficaz. Ello les empujaría a ensayarla en otras áreas geográficas, posiblemente en Africa o en La India o a apremiar a la autoridad regulatoria para que permita acelerar las fases del ensayo clínico mientras todavía se mantenga la epidemia en Inglaterra. En última instancia

podrían finalizar en los Estados Unidos los ensayos siempre y cuando para noviembre siguiera habiendo casos.

Otro obstáculo aún pendiente de resolución es buscar una gran compañía farmacéutica que se hiciera cargo de la fabricación a gran escala, teniendo presente que a ninguna de ellas, *a priori*, les va a reportar grandes ganancias económicas. A propósito de este último punto y con fecha 30 de abril se ha firmado un [acuerdo de cooperación](#) entre la Universidad de Oxford y *Astra Zeneca* para el desarrollo y potencial distribución de la vacuna.

Los científicos cantarían victoria si enfermaran unas doce personas del grupo placebo y solo una o dos de las que reciben la vacuna.

- [En la carrera por una vacuna contra el coronavirus, un grupo de Oxford se adelanta](#)

Los programas de vacunación y las resistencias antibióticas

08/05/2020

Un estudio publicado en la revista *Nature* liderado por epidemiólogos de la Universidad de Berkeley en California, sugiere que las vacunas recientemente en el programa ampliado de vacunación de la Organización Mundial de la Salud reducirían el consumo de antibióticos en los niños de menos de cinco años habitantes de los países media y baja renta *per capita*. Para llegar a esa conclusión analizaron datos de estudios a gran escala para estimar que la vacuna

antineumocócica conjugada y la vacuna frente a rotavirus confieren un 19.7% y un 11.4% de protección frente a infecciones respiratorias agudas y diarreas tratadas con antibióticos, respectivamente. A la vista de las actuales coberturas de vacunación ambas vacunas evitan anualmente 23.8 y 13.6 millones, respectivamente de episodios de uso de antibióticos entre los menores de cinco años. Si se lograra una cobertura total de ambas vacunas se evitarían 40 millones de episodios adicionales de consumo de antibióticos. Los autores concluyen que en un esfuerzo mundial de lucha frente a las resistencias antibióticas debe priorizarse la vacunación infantil por encima de las intervenciones sobre el agua, la higiene y los servicios de saneamiento.

- [Vacunas infantiles y uso de antibióticos en países de bajos y medianos ingresos](#)
 - [Estudio destaca el impacto de las vacunas infantiles en el uso de antibióticos](#)
-

A grandes males, grandes remedios. El punto de vista de S. Plotkin y de un experto en ética respecto del “challenge” en humanos

08/05/2020

A vueltas con el *challenge* de virus salvaje en humanos participantes en ensayos clínicos, el profesor Stanley Plotkin y Arthur Caplan, experto en bioética de la Universidad de Nueva York, han publicado en el último número de la revista

Vaccine un provocativo artículo que lleva por título: “*extraordinary diseases require extraordinary solutions*”.

En el artículo exponen sus argumentos favorables a acelerar la duración de los ensayos clínicos mediante la exposición intencionada al virus de los participantes, ya que son de la opinión de que el virus no va a desaparecer sino que puede hacerse endémico y continuar causando ciclos de enfermedad respiratoria y neumonías letales.

Durante los meses o incluso años que pueden durar los ensayos para demostrar eficacia conducidos a la manera tradicional , el SARS-CoV-2 puede infectar y posiblemente matar a millones de personas. Se hace necesario, pues, poner en marcha estrategias para acortar su duración. Una sería aplicar la llevada a cabo con la vacuna frente al virus Ebola en la que los investigadores compararon las tasas de incidencia en dos regiones africanas, una vacunada y otra no. Ese proceso demostró efectividad vacunal en diez meses desde el primer ensayo clínico. Los autores del artículo, [igual que otros](#), proponen obtener datos preliminares de seguridad y eficacia en voluntarios humanos mediante provocación con virus salvaje. Al analizar la rápida expansión del virus y su letalidad, la pregunta que se plantea es si se debe esperar a disponer de datos de un gran segmento de población en el que la enfermedad tenga alta incidencia o si aceleramos el proceso mediante un *challenge*, que, por cierto, ya se ha empleado con varios patógenos (gripe).

Proponen una inmediata discusión acerca de la ética y también de su aceptación por parte de la autoridad regulatoria, como paso previo para el uso de una vacuna candidata bajo la premisa de “emergencia”. En el caso del SARS-CoV-2 piensan que se podía aprovechar la baja tasa de letalidad en personas de 18 a 29 años (en la República Popular China fue del 0.03%, que, aunque no negligible, era relativamente infrecuente) y/o en aquellos que por motivos de trabajo se encuentren en un colectivo de alto riesgo de transmisión. Este *challenge* se

llevaría a cabo tanto en los vacunados como en los controles. En ambos grupos, y en el caso de presentar un cuadro clínico grave tras el mismo, se podría recurrir a tratamientos de rescate (remdesivir) o de suero humano hiperinmune. Por supuesto, y es un aspecto de capital importancia, los comités éticos deben supervisar todos los pasos, los voluntarios no deben ser sometidos a medidas coercitivas de ningún tipo y deben ser debidamente informados acerca de los riesgos conocidos y desconocidos.

Una vez aceptado el *challenge*, el siguiente paso sería administrar el virus a los voluntarios con evidencia serológica de una infección previa que nos permitiría conocer si las respuestas inmunes son protectoras y, adicionalmente, nos proporcionaría información sobre cuáles de ellas son realmente importantes. Los siguientes estudios incluirían a los vacunados y a los controles seronegativos. El *challenge* se haría con bajas dosis de patógeno para determinar la dosis mínima infectante y el análisis de las respuestas en los vacunados que no se infectan proporcionaría información importante sobre los subrogados de protección que, a su vez, ayudaría en el desarrollo de otras vacunas.

Evidentemente, la producción del virus para el *challenge* se haría bajo las premisas de las *Good Manufacturing Practices*, de manera que no comenzarían los estudios hasta que existiera un acuerdo entre los reguladores y los comités de ética en cuanto a qué resultados serían aceptables para confirmar la eficacia. Es decir, ambos deben tener en cuenta el número de potenciales muertes en los integrantes del grupo control y en la población general si se llevara a cabo un estudio convencional de eficacia fase III *versus* las que se registrarían en el periodo que duraría un estudio de *challenge* bien diseñado. Más aun, prosigue, sería posible para los reguladores el permitir su uso bajo condiciones de emergencia en base a los resultados de esa provocación mientras que seguirían recopilando datos de la manera habitual para una

posterior autorización de comercialización.

“Causar deliberadamente una enfermedad en humanos es repugnante, pero si a los voluntarios se les pregunta si están dispuestos a asumir riesgos, sin ninguna presión o coacción, no es explotación sino altruismo. Estamos al tanto de muchas ofertas de voluntarios para los estudios de provocación”.

Finaliza con una frase de Shakespeare: *“Desperate diseases by desperate measures are relieved”*, que podría traducirse por: “A grandes males grandes remedios”.

- Las enfermedades extraordinarias requieren soluciones extraordinarias