

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

04/05/2020

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

04/05/2020

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

tendientes 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](#)
-

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

04/05/2020

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 de 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
-

# ¿Qué sabemos de la vacuna a día de hoy?

04/05/2020

En la sección "News" de la edición de 27 de abril de *British Medical Journal*, la periodista especializada en clínica Elizabeth Mahase, repasa la situación de los prototipos de vacunas frente al SARS-CoV-2 que han pasado a la fase de ensayos clínicos, la dificultad para crearlas, los tiempos necesarios para desarrollarlas, qué hacer si se encuentra una vacuna exitosa, la colaboración entre países y si una vacuna puede acabar con la pandemia.

De las 83 vacunas potenciales candidatas que ha evaluado la Organización Mundial de la Salud a fecha de 23 de abril, son siete las que han pasado a ensayarse en humanos.

En cuanto a las siete vacunas en fases I o II, la de CanSino Biological se está ensayando en Pekín y es la única que hasta la fecha ha llegado a la fase II. La vacuna utiliza un adenovirus como vector y son 375 adultos sanos lo que forman parte del ensayo, de los que 125 forman parte del grupo control. Se comprobará la seguridad y la inmunogenicidad (anticuerpos neutralizantes) a los 28 días. La compañía no ha notificado ninguna información de los resultados de la primera fase.

Otra compañía China, Sinovac, está ensayando una vacuna inactivada, PiCoVacc, en 144 adultos que serán 600 en la siguiente fase. [En esta sección](#) de la Asociación Española de Vacunología ya se detallaron sus resultados en monos.

No se dispone de información adicional de otra de las vacunas de la República Popular China fabricada por el *Beijing Institute of Biological Products* junto al *Wuhan Institute of Biological Products*.

Una cuarta vacuna producida por la Universidad de Oxford se encuentra en fase e incluye a 1102 voluntarios sanos. Vehiculiza la proteína S en un adenovirus de chimpancé. Utiliza como control la vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada. [En esta Sección](#) también se publicó días atrás una entrevista con los principales investigadores de ese proyecto.

De Estados Unidos procede la vacuna fabricada por *Inovio Pharmaceuticals* que utiliza como plataforma el ADN. El máximo responsable de la firma asegura que dispondrán de la vacuna en 12-18 meses.

También de Estados Unidos es la vacuna del laboratorio *Moderna* desarrollada junto al *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de la que días atrás se hizo eco esta [Sección](#). Actualmente son sesenta los adultos que participan en la fase I del ensayo y utiliza un esquema de dos dosis separadas por 28 días.

Una última vacuna proviene de Alemania, aunque todavía no ha entrado en la fase I. La vacuna, BNT162, la desarrolla *BioNTech* y *Pfizer* y en las fases iniciales participarán 200 voluntarios. El *Robert Koch Institute* ya ha dado el placet para el comienzo de las fases clínicas.

La autora se pregunta acerca de la dificultad en crear una vacuna frente al COVID-19, y a ese respecto el Dr Shattock que lidera un ensayo del *Imperial College* y que comenzará el próximo mes de junio, no cree que vaya a representar una tarea difícil ya que, al contrario que la gripe o el VIH, el SARS-CoV-2 es un virus relativamente estable. Es probable que desde una perspectiva científica haya altas posibilidades de éxito. A propósito del tiempo necesario para su desarrollo, la periodista comenta que en líneas generales disponer de una vacuna puede llevar más de diez años con un coste de cientos de millones de libras esterlinas. Esto es así porque después de dos a cinco años de análisis de las respuestas inmunes y de ensayos en animales, se pasa a probarla en miles de sujetos y

si demuestra que es segura y eficaz, pasaría a examen por la autoridad regulatoria, para en caso de obtener la autorización de comercialización, proceder a su fabricación y reparto. Además de un proceso largo, se precisa de alta capacitación y de instalaciones muy reguladas. En el estado actual de la cuestión se ha propuesto un periodo de 12 a 18 meses al estar trabajando con vacunas prototipo, y a toda prisa, muchos equipos de investigadores. Se necesitará habilitar ingentes sumas económicas para financiar esos proyectos.

A la pregunta de qué ocurrirá si una vacuna pasa con éxito todas las fases, la *Wellcome Foundation* comenta que se deberán construir las plantas de fabricación antes de que finalicen los ensayos clínicos, con el objetivo de asegurar que comience la producción tan pronto como se comercialice la vacuna. Muy aconsejable, prosigue, que las plantas estén repartidas por todo el mundo con el fin de asegurar una distribución equitativa.

Subrayó el papel de la [Organización Mundial de la Salud](#) en cuanto que ha conseguido convocar a líderes mundiales y a altos representantes públicos y privados del sector salud para acelerar el desarrollo y producción de vacunas, así como para su reparto equitativo. Lamenta la escritora la ausencia del presidente de los Estados Unidos y especialmente su negativa a seguir contribuyendo al mantenimiento económico de esa Institución, alegando a cómo ha manejado la información de la pandemia.

Por último, se refiere al consejo de la O.M.S. en relación a alertar a la población para que no confíe exclusivamente en una vacuna para poner fin a la pandemia. Incluso si en un futuro dispondremos de una, es muy pronto para especular sobre qué eficacia tendrá. Ohid Yaqub, profesor titular de la Universidad de Sussex, ha explicitado a ese respecto: “Deben continuar tanto tiempo como sea posible las políticas públicas centradas en la distancia física y en manejar los costes sociales del confinamiento”.

- [Covid-19: ¿Qué sabemos hasta ahora sobre una vacuna?](#)
  - Proyectos de las vacunas candidatas COVID 19
- 

# La distribución equitativa de la futura vacuna, clave para parar el Covid-19. No hay sitio para el “nacionalismo vacunal”

04/05/2020

El pasado 25 de abril se celebró un webinar organizado por la *National Academy of Sciences* de los Estados Unidos en el que durante 90 minutos expusieron sus opiniones destacados miembros de la academia, de instituciones sin ánimo de lucro y del gobierno norteamericano acerca de la situación creada por el Covid-19. Una recopilación de lo tratado lo ha publicado la edición americana de *Medscape*.

Como nota más destacada subrayar la unanimidad en cuanto a que sin un acceso equitativo a una vacuna, la pandemia seguirá causando devastación, especialmente en los países menos desarrollados.

Jeremy Farrar, director de *Wellcome Trust*, expuso su sensación de que todavía estamos infraestimando el verdadero impacto al que estamos haciendo frente ahora y a lo que vendrá en los próximos meses e incluso años, más aun teniendo en cuenta que

en los 120 días posteriores a la aparición del nuevo coronavirus ya se había extendido por casi todos los países de la tierra. Su gran preocupación, manifestó, es pensar en lo que va a ocurrir cuando el virus llegue a Centroamérica, al cono sur americano, al continente africano y al sudeste asiático, sin olvidar a los habitantes de las zonas de conflicto y a los que viven en los campos de refugiados y de migrantes. Una vacuna para esas situaciones sería de capital importancia ya que el distanciamiento físico y el confinamiento por sí solos no van a acabar con la pandemia. Los antivíricos o los inmunomoduladores tampoco son la solución.

Respecto de este último punto, Susan Weiss, profesora de microbiología de la *Perelman School of Medicine* de la Universidad de Pennsylvania, se mostró de acuerdo en que posiblemente los antivíricos solo serían de utilidad en las fases muy iniciales de la enfermedad y que, por otra parte, en los estadios precoces no siempre está claro que una persona esté infectada. Para ella la respuesta definitiva está en una vacuna.

El jefe ejecutivo de la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)*, Richard Hatchett, comentó que se debe ser realista en lo que esperaremos de la terapia antivírica, ya que aun siendo importante que se ensayen en esta infección, con toda probabilidad no serán la fórmula milagrosa. En cuanto a la vacuna, son ya 107 candidatas en desarrollo en Europa, Norteamérica y la República Popular China.

Anthony Fauci, director del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* y asesor del presidente de los Estados Unidos, dijo que varios de esos prototipos se están desarrollando en los Estados Unidos y que, en relación a ellos, el Instituto apoya a varias compañías farmacéuticas y a centros académicos. Mostró su deseo de que se dispusiera en el futuro de varias vacunas y aunque la primera obligación de su institución es para su país, también es muy sensible al hecho

de que tienen una responsabilidad mundial como gran potencia en investigación y desarrollo. Al igual que el resto de los panelistas estuvo de acuerdo en que será crucial asegurar que una vacuna exitosa se distribuya equitativamente en todo el mundo. Tenemos que estar seguros que el planeta tiene acceso a las vacunas y que no deben concentrarse en unas pocas naciones.

Hatchett manifestó su preocupación con lo que llamó “nacionalismo vacunal” que lo definió como: “la tensión de los líderes electos que tenderán a proteger la vida de sus conciudadanos aunque la vía más eficiente para proteger su modo de vida sería garantizar que la epidemia se aborda a escala mundial”. “No se pueden abordar los grandes retos del siglo XXI, pandemias o el cambio climático, con un nacionalismo estrecho de miras”.

Farrar concluyó diciendo que “al menos que el mundo se comprometa a llevar las soluciones basadas en la ciencia a todos los rincones del mundo, no acabaremos con esta pandemia”.

- [Los expertos dicen que la distribución equitativa de vacunas es clave para detener COVID-19](#)
- [Sesión especial sobre Covid-19](#)

---

# El largo camino en el

# desarrollo de una vacuna segura y efectiva: el diseño y los plazos

04/05/2020

En un artículo publicado el 14 de abril en la revista *Immunity* firmado por Fatima Amanat y Florian Krammer, miembros del Departamento de Microbiología de la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* de Nueva York, se expone de manera muy ilustrativa cual es la situación actual de las vacunas frente al COVID-19.

Abordan en primer lugar los aspectos relacionados con el diseño de vacunas frente al coronavirus, continúan con el actual “*pipeline*” y finalizan explicando el por qué lleva su tiempo conseguir una vacuna segura, efectiva y en cantidades suficientes.

En cuanto al diseño, se remiten a lo que acaeció a propósito de la vacuna frente a la pandemia gripal A/H1N1pdm09, que precisó de unos seis meses en estar a disposición de la población. Ello, a pesar de que solo supuso un cambio de cepas respecto a las de la gripe estacional, que el proceso de fabricación ya estaba establecido y aprobado y que se disponía de correlatos séricos de protección. Por el contrario, para el coronavirus carecemos de vacunas o de procesos específicos de producción aunque hay motivos para la esperanza. La tecnología ha evolucionado significativamente desde entonces. Existen vacunas candidatas de ARN y ADN, vacunas de vectores aprobadas por los reguladores (Ebola) y vacunas recombinantes de gripe producidas en células de insecto o en cultivos celulares. A ello se suma que la secuencia génica de la proteína S de superficie se identificó y se difundió a la comunidad científica en un tiempo record, y que tenemos información del comportamiento de vacunas frente a otros coronavirus (SARS-

CoV-1 y MERS) que también utilizan la proteína S. En relación a este punto se sabe que protegen frente al *challenge* con virus salvaje, que no generan inmunidad esterilizante y que algunas de ellas provocan daños pulmonares y hepáticos tras la prueba de provocación. El mensaje que se deben extraer de esas experiencias es que la seguridad de la vacuna es un punto clave.

Otros puntos relacionados con el diseño son, por una parte, el considerar el descenso en el tiempo de la magnitud de las respuestas inmunes postvacunales (*waning*), si es que existe, como ocurre en el caso de las infecciones por SARS-CoV-1 y MERS, y por otra la protección de los más mayores. Si la vacuna no fuera efectiva en este segmento de población sería muy interesante el que la vacuna generara inmunidad comunitaria para protegerles de manera indirecta. Todo ello teniendo presente la poco probable posibilidad de que el virus haya desaparecido cuando llegue la vacuna (la fase I de la vacuna frente al SARS-CoV-1 se completó una vez erradicado el virus mediante intervenciones no farmacológicas). Aún así, el desarrollo de esa vacuna generó datos que pudieran resultar de utilidad para el virus SARS-CoV-2 ya que al menos demostró ser segura e inductora de anticuerpos neutralizantes.

Otro de los puntos abordados por los autores del artículo es el de “comprender los plazos” o dicho de otra manera: ¿por qué lleva tanto tiempo la fabricación de una vacuna?

Las tecnologías de las vacunas prototipos actualmente en fases preclínicas o clínicas (plataformas, vectores...) frente al SARS-CoV-2 son novedosas, lo que implica que deben someterse a rigurosas pruebas de seguridad. En general, la vacuna debe pasar por las fases preclínicas antes de entrar a las fases de ensayos en humanos, y a este respecto, los prototipos deben ajustarse a las llamadas “*good manufacturing practices*” que garanticen la calidad y la seguridad, y para muchos prototipos preclínicos no se dispone, entre otros, de infraestructuras adaptada y de personal altamente cualificado para satisfacer

esos requisitos. Tras concluir las tres primeras fases de ensayos clínicos en humanos la vacuna pasaría a estudio por las Autoridades Regulatorias que podrían acelerar los pasos preceptivos previos a la autorización para su uso poblacional (*fast-track*).

Otro aspecto a tener en cuenta en los plazos es el de la capacidad de producción, especialmente si se trata de vacunas que utilicen tecnologías novedosas. Esta capacidad no se improvisa y la construcción de plantas *ad hoc* lleva un periodo de tiempo no desdeñable. A todo lo anterior habría que sumar el tiempo necesario para la distribución y administración de la vacuna y conocer, al ser inmunológicamente *naive* gran parte de la población, si se precisan una o dos dosis (estrategia *prime-boost*).

Como pronto, para su administración a gran escala, los autores vislumbran un horizonte no menor de seis meses desde el comienzo de los ensayos clínicos, pero siendo realistas no antes de 12 o 18 meses.

Concluyen la excelente revisión con la premonición de que es posible que la/s vacuna/s llegue/n tarde para la primera oleada pero que puede/n ser extremadamente útil/les para oleadas adicionales o para un escenario postpandémico en el caso que el SARS-CoV-2 circulara como un virus estacional.

- [Vacunas contra el SARS-CoV-2: informe de estado](#)

---

## **Bill Gates y su visión de la**

# Lucha contra el Covid-19

04/05/2020

El *Washington Post* publicó el 23 de abril un artículo de opinión firmado por Bill Gates en el que desarrolla cuáles son, a su juicio, los avances científicos necesarios para parar la **pandemia de COVID-19**. Bajo el título "*Pandemic I: The First Modern Pandemic*" expone su visión de la situación y de qué manera se pueden acelerar las innovaciones en la serología, en los tratamientos, en las vacunas y en las políticas para limitar la diseminación del virus a la para que se minimice el daño a las economías y al bienestar de los pueblos.

Centrándose en la inmunoprevención deja claro que la única manera de volver a lo que el mundo era antes de la aparición de la pandemia es disponer de una vacuna altamente efectiva que evite padecer la enfermedad. Aunque en situaciones normales las **fases del desarrollo de una vacuna** suelen durar de promedio unos cinco años, es importante comprimirlas llevando en paralelo las pruebas en animales y poniendo en marcha la capacidad de producción. Aun así, nadie sabe con antelación cuál de los prototipos va a funcionar en la vida real por lo que es preciso apoyar económicamente algunos de esos prototipos para que avancen a toda velocidad. Considera de particular interés el conocer si la vacuna protegerá a los mayores cuyo sistema inmune no suele responder igual que el de los jóvenes y adultos. También muestra su preocupación por la seguridad de la vacuna para evitar daños innecesarios y no potenciar las reticencias vacunales (*hesitancy*). Para ello las agencias regulatorias de todo el mundo deberán trabajar conjuntamente a la hora de decidir qué cantidad de datos se necesitarán para aprobar la comercialización de una vacuna.

Pone de manifiesto su apoyo a la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovation* (CEPI) y más concretamente al desarrollo de la vacuna de ARN mensajero, lo que no obvia para

que desde su Fundación se monitoricen estrechamente los progresos en el resto de vacunas prototipo para estar seguros de que la opción más prometedora dispondrá de los recursos necesarios.

Expone cuál debe ser la meta respecto al uso de vacunas: escoger una o dos de las mejores y vacunar a todo el mundo, esto es, siete mil o catorce mil millones de dosis en función de que se necesiten una o dos dosis, respectivamente. Para disponer en tiempo de esas cantidades se necesitará, con seguridad, del concurso de varias compañías farmacéuticas.

En cuanto a las vacunas, finaliza su visión con la pregunta acerca de cuándo comenzarán los ensayos clínicos a gran escala. El, como otros oficiales sanitarios de su país, piensa que es probable que sean dieciocho meses, aunque podría rebajarse el tiempo a nueve meses o irse hasta los dos años. Otro problema que surgiría es el de: ¿quién se vacuna en primer lugar? siendo lo ideal, aunque muy improbable, que existiera un acuerdo global. A este respecto dice: “los gobiernos que aportan los fondos, los países donde se llevan a cabo los ensayos clínicos y los lugares donde la pandemia golpea con fuerza, querrán, todos ellos, que su vacunación sea prioritaria”.

Concluye su visión global de la situación con el convencimiento que la primera pandemia moderna definirá esta era. Nadie que la haya vivido, la olvidará. Para él y su esposa Melinda supone una preocupación especial el coste que la pandemia, en términos de salud y económicos, está teniendo para la población con escasos ingresos y para las minorías étnicas. Es obligación de los gobiernos garantizar que tras la vuelta a la normalidad, la recuperación no agrande las desigualdades que ya existían.

---

# La cooperación multisectorial hacia una vacuna. Los ensayos clínicos y el continente africano

04/05/2020

La Organización Mundial de la Salud, apoyada por líderes mundiales y grupos de salud, ha lanzado una iniciativa para acelerar el desarrollo y la fabricación a gran escala de **vacunas** y tratamientos, una vez que demuestren su **seguridad y efectividad**, para que puedan estar disponibles para todas las naciones y particularmente para aquellas que más lo necesiten.

La iniciativa, liderada por la O.M.S., lleva por nombre "Access to COVID-19 tools (ACT) accelerator". El lanzamiento se desveló en un meeting virtual presidido por el Director General de la OMS, el presidente de la República Francesa, la presidenta de la Comisión Europea, por el presidente del G20 y por la Fundación Bill y Melinda Gates. Lo que se pretende, en líneas generales, es evitar lo que ocurrió en los primeros tiempos del VIH y en la pandemia gripal de 2009.

Además de Francia, también estuvieron representados por los líderes de los Estados o por sus delegados, Sudáfrica, Alemania, Vietnam, Costa Rica, Italia, Ruanda, Noruega, España, Malasia y el Reino Unido. No estuvieron presentes los Estados Unidos de Norteamérica, Rusia, la India y la República Popular de China. Al compromiso se sumaron la *Coalition for Preparedness Innovations* (CEPI), *Gavi the Vaccine Alliance*, el *Global Fund*, *Wellcome Trust* y la *International Federation of*

## *Pharmaceutical Manufacturers.*

Para conseguir los fondos económicos la Unión Europea anunció un [maratón mundial](#) de compromisos que comenzará el cuatro de mayo con la idea de llegar a recaudar 7.500 millones de euros. La presidenta de la Unión Europea, von der Leyden, expresó la necesidad de desarrollar una vacuna, producirla y llevarla a cada uno de los rincones del mundo.....y se debe hacer a unos precios asequibles para todos los países. Arabia Saudí ya ha comprometido 2.000 millones de dólares.

Respecto a los **ensayos clínicos de una vacuna** y la postura de los países africanos, una representación de las autoridades regulatorias y de los comités de ética de los países de la Región africana de la Organización Mundial de la Salud reunida de manera virtual en Brazzaville el 1 de abril, ha coincidido en aunar su experiencia para facilitar las revisiones de los ensayos clínicos y la aprobación de las pertinentes intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas en relación al COVID-19. No obstante, esa cooperación entre ambos comités será voluntaria y la aprobación por el regulatorio será competencia exclusiva de cada país. La reunión la convocó la OMS bajo la plataforma [African Vaccines Regulatory Forum \(AVAREF\) que es uno de los comités técnicos de la African Medicines Regulatory Harmonization Initiative](#). Este comité se creó en 2006 con el objetivo de mejorar la supervisión de los ensayos clínicos de gran valor en Salud Pública que se hagan en Africa y ya ha demostrado su valía en relación a la vacuna frente al virus Ebola. Del mismo modo ha arrojado luz en la creciente complejidad de la investigación biomédica que exige una mejor cooperación entre donantes, investigadores, reguladores y de la comunidad de la ética médica.

Actualmente las revisiones se hacen de manera secuencial, de manera que la agencia regulatoria de cada país revisaba la documentación aportada por el fabricante candidato sin tener en cuenta los comentarios de otros países. Ello aboca a ineficiencias y retrasos a la hora de proporcionar una

respuesta final al espónsor.

La estrategia propuesta por AVAREF ya se aplicó satisfactoriamente a otras vacunas como la de meningitis A, neumonía y Ebola y en cualquier caso cada país retiene sus propios requisitos o especificidades.

En síntesis, los acuerdos adoptados son:

. Una plataforma on line (SharePoint) para una revisión conjunta de los dossiers.

. El secretariado de AVAREF convocará y coordinará las reuniones virtuales.

. Estos meetings se utilizarán, adicionalmente, para discutir asuntos de interés acerca de cómo los reguladores y los comités de ética pueden responder mejor a la pandemia por COVID-19.

. Las autoridades regulatorias podrán utilizar una plataforma separada para compartir información de ensayos clínicos en marcha o en proyecto.

. Se acuerda dar un plazo de diez días laborables para procesar las aplicaciones de productos ya registrados aunque para otras indicaciones o de quince para productos novedosos.

- [La OMS y sus socios lanzan una iniciativa para acelerar el desarrollo de una vacuna frente a Covid-19](#)

---

# Resultados prometedores en monos de una vacuna a la antigua usanza (PiCoVacc)

04/05/2020

Por vez primera una vacuna en desarrollo frente al Covid-19 ha mostrado que protege al macaco Rhesus de una infección experimental por SARS-CoV-2, según aparece publicado en *Science* y en un artículo (**no revisado por pares**) aparecido en la revista *bioRxiv*. Se trata de una vacuna inactivada conseguida mediante aislamiento del virus, crecimiento en células Vero e inactivación por propiolactona (“*old school vaccine*”). La vacuna está producida por Sinovac que es una compañía privada de la República Popular de China. En los ensayos con animales ocho recibieron dos dosis diferentes de vacuna y tres semanas más tarde fueron sometidos a un *challenge* instilando virus salvaje en tráquea. Ninguno de ellos tuvo efectos secundarios postvacunales y tampoco desarrollaron un cuadro clínico completo de Covid-19. Aquellos que recibieron mayor cantidad de antígeno tuvieron una respuesta más robusta de manera que a los siete días tras el *challenge* no se aislaba virus en pulmones o faringe. Los animales que sirvieron como controles tuvieron altas concentraciones de ARN en diferentes localizaciones del cuerpo y un cuadro grave de neumonía. Según los responsables de la Compañía, esos resultados son muy alentadores y de hecho, los ensayos controlados de fase I en humanos han comenzado el pasado 17 de abril en 144 voluntarios de Jiangsu. Los responsables tienen previsto comenzar la fase II a mediados del mes de mayo con más de mil personas.

Un hallazgo de capital importancia tratándose de coronavirus

es que no se registraron respuestas inmunes aberrantes en aquellos que produjeron niveles no muy altos de anticuerpos (*antibody dependent enhancement*) al hacer el *challenge* a vacunados. En otras palabras, no se intensificó la enfermedad ni hubo afectación pulmonar.

Otro muy importante es que los anticuerpos neutralizaban los virus aislados en varias partes del mundo: China, Italia, Suiza, España y el Reino Unido, o lo que es lo mismo, neutralizaban variantes del virus y por tanto el virus no está mutando de tal manera que sea resistente a la vacuna.

Ya se han formulado críticas al trabajo en el sentido de que eran pocos los animales del ensayo como para obtener resultados significativos y que, por otra parte, los monos no desarrollan *per se* los síntomas graves que sí se desarrollan en los humanos. Sí coinciden muchos investigadores en que sean los macacos Rhesus los animales idóneos para la experimentación.

Sinovac ya ha mantenido reuniones con la [O.M.S.](#) para unirse a sus recomendaciones para ensayos clínicos recogidos en el documento Blueprint de 19 de abril. Dado el bajo nivel actual de circulación del virus en China, la compañía está considerando continuar los ensayos en países con más carga de enfermedad. Además, ha solicitado a las agencias regulatorias de su país una autorización de emergencia para administrar la vacuna a los de mayor riesgo de exposición al virus, agentes de aduana y de policía, que no suelen llevar los trajes protectores de los sanitarios.

- La vacuna COVID-19 protege a los monos del nuevo coronavirus
- [Desarrollo rápido de una vacuna inactivada para SARS-CoV-2](#)

---

# El Covid-19 y el descenso de las coberturas de vacunación

04/05/2020

En artículo aparecido en *The New York Times* se hace eco de que distintas instituciones sanitarias de los Estados Unidos están dando la voz de alarma acerca del descenso de las coberturas infantiles de vacunación al evitar acudir a las consultas. El miedo que tienen los padres al Covid-19 hace que pospongan los controles periódicos de salud, incluidas las vacunaciones pautadas, lo que pone a millones de niños en riesgo de contraer enfermedades graves y potencialmente letales prevenibles mediante la vacunación.

Con esta actitud, los expertos en salud pública temen que se estén sembrando las semillas para otra crisis sanitaria. A este respecto un portavoz del comité de enfermedades infecciosas de la *American Academy of Pediatrics* ha dicho que lo último que desean ver como efecto colateral del Covid-19 es tener brotes de inmunoprevenibles. La situación puede ser aún más preocupante a la vista de los recientes brotes de sarampión en algunas zonas del país.

Aunque no se dispone de datos sistematizados, una compañía norteamericana dedicada a registros electrónicos de salud ha recogido información de 1000 pediatras independientes a escala nacional; tomando como basal la semana del 16 de febrero encontró que durante la semana del 5 de abril la administración de la vacuna triple vírica había experimentado

un descenso del 50%, la de difteria-tétanos-tosferina un 42% y la del virus del papiloma humano un 73%.

Por otra parte, el número de dosis que el programa federal *Vaccines for Children* distribuye para niños sin seguro médico también han descendido significativamente desde primeros de marzo y el departamento de salud de Massachusetts ha comentado que, comparado con las dos primeras semanas de abril del año previo, ha repartido un 68% menos de dosis.

UNICEF y la Organización Mundial de la Salud también han mostrado su preocupación ya que se han suspendido más de dos docenas de programas nacionales de vacunación lo que deja muy vulnerables a más de 100 millones de niños.

Varias instituciones y organizaciones, [como los Centers for Disease Control and Prevention](#), la [American Academy of Pediatrics](#), y la [American Academy of Family Physicians](#) han instado a los médicos a mantener los calendarios de vacunación tan rigurosamente como sea posible y en particular en los más pequeños.

Para paliar esta situación el *Boston Medical Center* ha enviado unidades móviles de vacunación a los vecindarios de la ciudad y ha estacionado una furgoneta “vacunal” en frente del hospital.

La medida inicial de solo vacunar a los menores de dos años posponiendo las de los de mayor edad comienza también a preocupar a medida que se prolonga el estado de confinamiento. Si no se administran las dosis de recuerdo, como triple vírica y tosferina, la inmunidad puede ir decayendo y, más aún, si durante un largo tiempo siguen en pie las recomendaciones de evitar aglomeraciones. La situación se complicará en unos meses si persisten los requisitos de vacunación para entrar en las guarderías o en las escuelas.

Una pregunta que se pueda plantear el ciudadano es el por qué a pesar del descenso de las coberturas aún no se registran

brotos, pero la respuesta pasaría por argumentar: ¿qué pasará cuando finalicen las recomendaciones del “distanciamiento social”?

No obstante, un aspecto positivo de la pandemia es el creciente interés y actitud positiva de los padres hacia las vacunas, tras años de haber sido bombardeados por los antivacunas. Los pediatras reconocen que: “los padres están reconociendo lo devastadoras que pueden ser las enfermedades infecciosas”.

- [Las tasas de vacunas caen peligrosamente a medida que los padres evitan las visitas al médico](#)
- [Información para proveedores de atención médica pediátrica](#)
- [Orientación sobre la prestación de servicios ambulatorios pediátricos a través de telesalud durante COVID-19](#)
- [COVID-19: Orientación para médicos de familia sobre atención preventiva y no urgente](#)