

La liebre y la tortuga: una fábula aleccionadora

19/05/2020

El editorial del editor en jefe de la revista *Vaccine* y miembro del *Mayo Vaccine Research Group*, Gregory Poland, en el que recurre a la fábula de Esopo para llamar la atención de que una carrera en la consecución de una vacuna frente al SARS-CoV-2 no siempre la ganará el más rápido.

Inmediatamente después de que la República Popular China comunicase al mundo la aparición de un *cluster* de una enfermedad respiratoria grave en Wuhan y de que en pocos días se identificase el virus responsable, se puso en marcha una frenética carrera para conseguir una vacuna. No cabe ninguna duda de que es imperativo disponer de una frente a este u otro coronavirus futuro para responder en tiempo a brotes epidémicos e incluso a otras pandemias. Lo verdaderamente alarmante surge cuando los científicos prometen la disponibilidad de una vacuna en unos pocos meses, y esa promesa comienza a circular en los medios a la velocidad del propio virus.

El desarrollo de una vacuna es largo y tiene una vertiente científica y otra regulatoria que están fundamentadas en la ciencia y en una historia de éxitos y de fracasos. Este diseño maximizaría las probabilidades de su seguridad y efectividad al garantizar que los datos generados son robustos y que se han interpretado correctamente para poder utilizarla a escala poblacional. Quizás la vacuna que menor tiempo de desarrollo ha tenido fue la del virus Ebola donde transcurrieron seis años desde la aparición del primer caso hasta que se autorizó su uso. Otra vacuna, la de la pandemia gripal A/H1N1pdm09, llevó seis meses pero se trataba de una vacuna de la que la industria farmacéutica tenía décadas de experiencia en su producción masiva y en los cambios anuales de cepa. Incluso

así, surgieron muchas voces en la población sobre su carácter experimental y poco ensayada. Y este hecho es de capital importancia ya que la percepción es muy importante en términos de captación-coberturas.

¿Qué es lo que la historia nos enseña en relación al desarrollo de vacunas? Básicamente cinco cosas:

- . Espera lo inesperado. La investigación en ocasiones no es lineal y a menudo presenta problemas y barreras no previstas. En el desarrollo de una vacuna solo tenemos que echar la vista atrás unas pocas décadas para recordar algunas vacunas “fallidas” como las inactivadas del sarampión y del virus respiratorio sincitial que dieron lugar a un cuadro de “*Antibody Dependent Enhancement*” al contactar con el virus salvaje tras la vacunación. Más recientemente, algo similar ha ocurrido con una vacuna atenuada frente al Dengue a pesar de los años empleados en su desarrollo y de los cuidadosos estudios de fase I a III.

- . Los virus ARN acumulan mutaciones que pueden, en ocasiones, obviar la inmunidad inducida por la vacuna. Por ejemplo, las mutaciones anuales del virus de la gripe.

- . “Amplia inmunogenicidad”. Dado que es un virus ARN, piensa el autor que es un asunto crítico el que la vacuna incluya más de un antígeno. Aunque no se ha caracterizado su significado, ya se ha identificado al menos una mutación en el *receptor binding domain*, RBD, del gen de la espícula S. Podrían ocurrir más mutaciones en el virus que pudiesen dar lugar a que en el futuro perdiesen toda la efectividad o incluso a fenómenos del “pecado original antigénico”. Las vacunas que incluyan otros antígenos relevantes del SARS-CoV-2 pueden reducir considerablemente este riesgo.

- . Las decisiones deben tomarse a la vista de cuantos datos de la seguridad tenemos que reunir antes de iniciar los ensayos en humanos. Las novedosas vacunas -nuevos antígenos, nuevas

plataformas, con adyuvantes e inmunoestimulantes- que se encuentran en el *pipeline* no deberían pasar a la fase I sin haber completado y evaluado en modelos animales los estudios más exhaustivos de seguridad, toxicidad e inmunogenicidad. Utilizar modelos animales irrelevantes o una única especie animal, evitando los estudios en primates no humanos, es transferir el riesgo desde los animales al humano en aras de acelerar el desarrollo.

. Los *challenges* humanos. Los aspectos éticos de esta cuestión deben priorizarse sobre otros. Ponerlos en marcha para acelerar la disponibilidad de una vacuna precisa de una discusión exhaustiva y de consultas éticas.

Los estudios apresurados presuponen evidencias de seguridad, eficacia y beneficios. Estos fundamentales atributos de una vacuna nunca deben suponerse. Es más, la carga de la prueba recae en el fabricante que debe demostrar que las presuposiciones están justificadas.

El Dr. Poland concluye su editorial mostrándose de acuerdo en que con los conocimientos actuales y la gravedad del COVID-19, se precisa con urgencia una vacuna que haya demostrado seguridad y eficacia en estudios de la suficiente potencia. La extraordinaria situación histórica generada por la pandemia se podría aprovechar para desarrollar una nueva “guía” que aborde como desarrollar nuevas vacunas frente a patógenos emergentes en el contexto de epidemias y pandemias. La ciencia moderna tiene la capacidad de desarrollar vacunas candidatas con rapidez, pero la sabiduría reside en prestar atención a las muchas lecciones del pasado...incluida la de la liebre y la tortuga.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

La vacuna antigripal de alta carga (HD), la neumonía y la mortalidad

19/05/2020

En la revista *Eurosurveillance* se han publicado los resultados de un estudio retrospectivo de cohortes para medir la [efectividad relativa de la vacuna antigripal de alta carga antigénica](#) (60 microgramos) frente a la de dosis convencional (15 microgramos) respecto de la prevención de la neumonía asociada a la gripe y la mortalidad cardiorrespiratoria en veteranos masculinos y blancos de 65 o más años de los Estados Unidos.

Analizaron las temporadas gripales 2012/13 a 2014/15 y encontraron en el conjunto de las tres temporadas que la efectividad vacunal relativa ajustada de la vacuna de alta carga frente a la de carga convencional fue del 42% frente a la neumonía y del 27% frente a la mortalidad cardiorrespiratoria durante los periodos de alta circulación del virus gripal.

Los antivacunas en el estado pandémico

19/05/2020

Al mismo tiempo que la comunidad científica se encuentra inmersa en la búsqueda de una vacuna frente al SARS-CoV-2, un pequeño pero ferviente movimiento antivacunas le hace frente. Sus miembros están expandiendo mensajes de diversa índole: las vacunas frente al coronavirus pretenden implantar microchips o una mujer participante en los ensayos clínicos falleció tras recibir una dosis de la vacuna. Además, la semana pasada un video de YouTube con más de ocho millones de visitas promovió el mensaje de que las vacunas matarían a millones de personas.

Según [expertos](#) en comunicación y en movimientos antivacunas, estas noticias pueden socavar los esfuerzos para alcanzar una inmunidad poblacional frente al coronavirus. Estos mismos alertan acerca de que todos los esfuerzos de esos colectivos se están centrando, prácticamente en exclusiva, en la pandemia por SARS-CoV-2.

En un estudio liderado por Neil F Johnson, de la *George Washington University*, y publicado por la revista [Nature](#) el autor comenta que estos grupos son pequeños de tamaño pero su estrategia de comunicación *on line* llega a los lugares más lejanos, además de ser extremadamente efectiva. Encontró que las páginas antivacunación tienden a tener menor número de seguidores, pero aun así, son más numerosas que las provacunación y con más enlaces a foros de discusión de otras páginas de Facebook, especialmente a las ligadas a asociaciones de padres de escolares -pueden tener dudas sobre decisión de vacunar-. Por el contrario, **las páginas que explican los beneficios y las bases científicas de la vacunación suelen estar asociadas a redes “desconectadas del campo de batalla donde se cuecen los sentimientos”**. Las contrarias son locales y conectadas globalmente mientras que las favorables suelen ser nacionales. Pone como ejemplo el caso del brote de sarampión de 2019 en los Estados Unidos. **Las páginas antivacunación generaron más links en Facebook que las webs favorables y, a este ritmo, los modelos informáticos sugieren que los opositores en diez años pueden dominar las redes**. Este tema no se limita exclusivamente a Facebook. Encontraron también que las comunidades antivacunas están muy implicadas con los grupos de indecisos, mientras que las comunidades provacunas se encuentran en la “periferia”.

Para llegar a esas conclusiones los autores analizaron 1300 páginas de Facebook con cerca de cien millones de seguidores, identificando las pro o antivacunas según su contenido para posteriormente catalogar a las indecisas. 124 fueron catalogadas como favorables con 6.9 millones de seguidores y 317 contrarias a la vacunación con 4.2 millones. Con esos datos elaboraron un mapa de la ecología de las webs y sus interconexiones.

Un miembro del equipo de Johnson publicó el 1 de abril un [estudio](#) aun no revisado por pares sobre los mensajes *on line* del COVID-19 en el que sugiere que están aumentando los links

de debate entre distintas plataformas sociales como los antivacunas y los grupos de extrema derecha.

El presidente del *Sabin Vaccine Institute*, Bruce Gellin, es de la opinión que para contrarrestar la diseminación de los sentimientos antivacunas no solo se debe entender la forma del mapa *on line* elaborado por Johnson, sino también conocer cómo se ha llegado hasta ahí. Se necesita comprender, adicionalmente, el tipo de conversaciones y contenidos antivacunas que empuja a la población a compartirlos con otros.

Por su parte, Heidi Larson, directora del *Vaccine Confidence Project* de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* piensa que la comunidad provacunación se limita a su narrativa y no llega a las que circulan entre los indecisos. Los provacunas tienen un mensaje muy simplista: las vacunas funcionan y salvan vidas, mientras que las narrativas de los opositores son más numerosas: desde sembrar inquietudes sobre la salud infantil hasta promover las medicinas alternativas pasando por las teorías de la conspiración. Pero también difieren en la diseminación de los mensajes: hay más *clusters* de Facebook en los opuestos a la vacunación, lo que ya encontró el grupo de Johnson en zonas de conflictos donde los insurgentes tuvieron una participación muy activa en redes sociales. En la opinión de Heidi Larson, los antivacunas tienden a ganarse adeptos mediante mensajes emotivos y personalizados, que no necesariamente se basan en temores (“las vacunas te matarán”) sino que pretenden -y lo consiguen- llegar al corazón (¿quieres a tus hijos?

En general, la mayoría de la población apoya las vacunas y se reafirma en ellas en las pandemias, pero la rapidez con la que se están desarrollando las vacunas pandémicas podría generar sospechas: “hay que ser claro y transparente con su proceso de desarrollo! para evitar que la gente pregunte: ¿cómo estamos seguros que no se ha tomado ningún atajo?”

Para neutralizar las comunidades antivacunas, Johnson [apunta](#) a que las agencias de salud pública, las plataformas de medios sociales y los gobiernos pueden utilizar un mapa similar al diseñado por su equipo para poner en marcha un amplio conjunto de estrategias novedosas que identifiquen donde se encuentran los grandes “teatros de la actividad *on line*”.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

El sistema inmune del niño y la susceptibilidad al SARS-Cov-2

19/05/2020

Firmado por científicos de varios hospitales italianos se ha publicado un *Comment* en la revista *The Lancet Child and Adolescent Medicine* en el que bajo el atractivo título “*The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility*”? se plantean una hipótesis que explicaría los motivos por los que la mayoría de las infecciones pediátricas confirmadas por el laboratorio son leves o moderadas, siendo muy poco frecuentes las de curso clínico grave, cuando, paradójicamente, los niños son más vulnerables a muchas más infecciones. Descartan, por lo que hasta ahora se conoce, la teoría del menor grado de expresión o función de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en niños y apuntan más al sistema de la inmunidad innata como la clave de la protección frente al SARS-CoV-2.

Durante los primeros meses de vida los anticuerpos maternos

protegen al niño frente a patógenos a los que la madre se había enfrentado con anterioridad, y aunque la mejor higiene, el tratamiento de las aguas y las vacunas le evitan padecer enfermedades potencialmente letales, todos los microorganismos le son nuevos. Estas primeras infecciones le son útiles para construir un pool de células B y T de memoria que le defenderán de las reinfecciones. Ello implica que el sistema inmune pediátrico está preparado y ajustado para reaccionar con originalidad, función ésta que puede estar disminuida en adultos y en personas añasas.

Esta “preparación inmune” de los niños para cualquier nuevo patógeno, incluido el SARS-CoV-2, podría fundamentarse en tres principios:

- En las primeras fases de la infección los anticuerpos naturales juegan un papel trascendental. La mayoría son del isotipo IgM que se generan independientemente de encuentros previos con el antígeno, tienen una amplia reactividad y una afinidad variable. Son capaces de contener la infección durante las dos semanas necesarias para que aparezcan los anticuerpos de alta afinidad y las células B de memoria, que su vez, aclararán el virus y evitarán la reinfección. Estos anticuerpos naturales los producen las células B de memoria innatas o IgM que son muy abundantes en la infancia y que pueden unirse a muy diferentes patógenos.
- El segundo principio provendría de la capacidad de los niños para producir con rapidez anticuerpos naturales de amplia reactividad que todavía no han sido seleccionados ni conformados por patógenos medioambientales comunes.
- Un último principio vendría dado porque la mayoría de las células B de memoria (CBM) son del tipo CD27^{dull}, altamente adaptables a nuevos antígenos y que tras un estímulo antigénico se diferencian rápidamente en plasmablastos para secretar anticuerpos específicos IgM. Por el contrario, en adultos la mayoría de las células de memoria son del tipo

CD27^{bright}, altamente mutadas y específicas que reconocen sus *targets* pero parecen incapaces de adaptarse a nuevos antígenos.

En relación a la demostración de esta hipótesis, los autores han comenzado un estudio prospectivo, cuyos resultados preliminares sugieren que en los niños hay una respuesta policlonal precoz de células B con producción de un número sustancial de plasmablastos preferencialmente del isotipo IgM. Esta respuesta no la han observado en adultos con enfermedad grave en los que hay una depleción del compartimento de células B. Además de la producción de anticuerpos, estas células infantiles también tienen entre sus funciones el secretar citoquinas, como la IL-10, que es una potente citoquina antiinflamatoria, producida por las células B neonatales, las células B activadas y los plasmablastos IgA.

En síntesis, la respuesta inmune del niño al SARS-CoV-2 es doble: proteger y reducir el daño tisular inmune, particularmente en el pulmón.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

La susceptibilidad a la varicela en los trópicos

19/05/2020

Estudio transversal de prevalencia de anticuerpos frente a la varicela en personas nacidas en las islas caribeñas holandesas

publicado en la revista *International Journal of Infectious Diseases*. La prevalencia en 1829 muestras de personas de 0 a 90 años osciló entre el 75% y el 79% aunque para los de diez años fue del 60% y del 80% para los de treinta años. Los autores piensan que esta alta tasa de seronegatividad se deba a la falta de exposición al virus varicela-zóster, por lo que la vacunación sistemática sería muy beneficiosa para evitar que la padezcan como adolescentes o adultos, así como la revisión del estado inmune o la anamnesis de padecimiento previo cuando esas personas emigren a países europeos.

Resulta curioso que en el análisis de los datos la presencia en el hogar de hijos/niños que asisten a guarderías no se asocia a seronegatividad. Los autores sugieren que los niños pueden no ser el vehículo principal de la transmisión en este entorno, de ahí la importancia e implicación de las propuestas realizadas.

Efectividad de la administración de una dosis única de la vacuna inactiva contra el virus de la hepatitis A en las fuerzas armadas de la República de Corea, 2013-2016

19/05/2020

Im J, Taek-Woo H, Ha B et al. Effectiveness of single-dose administration of inactivated hepatitis A virus vaccination in the Republic of Korea armed forces, 2013-2016. *J Viral Hepatitis* first published 18 December 2019

Como consecuencia de brotes de hepatitis A en adultos coreanos, desde 2013 la República de Corea dispone de un programa de vacunación frente a la hepatitis A con una sola dosis (Havrix 1440), en base a los resultados obtenidos en Argentina y a las recomendaciones de la OMS, para los nuevos reclutas que entran a cumplir con el servicio militar de hasta 24 meses de duración con edades entre 18 y 31 años.

Se evalúa la efectividad de esa pauta durante el periodo 2013-2016 mediante un estudio de casos y controles ya que no se introdujo simultáneamente en todos los reclutas. El periodo de observación incluyó 603550 personas/año y 1020450 personas/año para vacunados y no vacunados (control), respectivamente. Se confirmaron un total de 24 casos, 3 en el grupo vacunado y 21 en el no vacunado.

Una comparativa en el periodo reveló una menor tasa de incidencia en vacunados (0.5 vs 2.06/100.000) con una ratio de

tasas de incidencia de 0.24 (IC 95%: 0.07-0.81) y una efectividad de la vacuna de 75.85% (19.03-92.79).

Los autores exponen una serie de factores que pueden influir en los resultados encontrados: a) probable papel de la inmunidad comunitaria aunque su cuantía sería difícil de calcular, b) no se consideró una historia de vacunación previa al estudio, y c) no se pudo excluir o confirmar los efectos de los recuerdos naturales del virus de la hepatitis A.

A pesar de las limitaciones, el efecto de una dosis tiene importantes implicaciones para la estrategia del control de la infección en Corea, puesto de manifiesto en el brote de 2019 en el que el 73.8% de los confirmados tenían entre 30 y 49 años pero la incidencia en los de 20 a 29 años (sujetos a política de vacunación) fue baja.

- Efectividad de la administración de una dosis única de la vacuna inactiva contra el virus de la hepatitis A en las fuerzas armadas de la República de Corea, 2013-2016

Persistencia a largo plazo de anti-HBs después de la vacunación contra la hepatitis B en adultos: resultados a 8 años

19/05/2020

Ren W, ren J, Wu Z et al. Long-term persistence of anti-HBs after hepatitis B vaccination among adults: 8-year results.

Al no estar muy bien definida la duración de la respuesta inmune en adultos tras la vacunación frente a la hepatitis B, este estudio tiene como meta evaluar la inmunogenicidad y la persistencia de anticuerpos a los ocho años de la vacunación con tres dosis pero en diferentes esquemas (grupo 1: 0-1-3; grupo 2: 0-1-6 y grupo 3: 0-1-12) en adultos de 15 a 50 años negativos a AgsHB, AntiHBs y AntiHBc.

La vacuna utilizada fue una de 10 microgramos de antígeno fabricada por Kangtai Biotech de la República Popular de China. Incluyeron a 771 participantes de los que excluyeron a 529 al no disponer de las titulaciones de AntiHBs a los ocho años postvacunación. La edad media fue de 32.44 años y a los ocho años tras la vacunación la edad media fue de 32.62 años.

La tasa de seropositividad fue del 85.9% tras la tercera dosis y del 58.3% a los ocho años con GMT's de 158.49 y 15.14, respectivamente. La seropositividad a los ocho años según el grupo fue de 68.3%, 57.8% y 47.3% para el 1, 2 y 3, respectivamente, con diferencias para los tres al mes y a los ocho años (la seroprotección y la media geométrica de anticuerpos fue significativamente mayor en el grupo 1 respecto del grupo 3. Todos los estudiados eran AntiHBc negativos a los ocho años.

Los autores concluyen que aparentemente el esquema 0-1-3 se comportó mejor, inmunógenamente, que la 0-1-12 meses.

- [Persistencia a largo plazo de anti-HBs después de la vacunación contra la hepatitis B en adultos: resultados a 8 años](#)
-

Los intervalos retrasados □ para la vacuna contra el virus del papiloma humano cuadrivalente no reducen la avidéz de anticuerpos

19/05/2020

Brady A, Walter E, Markowitz L et al. Delayed dosing intervals for quadrivalent human papillomavirus vaccine do not reduce antibody avidity. *Hum Vacc Immunother* 2020.

Aunque no se ha descrito el nivel mínimo de anticuerpos precisos para protección frente a las infecciones causadas por el virus del papiloma humano, algunos autores abogan por el estudio de la avidéz de los mismos como un posible subrogado de protección ya que representan la intensidad de la unión antígeno-anticuerpo y suponen una indicación de un *priming* inmune.

Debido a ello, se estudia la avidéz en aquellas personas que reciben la vacuna tetravalente con intervalos más amplios de los recomendados mediante avidéz multiplex ELISA (M4-AvELISA).

Los autores definieron un retraso en la dosis 2 cuando transcurrieron más de 90 días desde la primera y un retraso en la dosis 3 cuando el intervalo fue superior a 180 días. Encontraron que los retrasos en las dosis 2, 3 o en ambas no produjeron una reducción de la avidéz de los anticuerpos al estudiarla un mes más tarde de la recepción de la tercera dosis.

De hecho, los retrasos resultaron en una mayor y significativa avidéz media para los cuatro genotipos de la vacuna excepto para el tipo 6. Al mismo tiempo constataron una débil

correlación entre la avidez y los títulos de anticuerpos al mes de la tercera dosis, lo que podría sugerir que los títulos no necesariamente indican una respuesta inmune de calidad.

Concluyen que, en definitiva, que unos intervalos más amplios entre dosis resultan en mayor avidez de los anticuerpos y que, por tanto, no interfieren con la respuesta inmune.

- Los intervalos retrasados para la vacuna contra el virus del papiloma humano cuadrivalente no reducen la avidez de anticuerpos

Cobertura, políticas e implementación práctica de la vacuna contra el virus del papiloma humano en toda Europa

19/05/2020

Nguyen Huu N, Thilly N et al. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine* 2020;38:1315-1331

Descripción de las coberturas de vacunación frente al virus del papiloma humano, las políticas de vacunación y los aspectos prácticos de la implantación de la vacuna en treinta países de la Unión Europea, del área económica y de Suiza y su relación con las altas/bajas coberturas en la población objeto de la vacunación rutinaria.

Inicialmente consultaron las webs institucionales y artículos

indexados en Medline entre 2006 y 2017 y en diciembre de 2017 se llevó a cabo una encuesta transversal a los expertos de cada país para actualizar la información anterior. Se dispuso de información de treinta y un países siendo validada por expertos nacionales de 28 de ellos.

Los programas iban dirigidos a niñas de 9 a 15 años en treinta países y a chicos en once. Era gratuita en 28 de 32 países y en todos ellos las coberturas eran altas. Las tasas de vacunación se monitorizaban en 25 países, de los que fue alta (>71%) en diez, del 51 al 70% en siete, del 31 al 50% en cuatro y menos del 30% en cuatro.

En los países con altas coberturas la vacunación se llevaba a cabo fundamentalmente mediante los servicios de salud de las escuelas y también se disponía de recordatorios de vacunación. En los países con baja tasa de vacunación, ésta tendía a ser oportunista y sin uso de recordatorios.

Los autores concluyen que las coberturas se asocian con los programas estructurados de vacunación dirigidos a niñas en las fases iniciales de la adolescencia, a la gratuidad de la vacunación, al envío de mensajes recordatorios y a la administración de la vacuna en el ámbito escolar.

- [Cobertura, políticas e implementación práctica de la vacuna contra el virus del papiloma humano en toda Europa](#)

La amnesia immune

postsarampionosa

19/05/2020

Un estudio de cohortes llevado a cabo en Suiza para estudiar la susceptibilidad de padecer enfermedades infecciosas en los tres años posteriores al padecimiento del sarampión en niños con una edad media de nueve años, ha encontrado que, aunque no particularmente graves o letales, los que lo habían padecido y como consecuencia habían precisado hospitalización, tenían un riesgo incrementado de padecer infecciones inespecíficas.

Los autores concluyen que sus hallazgos apoyan la teoría de la amnesia inmune postsarampionosa y que la vacunación universal proporcionará efectos beneficiosos al margen de la prevención del propio sarampión. El estudio comprendió los años 2000 a 2015 y ha sido publicado en [*The Pediatric Infectious Disease Journal*](#).