

La gripe y el SARS-CoV-2, una tormenta perfecta

Editorial de [Science](#) firmada por dos de los grandes expertos mundiales en gripe, Edward Belongia y Michael Hosterhölml, del *Marshfield Clinic Research Institute* y del *Center for Infectious Disease Research and Policy, University of Minnesota*, respectivamente, en la que se aborda lo que podría suponer una co-circulación de los virus gripales y los del SARS-CoV-2 en el Hemisferio Norte el próximo otoño. Por su interés, se traduce íntegramente.

Navegamos por aguas desconocidas en cuanto a la temporada 2020 para los virus respiratorios, ya que por primera vez en la historia, el Hemisferio Norte se va a enfrentar a la perspectiva de enfermedad por SARS-CoV-2 junto a la epidemia de gripe estacional. Ambas causan enfermedad grave en población vulnerable seleccionada y la pregunta sería: ¿cómo nos podemos preparar para esa convergencia?

Es incierto el momento y la gravedad de la onda COVID-19 en el próximo otoño-invierno, pero las experiencias de las pandemias gripales de 1918 y 1957 apunta a la posibilidad de un resurgimiento. Además, no se sabe casi nada sobre la interacción de los virus gripales con el síndrome respiratorio agudo grave del SARS-CoV-2. ¿La coinfección incrementa el riesgo de enfermedad grave o de amplificar la excreción vírica? Hasta la fecha, se han reportado pocas coinfecciones en China en las fases precoces de la pandemia. Por otra parte, la temporada gripal en el Hemisferio Sur está apenas comenzando, pero podría proporcionar algunas pistas acerca de lo que se puede esperar en el hemisferio opuesto para finales de 2020.

Gran parte de la población permanece susceptible al SARS-CoV-2, por lo que se teme que el estrés hospitalario sea muy

importante si coincide en el tiempo el pico de circulación de ambos patógenos. Si apareciera un repunte del SARS-CoV-2 para otoño, las estrategias de mitigación que se pondrían en marcha también reducirían la circulación de otros virus respiratorios, incluidos el gripal y el respiratorio sincitial. Aunque hay importantes diferencias en la epidemiología de la COVID-19 y la de la gripe, los síntomas de ambas se solapan. Por ello, es de capital importancia disponer de las pruebas moleculares de diagnóstico frente al SARS-CoV-2 y frente a la gripe para poder realizarlas en todos los pacientes con enfermedad respiratoria aguda y, muy especialmente, en los periodos de co-circulación.

Todavía no se dispone de una vacuna frente al SARS-CoV-2, pero sí tenemos vacunas seguras y moderadamente efectivas frente a la gripe. Su utilización es ahora más importante que nunca, por lo que se alienta a los sanitarios y a los líderes comunitarios a promover la vacunación antigripal. Aunque varía según el tipo de virus y la temporada, la vacuna ofrece una protección similar frente a las hospitalizaciones por gripe confirmada y frente a la enfermedad gripal ambulatoria. Es crítico el desmontar las teorías que circulan en las redes sociales acerca de que la vacuna antigripal aumenta el riesgo de contraer COVID-19 mediante información basada en la evidencia que, adicionalmente, clarifique la importancia de la vacunación antigripal durante la pandemia.

La perspectiva de una segunda oleada precisa de la oportuna planificación que asegure que las vacunas antigripales comenzarán a distribuirse para principios de otoño y para que se habiliten estrategias alternativas a los tradicionales puestos de vacunación. El objetivo no sería otro que el de mantener la suficiente distancia física que minimice el riesgo de la transmisión del virus pandémico. Este aspecto es especialmente importante para aquellos de algo riesgo de padecer complicaciones por el padecimiento de ambas patologías. Incluso se podría valorar el uso de vacunas

antigripales de alta carga antigénica o vacunas recombinantes por su mayor protección frente a las convencionales. Respecto a la duda de cuándo vacunar de gripe a los convalecientes de COVID-19, y aunque no se dispone de estudios *ad hoc*, sería prudente retrasar la vacunación hasta la resolución de la fase aguda de la enfermedad.

A la vista de las más de 400.000 muertes en el mundo – más de 109.000 en los Estados Unidos- notificadas hasta el seis de junio y a los 12.000-61.000 fallecimientos anuales por temporada gripal en ese mismo país, surge otra pregunta: **¿habrá una tormenta perfecta de COVID-19 y de gripe durante la temporada 2020-2021? No lo sabemos, pero debemos estar preparados para los próximos meses.**

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

**¿Persiste el misterio de la
inmunidad postpadecimiento
COVID-19? Los correlatos**

séricos de protección

Recomendable [artículo](#) aparecido en STAT acerca de la respuesta inmune generada tras la infección por SARS-CoV-2, que para la mayoría de los científicos, sigue rodeada de incertidumbres.

Los expertos auguran que la infección inicial por coronavirus generará cierto nivel de inmunidad durante un tiempo indeterminado, pero no conocen que “popurrí” (*poutpurri*) de anticuerpos, células u otros marcadores séricos se generarán y si implicarán disponer de protección clínica. Es crucial conocer el correlato de protección tanto para el individuo -si está protegido frente a la reinfección- como para los investigadores, a los que les servirá para comprender si las vacunas candidatas funcionan y poder así acelerar su desarrollo. Este aparentemente sencillo dato es mucho más complicado de conocer de lo que se pueda pensar.

Los correlatos son señal de que una persona está protegida y pueden incluir la presencia y en qué nivel, de ciertos tipos de anticuerpos, células inmunes o proteínas que actúan como mensajeros en el sistema inmune. No obstante, para el desarrollo de las potenciales vacunas no es necesario comprender esos correlatos al 100%. Se puede diseñar empíricamente una vacuna y probarla en humanos, tal como se hacía décadas atrás, pero actualmente la investigación y la determinación de esos correlatos de protección corren paralelamente. En concreto, y para los coronavirus, los investigadores disponen de ventaja por el mero hecho de saber de antemano la respuesta humoral que van a inducir de acuerdo con el tipo de diseño de vacuna que han seleccionado. Según el asesor del presidente Trump, *Anthony Fauci*, una vez que un ensayo haya confirmado que una vacuna es eficaz, otras vacunas elaboradas con el mismo diseño pueden acelerar su desarrollo, pero los expertos recalcan que, aun así, es esencial someter a las vacunas a ensayos clínicos con gran número de participantes y no aprobarlas exclusivamente en base a

similares correlatos de protección. Esos ensayos son los que permiten demostrar si una vacuna reduce el riesgo de infección o evita la gravedad del padecimiento.

Para estudiar los correlatos, los científicos se encuentran revisando los sueros de los convalecientes de COVID-19 para mapear qué componentes del sistema inmune se han activado tras el contacto con el virus. En el momento actual se conoce el tipo de anticuerpos generados frente a la glicoproteína S y también se sabe que casi todos los pacientes, incluso los que padecieron una enfermedad leve, los produjeron. Se trata por lo tanto de signos positivos, ya que los anticuerpos neutralizantes, en suficiente cantidad, se espera que ofrezcan cierto grado de protección. Por otra parte, según un estudio *príncipeps* de los *Centers for Infectious Diseases and Vaccine Research* de *La Jolla Institute for Immunology* publicado en la prestigiosa revista [Cell](#), la respuesta celular también está involucrada en el reconocimiento y eliminación del virus. En este artículo se comprobó que el 100% y el 70% de los convalecientes tienen células T CD4⁺ y CD8⁺ en el suero, que no solamente iban dirigidas frente a la proteína S, sino también frente a las proteínas M y P.

Los investigadores tendrían que hacer un seguimiento de los que padecieron la enfermedad e indagar lo que ocurriría si vuelven a contactar con el virus, para confirmar si están protegidos y durante cuánto tiempo. Esta búsqueda se podría centrar en los sanitarios por su mayor riesgo de exposición, pero sin exponerlos intencionadamente. Con los animales sí se podría llevar a cabo un *challenge* en vacunados o en aquellos que padecieron la enfermedad, y de hecho, ya se han publicado [resultados](#) de protección en monos y, como era previsible, los estudios demostraron que a mayor título de anticuerpos neutralizantes -tras el padecimiento o tras la vacunación- más protegidos estaban tras el *challenge* intranasal. Si estos hallazgos se pudieran extender al humano, ya se podría comenzar a hablar de un predictor de éxito, o lo que es lo

mismo, si los investigadores comprueban el nivel de anticuerpos neutralizantes tras administrar una vacuna, ya podrían priorizar en aquellas cuyas respuestas inmunes fueran más prometedoras. La controversia surgiría cuando se plantee el *challenge* en [voluntarios vacunados](#), pero, consideraciones éticas al margen, es cierto que uno de los beneficios que proporcionaría sería establecer un correlato de protección.

Para estos correlatos, además de investigar los anticuerpos neutralizantes, también podrían centrarse las investigaciones en otros marcadores del tipo de células B y T, citoquinas e incluso de anticuerpos de unión. Un reto añadido es el de la diferente respuesta del humano a la infección. Algunos trabajos apuntan a un bajo nivel de anticuerpos en los convalecientes, pero dada la complejidad del sistema inmune, no necesariamente un título bajo implica ausencia de protección frente a la reinfección. En definitiva, todo lo expuesto no hace sino hacer más compleja la definición exacta de lo que serían los parámetros de la inmunidad protectora.

Un dato muy importante, apuntado por la Dra. Anna Durbin de la *Johns Hopkins University* es saber si las células inmunes y los anticuerpos presentes en sangre son capaces de proteger a las células del aparato respiratorio superior de la infección por el coronavirus. Podrían evitar la enfermedad grave pero no necesariamente serían capaces de evitar al completo que el virus reinfecte las células de la nariz y garganta. Es por esa dificultad de impedir la infección respiratoria de vías altas por lo que los científicos anticipan que las potenciales vacunas puede que no proporcionen protección completa - inmunidad esterilizante-, pero si reducirán el riesgo de padecer un cuadro clínico crítico. La misma doctora dice no estar convencida de que vayamos a disponer de un único y absoluto correlato de protección.

Al igual que ocurre con los cuatro coronavirus humanos estacionales, es previsible que la inmunidad al SARS-CoV-2, por padecimiento o por vacunación, se vaya desvaneciendo en

unos pocos años. Si la infección por este virus se comporta de manera similar, la población se irá volviendo susceptible al virus. Pero si llegamos a conocer los distintos correlatos de protección, sería posible disponer de pistas sobre la duración de la inmunidad y, por tanto, cuándo vuelve a ser vulnerable y también, si precisarían otra dosis de vacuna.

El inmunólogo de la Universidad de Utah, Scott Hale, además de estar de acuerdo en la búsqueda de las respuestas inmunes protectoras, opina que **tenemos que estar seguros de que existe alguna forma de inmunidad a largo plazo para conocer el desenlace en el caso de una reexposición al patógeno en uno, cinco o diez años.**

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

¿Podrá empeorar el SARS-CoV-2 la situación actual del sarampión?

A propósito de la suspensión de las actividades de vacunación frente al sarampión en más de veinte países como consecuencia

de la pandemia por SARS-CoV-2, se publica en la revista *Nature* un preocupante [Special Report](#).

El sarampión ha causado en la República Democrática del Congo desde octubre de 2018 348.000 casos y la muerte de más de 6.500 niños, lo que los expertos de la OMS han calificado como la mayor epidemia de esa enfermedad jamás documentada en un único país desde que en 1963 apareciera una vacuna. Estas cifras solo reflejan las de las personas que acuden a los centros sanitarios y las acaecidas inmediatamente después del padecimiento, no las que ocurren en los cinco años siguientes.

En el resto del mundo, en 2018, también se produjo un gran repunte de casos con unas estimaciones de diez millones de contagiados y 140.000 fallecimientos, lo que supuso un incremento del 58% desde 2016. Las causas de este resurgimiento son diferentes según la renta del país: en los ricos, el origen reside en las reticencias a la vacunación, mientras que en los pobres es la precariedad e infrafinanciación de los sistemas de salud. La situación puede empeorar, ya que desde el 14 de abril 24 países han interrumpido las campañas masivas de vacunación antisarampionosa.

Un asesino ignorado

El sarampión es un “gran asesino”, especialmente cuando se combina con la malnutrición y con el déficit de vitamina A. En países de bajo producto interior bruto tiene una letalidad del 3%-6% que en ocasiones puede llegar hasta el 30%. Además, tras el padecimiento puede causar una “amnesia inmune” que hace a los convalecientes más vulnerables a otras infecciones. Su número reproductivo básico de 12-18 lo hace ser la enfermedad vírica más transmisible – el Ro del virus Ébola es de 1.5-2.5 y el del SARS-CoV-2 de 2-3. La mejor manera de evitarlo es recibiendo un par de dosis de vacuna, pero en los países pobres se consideran muy afortunados los que pueden recibir una sola dosis. En la República Democrática del Congo solo el

57% de los niños habían recibido una dosis de vacuna en 2018.

Como mencionábamos, las causas de los brotes son variadas y en ocasiones son distintas según el país. En Ucrania, las coberturas comenzaron a descender desde que en 2008 un niño murió tras recibir la vacuna de sarampión, a pesar de demostrarse la ausencia de una relación causal. Las coberturas cayeron de un 95% a un 31% en 2016 y las consecuencias se observaron un año más tarde: 115.000 casos en 2017. En Madagascar el origen fue el desabastecimiento de vacuna en 2018 que se saldó con 240.000 casos y 1.000 fallecimientos.

En la República Democrática del Congo las causas fueron múltiples: la alta tasa de nacimientos -más de 3.5 millones anuales-, dificultades logísticas -la vacuna tiene que transportarse desde la capital a remotos poblados-, sangrientas guerras fratricidas en algunas zonas del país, mantenimiento de la cadena de frío en una nación tropical, entrenamiento de los sanitarios para reconstituir y administrar la vacuna, horario de apertura de los puestos de vacunación y abono del salario de los sanitarios en un país marcado por la corrupción. A esas dificultades se uniría la lucha frente a otras enfermedades que asolan el país, Ebola, cólera y fiebre amarilla y su precaria situación económica. El coste de una dosis de vacuna está alrededor de 1.80 dólares americanos y los fondos de los donantes internacionales no siempre llegan en cantidad y en tiempo.

La esperanza de la erradicación

El sarampión, al contrario que la fiebre amarilla o la causada por el virus Ébola es una enfermedad erradicable al no tener hospedador animal y disponer de una vacuna barata, segura y efectiva. Un gran inconveniente de la vacuna es la termoestabilidad, pero a ese respecto podría haber novedades en un futuro no muy lejano. Dos equipos, de los Centers for Disease Control norteamericanos y de la compañía australiana Vaxxas, están ensayando un novedoso sistema de administración

de la vacuna mediante parches cutáneos compuestos de cientos de microagujas que portan una pequeña cantidad de virus vivos liofilizados en frío. El dispositivo aguanta bien el calor, ocupa poco espacio y no precisa reconstitución, pero, desgraciadamente, el proyecto ha languidecido por falta de fondos.

Algo que podría contribuir a cambiar el panorama sería fijar una fecha de erradicación del sarampión por parte del *Scientific Advisory Group of Experts* (SAGE) de la OMS. Ello implicaría la puesta en marcha de actividades para aumentar las tasas de cobertura con dos dosis de vacuna hasta niveles no observados con anterioridad. La República Democrática del Congo es uno de los veinte países que todavía no incluye esa dosis *booster* en sus campañas de vacunación.

La crisis del coronavirus

La actual pandemia ha asestado otro duro golpe a los esfuerzos de control del sarampión. El pasado mes de marzo el SAGE recomendó a todos los países suspender todas las actividades preventivas de vacunaciones masivas, incluidas las de sarampión. Desde ese momento han sido 37 los que ya las han suspendido, lo que significa que 117 millones de niños se han quedado sin recibir vacunas, aunque la República Democrática del Congo todavía mantiene la respuesta al brote de sarampión con el objetivo de evitar una “peligrosa brecha inmunitaria”.

La epidemióloga responsable para la región africana de la OMS comentó: **la epidemia de sarampión amainará, pero será una victoria temporal ya que el virus repuntará.**

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información

Acotando las expectativas de una futura vacuna frente al SARS-CoV-2

Recomendable reflexión aparecida en [Clinical Infectious Diseases](#), firmada por S. Gravenstein y por D. Canaday, en el que se plantean el tipo de protección que, realísticamente, podemos esperar alcanzar con las vacunas frente al SARS-CoV-2 y cuándo.

Por la similitud con otras infecciones respiratorias se pueden extraer algunas expectativas. La gripe estacional también causa infecciones en esa localización y, además, se trata de un virus ARN. La vacuna antigripal inactivada estacional proporciona una protección modesta con una efectividad entre el 10% y el 60% incluso en aquellas temporadas en las que hay concordancia vacuna-virus circulante. La vacuna antineumocócica tiene una eficacia frente a la neumonía neumocócica entre el 45% y el 65%, y las vacunas en desarrollo frente al virus respiratorio sincitial tienen que demostrar, por ahora, que su protección es algo más que modesta.

Por tanto, deberíamos esperar, en el mejor de los casos, en una eficacia protectora de la potencial vacuna frente al virus pandémico comprendida entre el 60% y el 70%, que sería inferior en aquellas personas con una respuesta vacunal

disminuida que, por cierto, son las de mayor riesgo. Un dato importante que no se tiene en cuenta es que la población mundial parte de un estado inmune *naïve* frente al SARS- CoV-2, lo que quiere decir que las potenciales vacunas van a operar en un medio sin ninguna inmunidad previa y por tanto, con respuestas no sujetas a ningún tipo de primovacunación. Además, esta situación podría complicarse en el caso de las personas añosas en las que están sustancialmente disminuidas las células B y T *naïve*.

Tanto de las vacunas antigripales como de las antineumocócicas esperamos un beneficio clínico sustancial, pero en el contexto de la COVID-19, ¿qué podemos esperar de una vacuna que en los mayores y en los de riesgo va a tener un porcentaje de fallos del 40% o más?, ¿ayudará al menos a mitigar la enfermedad y a evitar la hospitalización, la ventilación mecánica o incluso la transmisión en los infectados? Si se utiliza la vacuna antigripal como modelo, los que desarrollan la enfermedad a pesar de la vacunación tienen una morbilidad reducida y, en ese sentido, lo que se sabe es que los anticuerpos ayudan a evitar la infección, pero la inmunidad mediada por células es esencial para la recuperación. Los datos proporcionados por múltiples estudios sugieren que la movilización de la inmunidad celular, especialmente la que incluye las células CD4+T y CD8+T, es la que reduce la gravedad de la gripe en los mayores que aun estando vacunados se infectan. De ahí, que una vacuna óptima protegería tanto de la infección como de la gravedad en el caso de que los anticuerpos no la hubieran evitado.

Aplicado lo anterior a la plataforma vacunal del *Oxford Vaccine Group* y a la de *Moderna, Inc.*, se puede pensar que la primera puede inducir respuestas CD4+T y CD8+T y que ha demostrado respuestas humorales en la fase I en un ensayo con vacuna frente a *M. tuberculosis*, mientras que la segunda ha generado respuestas de anticuerpos en fase I en humanos. No obstante, en un ensayo clínico fase I de esta última vacuna

frente a dos virus gripales con una vacuna que utilizó una plataforma similar, se constató respuesta humoral pero no de células T.

Podemos, por consiguiente, esperar que todas las vacunas en desarrollo frente al SARS-CoV-2 tendrán una incompleta efectividad, y que se necesitará establecer si en aquellos vacunados en los que es inefectivo el reclutamiento de la inmunidad celular no es muy marcada la mitigación de la enfermedad.

Por las propias consecuencias de la pandemia, la vertiginosa velocidad en el desarrollo de una vacuna ha provocado que se haya obviado un trabajo inmunológico previo que es fundamental y necesario para una comprensión total del componente crítico de la inmunidad. Ya que iniciamos la singladura en pos de una vacuna sin una significativa inmunidad basal, será un proceso repetitivo la búsqueda de la generación de una robusta respuesta humoral y celular, y a ese respecto, una vacuna atenuada frente a patógenos que se adquieren por la vía respiratoria sería, por similitud a la triple vírica y a la varicela, la más efectiva. Lógicamente, ninguna de las vacunas prototipo emplea esa plataforma por el simple hecho de no conocer al virus lo suficientemente bien como para ir hacia adelante con el proyecto.

Lo ideal sería trabajar en paralelo, probando vacunas candidatas a la par que se avance en un sólido conocimiento de la ciencia básica para poder optimizar nuestra respuesta a un problema global, mientras que construimos la infraestructura que nos sirva para la próxima crisis pandémica.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información

La importancia de las futuras vacunas frente al SARS-CoV-2 en los niños

Muy interesante artículo escrito por profesores de pediatría y de salud pública de la *Emory University School of Medicine* de Atlanta, Georgia, y publicado en la edición *on line* de la revista [Clinical Infectious Diseases](#) en el que se plantea la importancia de progresar en las vacunas del SARS-CoV-2 en niños, debido al sustancial beneficio que podría generar en ellos mismos y en la comunidad mediante la inmunidad de rebaño.

Dado que los niños son asintomáticos con mayor frecuencia y tienen síntomas más leves respecto del adulto, parece que las estimaciones de la carga de enfermedad probablemente están infrarrepresentadas. Aunque el papel de los niños en la cadena de transmisión también sigue sin estar plenamente definido, es cierto que a la vista de la experiencia con otros virus respiratorios, probablemente desempeñen un importante papel en la diseminación comunitaria del virus SARS-CoV-2.

Debido a que en ningún foro se ha considerado la vacunación infantil frente al SARS-CoV-2 -lo que los autores piensan que se trata de una estrategia corta de miras al no tener en cuenta la importancia de los niños en la enfermedad del

adulto-, el artículo aborda consideraciones relativas a los ensayos clínicos, a las barreras potenciales para implantar una vacunación infantil masiva y a los argumentos favorables para que los niños supongan una población diana ideal para la vacunación.

Carga de enfermedad en niños

Como se ha expuesto, los niños con COVID-19 son, en general, asintomáticos o con síntomas leves-moderados, aunque recientemente se está comunicando un incremento a escala mundial de un cuadro denominado “síndrome inflamatorio multisistémico grave” en el contexto de una infección pasada o reciente. Ello conduce a que sea menos probable que los niños consulten con el sistema sanitario y, por consiguiente, no se les realicen pruebas diagnósticas. Se puede concluir que hasta no disponer de amplios estudios poblacionales seguirá sin conocerse la verdadera carga de enfermedad por SARS-CoV-2.

A la vista de la intención de reanudar próximamente las clases, se precisa conocer con urgencia de datos de seroprevalencia para poder comprender el papel de los niños en la cadena de transmisión.

Papel de los niños en la transmisión y en la protección comunitaria

Los estudios epidemiológicos de otros coronavirus humanos comunitarios (HCoV -KHU1, NL63, 229E y OC43), del SARS y del MERS, pueden informar del comportamiento de la pandemia por SARS-CoV-2 en niños. Al igual que en la actual pandemia, durante el brote del SARS y del MERS los niños enfermaron en menor número y con menor mortalidad. Por otra parte, el estudio *BIG-LoVE*, que analiza semanalmente los virus circulantes en Utah, ha encontrado que los pequeños tienen el mayor número de episodios víricos positivos y los que durante más tiempo excretan virus. Los niños también han mostrado tener mayores tasas de detección de HCoV, generalmente

asintomáticas, comparados con los adultos y, además, en hogares con niños existe una mayor probabilidad de detectarlos.

Existirá, probablemente, un beneficio directo vacunando a niños y un sustancial beneficio indirecto tal como se observa con las vacunas frente a otros patógenos respiratorios y digestivos.

Consideraciones acerca de los ensayos clínicos con una vacuna frente al SARS-CoV-2 en niños

Los autores son partidarios de planificar desde ahora los ensayos clínicos y comenzarlos tan pronto como se disponga de datos preliminares sobre la seguridad en adultos en fase II. Se debe conocer la dosis, y en su caso, el número y la carga antigénica, ya que puede diferir respecto de la de los adultos. Los resultados de los ensayos dirán no solo si quedan protegidos, sino además, si protege de la infección y de la excreción vírica. La fase III se planificará para conocer la seguridad en amplias cohortes de niños y quizás debería ser multicéntrico para conocer el comportamiento de la vacuna en poblaciones étnicamente diversas. Para facilitar la aprobación por la FDA se podría plantear un *end-point* primario de inmunogenicidad más que uno de eficacia ya que es más que probable que ningún ensayo pediátrico tenga la suficiente potencia para demostrar protección frente a la COVID-19 sintomática y frente a hospitalizaciones. Un *end-point* secundario crítico bien podría ser si los niños vacunados quedan protegidos frente a la excreción vírica y, por tanto, de la transmisión a la comunidad.

Retos en la implantación de la vacuna y la importancia de la vacunación pediátrica

En la inmediata postcomercialización es probable que sea limitado el número de dosis de vacuna. Al plantearse qué grupo sería prioritario, y contra todo razonamiento, quizás lo más

sabio podría ser centrar los esfuerzos iniciales no en los adultos de alto riesgo sino en sus contactos próximos inmunocompetentes, incluidos los niños. Se utilizaría una dosis estándar, tendrían una mejor respuesta inmune y, en el caso de los niños, podría inducir una protección comunitaria.

Aspectos potenciales que precisan abordarse en la implantación de una vacunación infantil

Previo a la implantación se debería abordar algún aspecto fundamental como el conocer la verdadera seroprevalencia de la COVID-19 en niños, estratificados por grupos de edad, residentes en comunidades muy castigadas por el virus.

A pesar de todas las potenciales barreras expuestas, los autores creen que la vacunación universal de los niños es factible y probablemente resultará exitosa. Ya existen programas rutinarios de vigilancia de la salud infantil (*“medical home”*) y programas sistemáticos gratuitos de vacunación. Además, las consultas pediátricas, a diferencia de las de los adultos, disponen de la infraestructura necesaria para almacenar y administrar vacunas. Concluyen el artículo con la siguiente aseveración: **“si los ensayos demuestran que las vacunas son seguras e inmunógenas, deberían integrarse en los programas infantiles de vacunación”**.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

¿Podrá eliminar la COVID-19 el movimiento antivacunas?

A la vista de las dramáticas cifras de morbimortalidad que ha generado y sigue generando la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, no sería de extrañar que toda la población quisiera vacunarse frente al mismo en caso de que estuviera disponible una vacuna efectiva y segura. Lamentablemente, este no parece ser el escenario pronosticado a la vista de los resultados de algunas encuestas llevadas a cabo en la ciudad de Nueva York en el momento álgido pandémico, de las que se hace eco un artículo de opinión de la periodista Katrina Megget en [*The British Medical Journal*](#). Lo sorprendente de las tres encuestas realizadas hasta la fecha, es que el número de los que rechazarían la vacunación permanece prácticamente inalterable, entre el 12% y el 19%. Los autores atribuyen esta alta negatividad a un movimiento pequeño que se opone a las vacunaciones, pero que es increíblemente audible.

Ya la Organización Mundial de la Salud en 2019, a la vista de los brotes de sarampión a escala mundial en ese año y precedentes, consideró la reticencia vacunal como una de las diez amenazas para la salud global. En un mundo COVID-19, el miedo y la confusión no han hecho más que exacerbar la situación, debido en gran parte a la amplia circulación de desinformación y de teorías conspirativas: que Bill Gates utiliza las vacunas en desarrollo para incluir un microchip en la población o que uno de los primeros voluntarios inoculados con la vacuna del *Oxford Vaccine Group* falleció a causa de complicaciones derivadas de la vacuna, son solo algunas de las falsedades más difundidas estos últimos días.

A pesar de ser relativamente pequeño, el movimiento antivacunas utiliza activamente los medios sociales para amplificar sus mensajes dirigiéndolos a personas a las que las vacunas les generan cierta inseguridad, particularmente a los

grupos de padres. De hecho, un estudio que incluyó más de 500 anuncios de *Facebook* entre diciembre 2018 y febrero de 2019, encontró 145 que expresaban un sentimiento antivacunación, alcanzando una audiencia estimada de entre 5.000 y 50.000 personas. Aunque *Facebook* ya rechaza y ha eliminado los posts de peligrosa desinformación acerca de la COVID-19 y de su potencial vacuna, la OMS por boca de la Directora del Departamento de Vacunación, Katherine O'Brien, percibe un sentimiento antivacuna COVID-19 en las redes sociales: **"todavía no disponemos de una vacuna y ya se oyen voces contrarias"**.

Echar leña al fuego

El profesor de salud pública en la *Harvard TH Chan School of Public Health*, Barry Bloom, ha comentado que la COVID-19 se extinguirá antes que los movimientos antivacunas. Antes que achantarse, la pandemia los ha vigorizado. Lo ejemplifica con los cientos de personas que en *Wisconsin* (Estados Unidos) se manifestaban días atrás en contra del confinamiento portando pancartas contrarias a la vacunación y de la cobertura que algunas televisiones –*Fox News*– están prestando al movimiento.

Desde que comenzara la pandemia ha habido una afluencia de visiones extremistas provenientes, especialmente, de los que sospechan que existe un control gubernamental sobre todo lo demás. Con la reticencia en su punto más álgido, junto a la mala situación económica, el escepticismo a las medidas del gobierno y la irritación por el confinamiento, aparecen las oportunidades para que los antivacunas se dirijan a los más influenciables y vulnerables.

Un punto muy sensible es el de la rapidez en disponer de una vacuna pandémica: **la comunidad antivacunas se agarrará a cualquier cosa que no haya ido bien y la utilizarán para generar temores**. A ese respecto, Heidi Larson, directora del *Vaccine Confidence Project* de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* ha dicho que una de las preocupaciones más

importantes es que las nuevas vacunas frente al SARS-CoV-2 se desarrollen muy deprisa y que no sean lo suficientemente seguras. Las prisas se utilizarán como argumentos y evidencias de una pérdida de derechos civiles. El movimiento antivacunas no dudará en apuntar a la corrupción política y a las grandes firmas farmacéuticas si, en el caso de disponer de una vacuna, fueran los adinerados los primeros en recibirla.

Oportunidades

A pesar de lo anterior, algunos apuntan a una mayor simpatía y acercamiento de algunos grupos hacia la salud pública y a un mayor apoyo a sus esfuerzos. Informes aparecidos en los medios anglosajones citan a antivacunas que han expresado su indecisión respecto a sus creencias mostrándose más inclinados a ser vacunados. Como reflejo de lo anteriormente expuesto, una encuesta continuada sobre el coronavirus ha mostrado que a mediados de marzo el 7% de los británicos no se vacunaría si existiese una vacuna frente a la COVID-19, para descender a un 5% a principios de abril.

La pandemia puede representar por lo tanto, una oportunidad para reforzar el apoyo a los programas de vacunación. La población está comprobando el impacto que tienen las graves enfermedades en la disrupción social, en las relaciones, en los trabajos y en sus vidas: **“la pandemia es un recordatorio del éxito de las vacunas”**.

Para aprovechar la oportunidad que brinda la pandemia, el diálogo debe comenzar ahora mismo; no se puede esperar un año y medio hasta disponer de una vacuna. Barry Bloom apuesta por una amplia campaña de promoción liderada por respetadas personas, junto al cribado de las redes sociales para eliminar la desinformación. La pandemia va a mostrar nuestra vulnerabilidad cuando toque hablar de vacunas y de reticencias vacunales. Esto va de proteger a la comunidad y no podemos arruinar esta oportunidad.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

La ‘soberanía vacunal’ y las cinco vacunas seleccionadas en el Proyecto Warp Speed

La “soberanía vacunal” y el resto de naciones

La soberanía es el poder de decidir quién vivirá y quien no, y tanto el presidente de los Estados Unidos como el primer ministro del Reino Unido vienen invocando con frecuencia creciente a la soberanía en sus discursos sobre economía y política exterior.

Según el autor de un comentario publicado en [Stat](#), Kayum Ahmed, estas invocaciones al poder de la soberanía reflejan una forma de la excepcionalidad de los americanos y británicos de la que se ha hecho eco la Universidad de Oxford a la vista del acuerdo de exclusividad firmado con la farmacéutica AstraZeneca al objeto de fabricar una vacuna potencial frente a COVID-19 desarrollada por aquella universidad. Dicho acuerdo prioriza el acceso a la vacuna de los ciudadanos de ambos países tras las sustanciosas inversiones realizadas por los dos gobiernos, y mientras que han surgido preguntas sobre porqué dos de los países más ricos deben recibir prioritariamente la vacuna, se ha prestado poca atención al

papel de la universidad en reforzar esa “soberanía vacunal”. Esa forma de soberanía simboliza que la vacuna es un instrumento de poder desarrollado para ejercer un control sobre la vida y la muerte.

La Universidad de Oxford figura en el número uno del ranking mundial y su comportamiento y acciones invariablemente modularán la investigación en vacunas y, por su parte, podrá argüir que en última instancia es una institución británica y que por tanto es comprensible que sea el Reino Unido el primero que se beneficie de sus investigaciones. Pero la extensión del acuerdo a los Estados Unidos sugiere que más que el interés nacional, ha sido el mejor postor lo que ha determinado el acceso a la vacuna.

De la colaboración de la universidad con las farmacéuticas surge también la cuestión relativa al potencial precio de una vacuna que se ha desarrollado con fondos públicos. AstraZeneca ha expresado su compromiso de distribuir la vacuna al coste mientras dure la fase pandémica, aunque no ha dado detalles sobre cuánto durará o sobre cuál sería el coste real. Mientras que se puede pensar que actúa altruísticamente, el precio de sus acciones ha aumentado a cifras récord tras el anuncio de su acuerdo con Oxford: los beneficios ya han comenzado a aparecer.

De ahí que el grito “*people’s vaccine*” firmado por varios líderes mundiales sirve como una forma de contrapoder a la “soberanía vacunal”, encabezada en este caso por el acuerdo Oxford y AstraZeneca. Una vacuna para toda la población lo que busca es asegurar que se comparte a escala mundial el conocimiento sobre la COVID-19, establecer una fabricación rápida y equitativa, y distribuir los tests, las pruebas diagnósticas, los tratamientos y las vacunas a todos los países, financiados por las naciones más ricas de la tierra.

En un momento en el que la universidad -como epicentro de la producción del conocimiento- debería estar jugado el papel de

líder en la idea de una vacuna para toda la población, la de Oxford, por el contrario, está contribuyendo a una cultura de “soberanía vacunal” en la que los países ricos dictan quien vivirá y quien no.

Las vacunas seleccionadas en el programa *Warp Speed*

Según [The New York Times](#), con fecha tres de junio la Administración Trump ha seleccionado cinco compañías como las candidatas a producir una vacuna frente al coronavirus, paso crítico para que a finales de año se pueda vacunar a los estadounidenses.

Según el asesor presidencial, el Dr. Fauci, el anuncio de la decisión se hará público en las próximas semanas. Las cinco seleccionadas son *Moderna*, la de la Universidad de Oxford y *AstraZeneca*, *Johnson and Johnson*, *Merck* y *Pfizer*. Curiosamente, no figura en esa lista la vacuna de *Novavax*, que ha recibido una inyección económica de sesenta millones de dólares por parte del Departamento de Defensa para que proporcione diez millones de dosis para fin de 2020 y 388 millones del CEPI.

Moderna, *Johnson and Johnson* y *Oxford-AstraZeneca* ya han recibido 2.200 millones de dólares en fondos federales como apoyo al desarrollo de sus vacunas y al haber sido seleccionadas, junto a las otras dos farmacéuticas, les va a facilitar el acceso a fondos adicionales. Esta financiación les permitirá, entre otras, mantener el soporte logístico para la construcción de plantas aun sin conocer si la/s vacuna/s será/n exitosa/s.

Las vacunas de *Moderna* y la de *Oxford-AstraZeneca* ya se encuentran en la fase II de ensayos clínicos y todo está previsto para que inicien la fase III para el próximo mes. La más retrasada es la de *Johnson and Johnson* que comenzará la fase I en septiembre. Los planes de la Administración Trump pasan por vacunar en fase III, con cada una de las candidatas,

a 30.000 voluntarios para al final haberlas ensayado en 150.000 personas.

A pesar de los prometedores resultados iniciales y del interés de la Administración, todavía quedan importantes obstáculos. De hecho, varios científicos consideran que son muy optimistas, sino irreales, las previsiones para disponer de una vacuna antes de que finalice el año. No obstante, el Dr. Faucy, que se mostró muy cauto en semanas anteriores, ahora parece más optimista. Su principal preocupación, ahora, es conocer cuánto durará la protección de la vacuna.

Hasta la fecha no se han hecho públicos los contratos firmados entre las partes aunque según fuentes de la Cámara de Representantes, incluyen aspectos relacionados con la propiedad intelectual, el número de dosis de vacuna a producir y su precio. Todos estos fondos a la industria proceden del paquete de tres billones de dólares que se consignaron para paliar los daños causados por el coronavirus.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

¿Se está debilitando el virus? ¿Habrá una vacuna para

finales de año?

Interesante reflexión aparecida en [Medscape Infectious Diseases](#) acerca de la hipótesis que apuntaría a un “debilitamiento” del virus SARS-CoV-2 propuesta por el director de la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital San Martino de Génova, Matteo Bassetti, que ha encontrado varios apoyos entre sus colegas.

A diferencia de lo que observaron en los meses de marzo y abril, cuando los pacientes llegaban a urgencias en muy mal estado, con síndrome de distress respiratorio agudo, fallo multiorgánico y fallecimiento en dos o tres días, el cuadro clínico de los que consultan desde hace cuatro o cinco semanas es totalmente distinto, incluso en pacientes ancianos. Manifiesta, además, que en breve presentará pruebas que corroborarían sus sospechas y ha citado estudios en marcha en Milán y Brescia que muestran que los pacientes tienen menor carga vírica.

En clara oposición se manifiestan los oficiales de salud pública de su país y la Organización Mundial de la Salud (OMS), aludiendo que no hay ninguna evidencia que avale esa hipótesis. Es más, urgen a los sanitarios y la población a continuar considerando al virus como extremadamente grave.

Ahondando en lo anterior y en la diaria rueda de prensa de la OMS, la [Dra Maria Van Kerkhove](#), líder del equipo técnico de la COVID-19, ha indicado que los análisis genómicos realizados hasta ahora no han identificado ningún cambio en el virus que sugiera un aumento de la transmisibilidad o de la gravedad. Remarcó que la complacencia o la fatiga de la población tras las medidas de distanciamiento físico podrían contribuir a un aumento de la transmisión.

Por lo tanto, la pregunta que surge es: ¿puede debilitarse un virus?

Marc Cameron, profesor asociado de la *Case Western Reserve University School of Medicine*, apunta a una de las “reglas de oro” de la virología. Los virus que circulan en la comunidad, para subsistir, cambian y mutan. **Un virus lo suficientemente letal que mate a todos sus hospedadores morirá cuando muera el último humano, mientras que uno atenuado puede seguir viajando de persona a persona.** El virus está interesado en su propia supervivencia y el SARS-CoV-2 ya ha encontrado su equilibrio perfecto. No obstante, hacen falta generaciones para que ocurran los suficientes cambios genéticos para que un virus se atenúe, lo que también es válido para el virus pandémico, y hasta ahora, el SARS-CoV-2 se está comportando como sus parientes, cambia lenta y sutilmente con el tiempo.

Ello no quiere decir que el virus no esté cambiando. Cuando unos investigadores de la *State University* de Arizona analizaron muestras de coronavirus recogidas de las fosas nasales, encontraron en una de ellas diferencias génicas mayores respecto a las otras. Sin embargo, desconocemos si esta variación específica va a resultar en una sintomatología más o menos grave. Con tantos infectados, una mutación en una única cepa es poco probable que cambie el curso del brote. La ausencia de importantes mutaciones que modifiquen la gravedad del cuadro clínico, no siempre son malas noticias; a diferencia del virus gripal, la estabilidad vírica es una aliada para el desarrollo de una vacuna.

El Dr Bassetti recalca que en ningún caso ha querido decir que el virus haya desaparecido, únicamente que se comporta de una manera distinta, por una combinación de factores: cambios biológicos del virus, éxito del confinamiento, distancia física, uso de mascarillas y del uso de tests y de cuidados médicos precoces. Como respuesta a las críticas de la OMS ha comentado: *“esa Institución no atiende a enfermos y en nuestro hospital hemos atendido a más de 500 pacientes desde que comenzó la pandemia, y hemos comprobado una dramática reducción en la gravedad de la enfermedad”*.

¿Habrá vacunas para finales de año?

En otra noticia aparecida en [Medscape Infectious Diseases](#), un investigador especializado en vacunas del ejército de los Estados Unidos se ha planteado si era razonable pensar que a finales de este año podamos disponer de algunas vacunas frente al coronavirus. A ese respecto, el Secretario de Defensa prometió a mediados de mayo que el ejército y el gobierno del país, en colaboración con el sector privado, producirían una vacuna en cantidad suficiente como para vacunar a todos los americanos y a sus socios. Por otra parte, el director del *Military Infectious Disease Research Program* comentó en una sesión informativa del Pentágono que es razonable esperar que haya una vacuna antes de que acabe el año para administrar a población seleccionada.

Los investigadores del ejército trabajan conjuntamente con las compañías farmacéuticas *AstraZeneca PLC*, *Johnson and Johnson*, *Moderna Inc.* y *Sanofi* para desarrollar vacunas que podrían ensayarse en humanos a finales de verano.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

Una vacuna de ARN replicante

y sus resultados en monos

En la revista [bioRxiv](https://doi.org/10.1101/2020.05.15.201031) se ha publicado un estudio sobre una posible vacuna frente al SARS-CoV-2 firmado por investigadores de la *Universidad de Washington* en Seattle y del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. En él se exponen los resultados obtenidos en ratones y en monos de cola de cerdo con una vacuna compuesta de ARN autorreplicante (RepARN) que incluye la información génica que codifica la glicoproteína S de la cubierta y, previo a su exposición, hacen una pequeña reseña sobre el papel de esa proteína y de los mecanismos de producción de RepARN, así como las ventajas que podrían aportar desde la perspectiva de la protección clínica.

La experiencia con el SARS y con el MERS sugieren que la protección frente a ambos virus puede estar mediada por los anticuerpos anti-S. Por otra parte, a una vacuna segura y efectiva se le pediría, al menos, que indujera respuestas Th1 con anticuerpos neutralizantes y sin producir fenómenos de inmunopatología. Lo no deseable sería la producción de respuestas Th2 que se asocian con graves patologías pulmonares tras *challenge* vírico.

Las vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARN) tienen, entre otras ventajas, la facilidad de producción ya que al ser sintéticas no dependen del cultivo del patógeno -como en el caso de las vacunas atenuadas o inactivadas- o de la fabricación a gran escala de proteínas recombinantes. Además, respecto a las vacunas de vectores víricos, no existirían interferencias con la inmunidad preexistente que pudiera disminuir la inmunogenicidad de la vacuna.

Las vacunas de ARN pueden ser de ARN mensajero o de ARN autorreplicante (RepARN). Estas últimas se caracterizan por los siguientes aspectos:

– Derivan de un alfavirus (virus RNA no segmentado) que tiene dos *open reading frames* (ORF): uno que codifica la RNA polimerasa y otro que codifica proteínas estructurales. La ORF que codifica las proteínas estructurales se reemplaza por el antígeno inmunizante (S), mientras que la replicasa vírica permanece como parte integral de la vacuna y provoca la amplificación intracelular del RNA postinmunización.

– Son autorreplicantes, ya que disponen de la maquinaria (ARN polimerasa) para replicar ARN pero no para producir nuevos virus.

– Producen múltiple descendencia mediante transcripción de sí mismo y por ende, en esa transcripción se produce abundante cantidad de proteína inmunizante. Es por ello que con una dosis de vacuna podría ser suficiente. Al ir vehiculizado en un alfavirus remeda una infección por éste, con lo que se activan los receptores *Toll-like* para producir interferón, factores proinflamatorios y quimiotaxis de las células presentadoras de antígeno. Es como si fuera un adyuvante en sí mismo.

– Suelen administrarse con una cobertura lipídica (*Lipid In Organic Nanoparticle*, LION) que favorece el paso del antígeno a la célula presentadora de antígeno, potencia la inmunogenicidad y hace estable la vacuna a temperatura ambiente durante una semana.

– Al precisar menor concentración de antígeno y poder administrarse en esquema de una dosis se reduciría el tiempo para la fabricación a gran escala.

Por su parte, las vacunas mARN, al degradarse con gran rapidez una vez inyectadas, precisan de más de una dosis para alcanzar una óptima respuesta y, adicionalmente, son muy inestables a temperatura ambiente.

En cuanto a los ensayos clínicos, una vez que se comprobó su inmunogenicidad en ratones, pasaron a administrar por vía

intramuscular la vacuna en macacos de cola de cerdo:

- Tres recibieron en esquema de una dosis de 250 µg y dos en esquema de dos dosis de 50 µg separadas por cuatro semanas. Se realizó serología y se monitorizó la seguridad en los días 10, 14, 28 y 42 *postpriming*.
- Los que recibieron una dosis seroconvirtieron en el día 10 y los anticuerpos ELISA IgG anti-S aumentaron hasta el día 42. Los de dos dosis también seroconvirtieron tras una dosis, pero a títulos inferiores; aunque catorce días tras el *booster* presentaron concentraciones similares de anticuerpos ELISA respecto de los que recibieron una dosis de 250 µg.
- A los 42 días, la media de los títulos de anticuerpos neutralizantes fue de 1:176 y de 1:211 para los de una y dos dosis, respectivamente.
- Un dato de suma importancia fue que los cinco animales tuvieron títulos neutralizantes en el mismo rango que los del suero de siete humanos convalecientes de COVID-19, sin diferencias significativas en la media de títulos neutralizantes entre todos los macacos vacunados y los humanos convalecientes.

Los autores concluyen que, aunque no llegaron a hacer *challenge* vírico en los macacos, sus resultados demuestran el potencial de la vacuna ensayada, que pasará a las fases de ensayos clínicos con el nombre HDT-301.

En última instancia, una única dosis de una vacuna fácil y rápida de producir, capaz de inducir una robusta respuesta inmune en jóvenes y personas mayores, podría proporcionar una contención inmediata y efectiva de la pandemia. Muy importante: la vacuna en cuestión ha generado en ratones respuestas Th1 con producción de anticuerpos y respuestas de células T, lo que se asocia en humanos infectados por SARS-CoV-2 con una enfermedad clínicamente moderada y con una rápida recuperación.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

Una entrevista con el Dr. Anthony Fauci

En [*STAT Morning Rounds*](#), la periodista especializada en asuntos médicos, Helen Branswell, entrevista al asesor del presidente de los Estados Unidos en materia de enfermedades infecciosas y actual director del *National Institute for Allergy and Infectious Diseases*, Anthony Fauci.

El Dr. Fauci es una de las caras norteamericanas más visibles en la respuesta a la pandemia y antes de la entrevista, ya reconoce que el mundo dispondrá de datos limitados de las nuevas vacunas una vez se encuentren comercializadas y, por ello, reflexiona acerca de la necesidad imperiosa de salvar vidas, por una parte, con la posibilidad de que se generen algunos efectos adversos, por otra.

Por su interés, por las cualidades del científico y por su papel de principal asesor de la Casa Blanca para la COVID-19, se reproduce la entrevista:

Pregunta (P). A la vista del rápido desconfinamiento, se está observando a multitudes apelotonadas en playas, incluso sin mascarillas faciales. ¿Le preocupa que aparezca un efecto *boomerang* en las próximas semanas?

Respuesta (R). Ciertamente soy sensible a la necesidad de que la población vaya recuperando alguna forma de normalización, teniendo en cuenta los más de tres difíciles meses pasados. Reconociendo que vivimos en un gran país y que la epidemiología de la pandemia puede variar en función del área de residencia, la población debe calibrar el nivel de la epidemiología local antes de reemprender la normalidad.

Me preocupa ver las aglomeraciones en zonas del país donde sigue circulando el virus con profusión.

P. Hablando de vacunas. En una entrevista reciente, el CEO de Merck cuestionó su afirmación de que no habría vacunas hasta transcurridos 12 o 18 meses. ¿Le preocupa que se pueda haber excedido en sus previsiones?

R. Realmente no lo estoy por los motivos siguientes:

Por una parte, la tendencia general de las grandes farmacéuticas, debido al enorme esfuerzo económico necesario para desarrollar una vacuna, es la de no pasar a la siguiente fase hasta estar bastante seguro de que los resultados de la fase en la que están son satisfactorios. Por la otra, es que no se comienza a producir nada hasta que no se tengan buenas señales de que es eficaz, y eso, hace que se prolongue el tiempo para conseguirla. Pero lo que estamos haciendo es algo que podría denominarse como *“un desarrollo de riesgo”*, y eso significa que al mismo tiempo que acabamos la fase I estamos preparando los lugares donde se llevará a cabo la fase III y estamos, además, comenzando a producir la vacuna incluso antes de saber si funciona. El resultado es acortar los tiempos.

Con respecto a la vacuna de *Moderna, Inc.*, acaba de finalizar la fase I y los datos preliminares parecen prometedores desde la perspectiva de la inducción de anticuerpos neutralizantes, por lo que planean comenzar la fase III en la primera semana de julio. Algo similar ocurre con la de *AstraZeneca* y con la de *Johnson and Johnson*.

Como necesitas al menos unos pocos meses -cuatro en el mejor de los casos y siempre que siga circulando el virus- para que los vacunados se expongan de forma natural al virus, no se dispondrá de señales de eficacia hasta, al menos, el mes de noviembre. Si se van produciendo dosis para diciembre 2010 o enero 2021 y si tenemos suerte, en cuanto a la seguridad y eficacia, podría haber un número significativo de dosis para comienzos de 2021. Es un deseo, pero ciertamente es factible. Lo único que me resulta un gran enigma en este *timeline* es si la vacuna va a ser efectiva.

P. Háblemos un poco de lo que han mostrado los datos. Cuando Moderna publicó algo de información de la vacuna que está desarrollando con el NIAID, dijo que ocho vacunados tenían anticuerpos neutralizantes. ¿Hay más datos? ¿Qué niveles de anticuerpos se alcanzaron?

R. Hubiera preferido, francamente, esperar a disponer de todos los datos generados en la fase I y haberlos publicados en una respetable revista científica, pero la compañía, como hacen todas, es exponer resultados parciales en una rueda de prensa. Lo que nos hace ser cautelosamente optimistas no es que solamente se hayan detectado anticuerpos, sino que neutralizan el virus a niveles que podrían predecir que serán protectores.

P. ¿Le han preocupado las reacciones adversas? Se reportaron algunas de grado 3, graves, pero sin poner en peligro la vida.

R. Esas reacciones ocurrieron en los que recibieron la dosis alta de antígeno, pero se pueden observar respuestas inmunes protectoras con menor reactogenicidad. De hecho, Moderna prosigue con los ensayos pero a dosis antigénicas más bajas.

P. ¿Qué piensa de las otras vacunas en fase clínica y preclínica? ¿Piensa que pinta bien que dispongamos de varias vacunas?

R. Los datos en animales de la vacuna de la *Oxford University*, desarrollada con AstraZeneca, hablan de que algunos animales

se infectaron pero sin enfermar. Me gustaría que hubieran estado protegidos frente a la infección, pero repito, depende de lo que pretendamos con la vacuna. Puede ser realmente buena para proteger frente a la enfermedad. Prefiero reservar mi opinión.

Todavía no se dispone de muchos datos del resto de vacunas. La de Pfizer es de ARN mensajero, muy similar a la de Moderna. Espero que sus resultados sean similares.

Lo que me gusta en global, es que hay múltiples candidatos. Lo que estaría bien es que los titulares de cuatro o cinco candidatos llegaran a un acuerdo para que trabajasen en sintonía, de manera que fueran similares los protocolos de los ensayos y los tests de laboratorio para poder así, extrapolar los resultados de unos y otros.

Por tanto, ¿qué es lo importante? Si una vacuna se muestra eficaz en un ensayo mientras otra va por detrás pero compartiendo el mismo subrogado de protección, se pueden utilizar datos “puente” que faciliten la aprobación de una segunda o tercera vacuna basada en la eficacia de la primera.

P. Ha dicho que se podría comenzar a vacunar en diciembre o en enero. ¿Es este contexto temporal lo que busca el presidente Trump? Parece, incluso, que espera que sea antes.

R. Pienso que al presidente y a su administración les haría muy felices si tuviéramos una vacuna para finales de este año.

P. ¿Ha hablado usted con el presidente sobre los trabajos en vacunas?

R. No. Solíamos mantener reuniones diarias del grupo de trabajo, incluidos sábados y domingos, y nos uníamos al presidente al final de tres de cuatro reuniones. Pero, como probablemente habrá notado, el grupo últimamente no se ha reunido muy a menudo, y ciertamente, mis entrevistas con el presidente han descendido dramáticamente.

P. Con un espacio de tiempo tan comprimido para ensayar las vacunas, ¿qué piensa que vamos a conocer sobre ellas antes de que comencemos a administrarlas? Si solo tenemos los datos producidos en unos cuantos meses, no conoceremos la duración de la protección y tampoco demasiada información acerca de la seguridad y eficacia.

R. Cuando se diseña un ensayo clínico hay ciertos hechos que nos darán una respuesta definitiva sobre si la vacuna va a ser o no efectiva, y eso está “marcado a fuego”. No podremos declarar que es eficaz o incluso comenzar a pensar en ello hasta que no se alcance un número estadísticamente predeterminado de infecciones producidas o evitadas. Dure un ensayo diez años o cuatro meses, los *endpoints* seguirán siendo los mismos.

Respecto a la duración, está en lo cierto. No lo vamos a conocer, pero tendremos que vivir con ello. Lo importante es: si te vacunas al final del verano o a comienzos del otoño, ¿estarás protegido a lo largo de todo el otoño, ese invierno y la próxima primavera? Si la respuesta es sí, estupendo, y luego ya nos preocuparemos de la duración de la protección.

En términos de seguridad, nos enfrentamos a la misma situación. Obviamente, la preocupación con una vacuna de un virus como el que nos ocupa es que produzca un efecto potenciador de la enfermedad. Este fenómeno ya se observó con otros dos virus para los que se disponía de vacunas razonablemente buenas, el dengue y el respiratorio sincitial. Se ha diseñado la fase III para investigar cuidadosamente la seguridad, incluso más de lo que se realiza de forma habitual.

P. Un ensayo de 30.000 personas, ¿es lo suficientemente amplio para que se detecte una señal a ese respecto

R. Pienso que sí. Pero repito, alguien podría decir, con propiedad, ¿qué pasaría si la administramos a cinco millones de personas?

P. ¿0 a cinco mil millones?

R. Si ese fuera el caso, se trataría de una cuestión de equilibrio entre una vacuna que salva vidas *versus* una vacuna con un efecto perjudicial. Por tanto, es enfrentar miles de vidas salvadas con el que alguien sufra una potenciación de la enfermedad.

P. Hay mucho interés en desarrollar vacunas a la mayor rapidez, pero también hay mucha preocupación sobre la velocidad a la que se está acometiendo el proyecto *War Speed*. Si realmente se asociara la vacuna a un efecto adverso grave, ¿se vería dañada la confianza de las vacunas sistemáticas? ¿Le preocuparía?

R. Sí.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente