



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN VACUNAS: EL FUTURO.

José María Eiros¹, A Pérez Rubio², María Rosario Bachiller³

¹Hospital Universitario "Río Hortega" y Area de Microbiología de la Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

²Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Dirección Médica. Hospital Clínico Universitario.

³Centro de Salud Pilarica-Circular y Area de Pediatría de la Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España

Email: [eios @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;1:17-23

[Comentario la revisora Dra Inés Staneloni](#). Comité de Control de Infecciones de la Sección Infectología del Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

[Comentario la revisora Dra. Astrid Smud](#). Sección Infectología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

RESUMEN:

El ámbito de las enfermedades infecciosas engloba vacunas frente a bacterias, virus, hongos y parásitos, que emplean variadas estrategias y técnicas de producción. Se dirigen a identificación de nuevos antígenos protectores (vacunología inversa, la vacunología estructural y la inmunómica), a la adquisición o potenciación de la inmunogenicidad (vacunómica, vacunología de sistemas) y a la utilización de nuevos adyuvantes y modalidades de entrega, vacunación heteróloga, conjugación de polisacáridos a proteínas y la adversómica.

Entre las vías de administración innovadoras: las comestibles, mucosas, y transcutáneas. Y como nuevos tipos de vacunas: las recombinantes (con o sin vectores), de ácidos nucleicos, peptídicas, atenuadas e inactivadas molecularmente, virus reordenados (reasortados) y adaptadas al frío.

Los criterios que deben imperar de cara a implantar estrategias de vacunación "útiles" en nuestro medio deben valorar el Impacto económico y social de los programas de

prevención.

PALABRAS CLAVE: Investigación, Vacunas, Futuro.

SUMMARY:

The field of infectious diseases includes vaccines against bacteria, viruses, fungi and parasites, which employ various strategies and production techniques. They are aimed at the identification of new protective antigens (reverse vaccinology, structural vaccinology and immunomunology), the acquisition or enhancement of immunogenicity (vaccination, system vaccinology) and the use of new adjuvants and delivery modalities, heterologous vaccination, conjugation from polysaccharides to proteins and the adversomic.

Among the innovative administration routes: the digestive, mucous, and transcutaneous. And as new types of vaccines: recombinants (with or without vectors), nucleic acids, peptide, attenuated and molecularly inactivated, rearranged viruses (rearranged) and adapted to cold.

The criteria that should prevail in order to implement "useful" vaccination strategies in our environment must assess the economic and social impact of prevention programs.

KEY WORDS: Research, Vaccines, Future.

INTRODUCCIÓN

Según un informe emitido por un prestigioso consorcio de fabricantes e investigadores se encuentran en fase de desarrollo casi tres centenares vacunas, la mitad dirigidas a enfermedades infecciosas¹. Del dinamismo de este campo de conocimiento da una idea el hecho de que el acceso a PubMed mediante los términos "vaccines research" oferta actualmente cientotrece mil referencias². Para ofertar una visión estructurada del tema estableceremos el texto desarrollando escuetamente cuatro apartados.

Vacunas en ensayos clínicos fase 3

El ámbito de las enfermedades infecciosas engloba vacunas frente a bacterias, virus, hongos y parásitos, que emplean variadas estrategias y técnicas de producción. Las dirigidas a la identificación de nuevos antígenos protectores incluyen la vacunología inversa, la vacunología estructural y la inmunómica; las orientadas a la adquisición o potenciación de la inmunogenicidad abarcan la vacunómica, la vacunología de sistemas, utilización de nuevos adyuvantes y modalidades de entrega, vacunación heteróloga, conjugación de polisacáridos a proteínas y la adversómica. Entre las vías de administración innovadoras: las comestibles, mucosas, y transcutáneas. Y como nuevos tipos de vacunas: las recombinantes (con o sin vectores), de ácidos nucleicos, peptídicas, atenuadas e

inactivadas molecularmente, virus reordenados (reasortados) y adaptadas al frío³.

Las vacunas antivíricas que se encuentran en un nivel de desarrollo de investigación más avanzado, incluyen las destinadas a la prevención de infección por Citomegalovirus en trasplante de células madre, Infección recurrente Herpes Simple y por Herpesvirus Varicela-Zoster. En el mismo nivel de desarrollo se encuadran distintas vacunas antigripales, frente a Virus Respiratorio Sincitial, nuevas modalidades de triple vírica (Sarampión-Rubeola-Parotiditis) y las destinadas a la prevención de Papilomavirus y de VIH, cuya búsqueda es un reto relevante, con elevados presupuestos y gran atención mediática⁴. De los "emergentes" parece apropiado citar a Dengue, Ebola y Zika. En Dengue se parte de otro flavivirus (fiebre amarilla), que se atenúa y recombina con genes de la premembrana y la envuelta de cepas salvajes de los diferentes serotipos⁵. El brote de Ebola de 2014 ha permitido acelerar el desarrollo de vacunas, siendo un adenovirus derivado de chimpancé (ChiAd3) que codifica la glucoproteína de la especie Zaire (GP EBOV) el que se ha convertido en el vector de las mismas en fase avanzada⁶. En Zika se trabaja en vacunas que permitan activar la respuesta B y T conjuntamente y abarcar también a Dengue⁷.

Entre las antibacterianas destacan aquellas frente a infección estafilocócica (debida a *S aureus* que incluyen varios antígenos, dado sus sistemas de adaptación al huésped que le permiten colonizar numerosos nichos y eludir al sistema inmunitario)⁸, infección Neumocócica (Vacunas recombinantes), Vacunas antimeningocócicas conjugadas, frente a *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, y *Clostridium difficile*⁹.

De las enfermedades parasitarias que presentan una fuerte inversión investigadora destacan el Paludismo, Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, autóctona en nuestro país. Se desarrollan vacunas con antígenos recombinantes, por vectores (adenovirus o vaccinia), vacunas ADN y una estrategia de vacunación heteróloga mediante inducción por ADN plasmídico y un posterior refuerzo con un vector viral (adenovirus) o con proteínas recombinantes adyuvadas con IL-2 y citoquinas¹⁰.

Relación de las Vacunas que serán de mayor utilidad en España

La acepción convencional de "utilidad" alude a la capacidad que tiene una medida (en este supuesto una vacuna) de servir o de ser aprovechada para un fin determinado.

Los criterios que deben imperar de cara a implantar estrategias de vacunación "útiles" en nuestro medio deben valorar el Impacto económico y social de los programas de prevención. Para ello intervienen al menos dos entes que combinan la actividad asistencial y preventiva en cada Gerencia Regional del sistema sanitario: las Direcciones Generales de Asistencia y Salud Pública de las diferentes CCAA. Entre otras cabría considerar desde la asistencia tanto la valoración la carga real de cada enfermedad, identificada por el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria y la literatura científica; como disponer de un sistema de acceso a "big-data" que permita efectuar una cuantificación de las enfermedades infecciosas más prevalentes. Desde Salud Pública y Medicina Preventiva cabría definir prioridades de vacunación por segmentos etarios y por grupos de pacientes. Desde el ámbito gestor resulta pertinente implementar estudios de evaluación económica con modelos robustos y consolidados que permitan avalar las decisiones adoptadas y rendir cuentas con transparencia.

En nuestro país resultarían prioritarias, además de las comentadas por los autores precedentes, aquellas frente a Virus Respiratorio Sincitial, Citomegalovirus y otros Herpesvirus. Entre las bacterianas sería deseable impulsar las dirigidas frente a *Staphylococcus aureus* y *Clostridium difficile*.

Algunas cuestiones que se deben abordar para su futura aplicación La definición de prioridades sanitarias representa un reto en el que se presuponen la equidad, el acceso al sistema y la disponibilidad presupuestaria. Entre los Actores que incidirán de modo conjunto en su aplicación y en consecuencia en la reducción de los problemas para su aplicación cabe citar:

En primer término las Farmacéuticas que con sus estrategias de I+D+I desarrollan y fabrican vacunas eficaces y seguras y contribuyen a su implantación/vigilancia postcomercialización. En segundo lugar los investigadores básicos aportando nuevos conceptos y tecnologías y conectando con grupos que aplican sus hallazgos. En tercera instancia los profesionales sanitarios que asesoran a la población sobre sus beneficios y desarrollan los programas de vacunación. La inversión dedicada a formación continuada nunca será suficientemente ponderada. En España la Atención Primaria exhibe un comportamiento ejemplar en la consecución de recomendaciones y coberturas que nos sitúan en pediatría entre los países más avanzados¹¹, hecho que debe ser aprovechado en la vacunología del Adulto y de los pacientes con indicaciones especiales. En cuarto lugar cabe destacar la necesaria implicación de los Medios de comunicación con la difusión de información veraz y responsable como apoyo a las campañas vacunales. Finalmente es oportuno señalar el papel de las Autoridades sanitarias, quienes definen las condiciones de uso y aseguran el acceso a las vacunas y su implementación, dotan presupuestariamente, respaldan y promocionan políticas vacunales. De igual modo deben preservar el protagonismo e independencia de las Entidades reguladoras, que evalúan y controlan su eficacia, seguridad y calidad.

Potencial impacto en los problemas que pretender reducir

Resulta evidente que la finalidad ante cualquier estrategia vacunal es medir su capacidad para reducir la carga de enfermedad que se pretende prevenir, aminorar su morbilidad y evitar su potencial mortalidad.

Cabe afrontar la introducción de nuevas vacunas desde las modalidades de evaluación económica en el ámbito de la salud. Estas pueden resumirse en dos tipos de técnicas: análisis donde la medida del efecto viene recogida en unidades monetarias (Análisis Coste Beneficio-ACB) y análisis donde la medida del efecto viene recogida en unidades no monetarias, donde se inscribe el Análisis Coste Utilidad (ACU). En puridad en un ACU (al que aludía la segunda pregunta) comparamos dos o más alternativas con relación a sus costes y sus resultados, expresados en términos de unidades de utilidad o calidad de vida, según la percepción del usuario. La unidad de medida puede ser el QALY (Quality Adjusted Life Year) o AVAC (Años de Vida Ajustados por Calidad); dicha medida relaciona los años de vida que disfrutaría el individuo (gracias a una intervención sanitaria) con la calidad de vida de ese periodo extra¹².

Un campo especialmente atractivo será aplicar estos modelos de evaluación desde la vacunómica, estudiando fenotipos y genotipos individuales, correlacionando los polimorfismos genéticos con una determinada predisposición a sufrir la infección, una

respuesta inmunitaria singular, una dosificación vacunal ajustada, una adecuada vía de administración o cuantificando la probabilidad de sufrir un efecto adverso³. Ello conducirá a la posibilidad de diseñar vacunas para cada individuo o grupo más seguras, baratas, fáciles de conservar/administrar, frente a patógenos prevalentes y emergentes como los que se han citado.

REFERENCIAS

- 1.- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Biologics 2013 Report [consultado 24 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.phrma.org/sites/default/files/2488/biologics2013.pdf>
- 2.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=vaccines+research> [consultado el 2 de mayo de 2018].
- 3.- González-Romo F, Picazo FJ. El desarrollo de nuevas vacunas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 557-68.
- 4.- Gao Y, McKay PF, Mann JFS. Advances in HIV-1 Vaccine Development. *Viruses* 2018; 10 pii: E167.
- 5.- Tian YS, Zhou Y, Takagi T, Kameoka M, Kawashita N. Dengue Virus and Its Inhibitors: A Brief Review. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2018; 66: 191-206.
- 6.- Ewer K, Sebastian S, Spencer AJ, Gilbert S, Hill AVS, Lambe T. Chimpanzee adenoviral vectors as vaccines for outbreak pathogens. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13: 3020-3032.
- 7.- Roth C, Delgado FG, Simon-Lorière E, Sakuntabhai A. Immune Responses to Dengue and Zika Viruses-Guidance for T Cell Vaccine Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15, pii: E385,
- 8.- Goldmann O, Medina E. Staphylococcus aureus strategies to evade the host acquired immune response. *Int J Med Microbiol*. 2017. pii: S1438-4221(17)30330-30332.
- 9.- Bruxelle JF, Péchiné S, Collignon A. Immunization Strategies Against Clostridium difficile. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1050: 197-225.
- 10.- Zucca M, Scutera S, Savoia D. New chemotherapeutic strategies against malaria, leishmaniasis and trypanosomiasis. *Curr Med Chem*. 2013; 20: 502-6.
- 11.- Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al . [Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2018 recommendations]. *An Pediatr (Barc)* 2018 ; 88: 53.e1-53.e9.
- 12.- Cabezas Pascual CF, Pérez Rubio A, Eiros Bouza JM, Cortés Lorenzo I. Cien cuestiones básicas de Economía de la Salud y Evaluaciones Económicas. Eirba Analistas (ed). Iglesias Comunicación. ISBN 978-84-9463131-3-7. DL VA774 -

2017. Valladolid, 2017: 84 pags.

CORRESPONDENCIA:

Dr. JM Eiros Bouza.
Area de Microbiología.
Facultad de Medicina.
Avda Ramón y Cajal 7.
47005 Valladolid. España
Email: [eios @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)

Comentario la revisora Dra. Inés Staneloni. Comité de Control de Infecciones de la Sección Infectología del Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

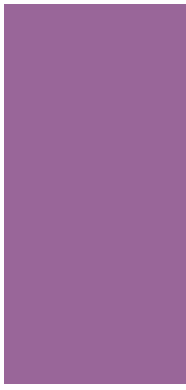
El crecimiento en el desarrollo en vacunas es el crecimiento en la prevención de enfermedades infecciosas, las cuales siguen afectando hoy en día principalmente a las poblaciones mas vulnerables con gran impacto. Es por esta razón que, como expresa este articulo es imperioso realizar un análisis integral económico, epidemiologico y social a fin de encausar el desarrollo de las vacunas hacia la protección de esta población.

Al mismo tiempo nos encontramos con el desafío de alejar los mitos negativos en torno a las vacunas y reforzar el concepto de que los beneficios de las vacunas han demostrado en la historia de la humanidad superar en forma significativa sus posibles efectos adversos.

Comentario la revisora Dra. Astrid Smud. Sección Infectología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Existen dos medidas en Salud Pública que han tenido un fuerte impacto en la salud a lo largo de los años: la potabilización del agua y la vacunación. Las vacunas constituyen una manera eficaz, segura y económica de prevenir un gran número de enfermedades, algunas de ellas mortales. De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud, las vacunas evitan entre dos a tres millones de muertes al año al proveer protección contra enfermedades como la difteria, sarampión, neumonía, rotavirus, rubéola, tétanos y polio. Esto se debe a que las mismas benefician tanto a las personas vacunadas como a las personas no vacunadas y susceptibles que viven en su entorno (inmunidad de rebaño).

Son especialmente necesarias en aquellas zonas del mundo en donde se produce una gran incidencia de enfermedades infecciosas transmisibles y en lugares en los que no existen medios adecuados para atender debidamente a toda la población, tal como ocurre en los países del tercer mundo. Se estima que cerca de 22 millones de niños en todo el mundo no están vacunados y los retos por una mayor cobertura persisten, con sus diferencias entre países en desarrollo y países desarrollados y es un punto importante en el que se debe



seguir trabajando

Por otro lado, están en desarrollo, un gran número de nuevas vacunas que intentan ampliar el abanico de cobertura. Muchas de ellas son esperadas con ansias por los beneficios que estarían relacionados con su uso. Para que la efectividad sea mayor debería plantearse estrategias para que los costos de las mismas no sean tan elevados y puedan estar disponibles para las poblaciones más vulnerables.
