



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINS
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



INNOVACION I VACUNAS

19 de Octubre, 2017

Viejas infecciones, nuevas vacunas

Ilmo. Prof. Juan José Vilata Corell

Académico de número de la Real Academia de Medicina de la Comunidad
Valenciana

Álbum clínico de dermatología

L^a 26 *Pústulas y vacunas (6^o día)*

Dr Jerónimo Pérez Ortiz
(1886)

Publicado por la Revista de Medicina y Cirugía prácticas

“Casos clínicos comentados”

-...escarificó e inoculó el cow-pox directamente de la ternera a una niña...

Se quejaba de detractores de la vacuna antivariólica:

Vesde de Lisle :

-... La degeneración física y moral de la especie humana producida por la vacuna ...



Kent Hackenlively : "antivacunas nº1 del mundo"

The image shows a screenshot of a web browser displaying a news article. The browser's address bar shows the URL: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/australia-niega-la-entrada-a-un-antivacunas-por-ser-peligroso--1106>. The website header includes the logo "redacción médica" and navigation tabs for "POLÍTICA SANITARIA", "ESPECIALIDADES", "CONOCIMIENTO", "EMPRESAS", "ESPACIO SOCIO SANITARIO", "AUTONOMÍAS", "OPINIÓN", and "LA REVISTA". The article title is "Australia niega la entrada a un antivacunas por ser 'peligroso'", with a sub-header "POLÍTICA SANITARIA > Sanidad hoy". A sub-headline reads: "El ministro de Inmigración ha rechazado dar la visa a Kent Heckenlively". To the right of the text is a portrait of Kent Heckenlively, a man with short dark hair, smiling, wearing a dark suit jacket over a blue shirt. The browser's taskbar at the bottom shows the date "Viernes, 01 de septiembre de 2017 a las 17:10" and various application icons.

Enfermedad del Dengue



- El Dengue está producido por un virus RNA(4 cepas) Transmitido por el mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (*mosquito tigre*)
- Ha aumentado considerablemente y es endémico Centroamérica, Sudamérica, Caribe, Africa subsahariana, Asia (franja tropical y subtropical)
- 50-100 millones/año en el mundo (OMS)
- **Espectro clínico** : tres síndromes :
 - Fiebre , clásico Dengue (estado pseudogripal)
 - Fiebre hemorrágica del Dengue (x4 desde 1985)
 - Más severo : síndrome del shock con casos fatales



Pincus LB et al .J Am Acad Dermatol 2008;58:308-16

Distribución global y carga del Dengue

Reinvasión de *A. aegypti* en años 80-90

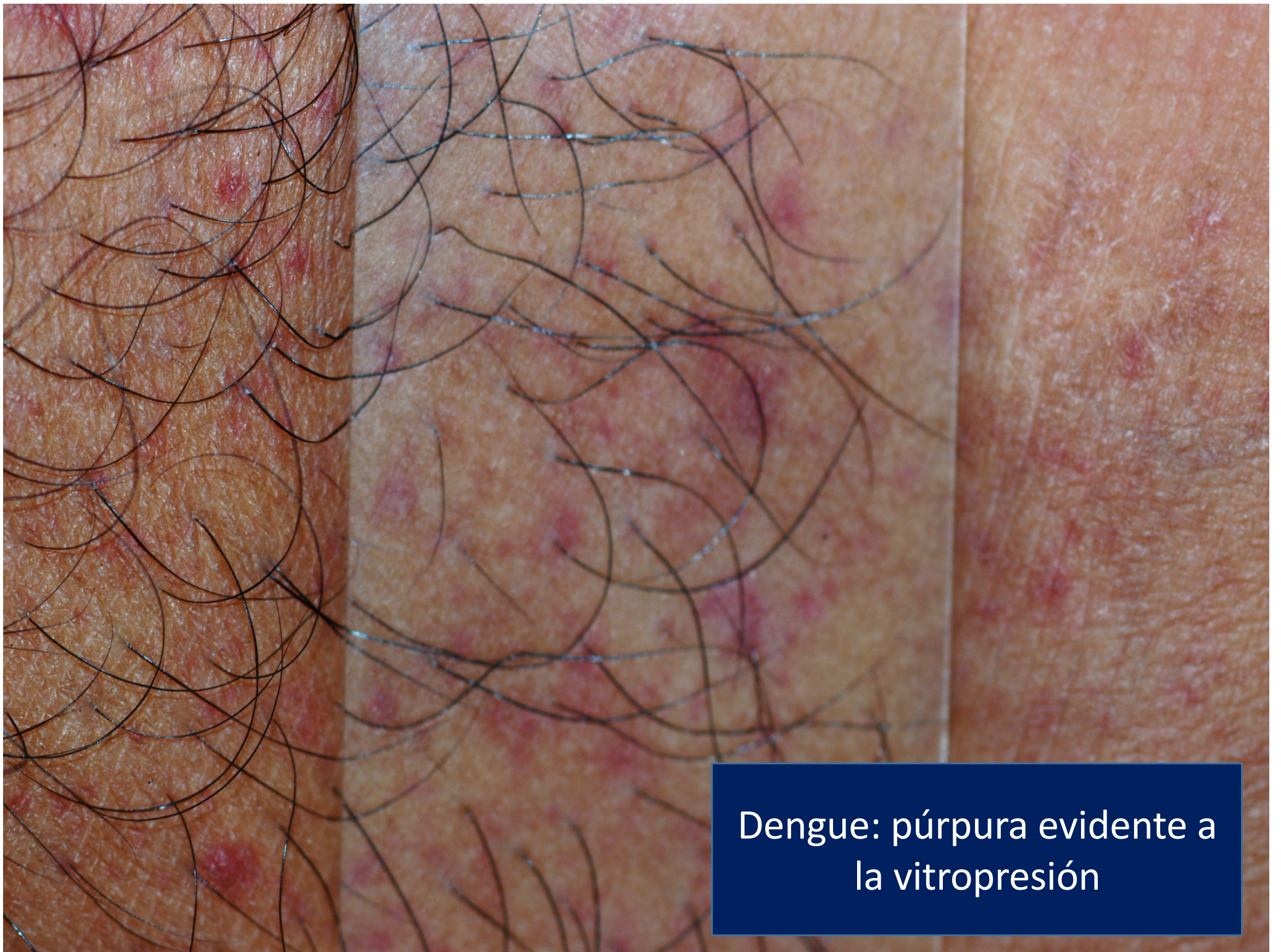
- *Bahtts et al, Nature 2013;496:504-7.doi 10.1038*
- Omnipresente en todo el trópico
- 390 millones de infecciones dengue/año
- De las cuales 96 millones : nivel de severidad
- (Este estudio estimó una carga de tres veces más que la OMS)

Este trabajo pretende ser el punto de partida para estrategias de control :

- usando vacunas
- fármacos
- métodos de control de vectores



- **Aspecto de red o islotes.**
- **El eritema y las maculo-pápulas son muy inespecíficas y el D.D. hay que hacerlo con todos los exantemas que cursen con fiebre...**



Dengue: púrpura evidente a la vitropresión

Control del virus y del mosquito

Farmacológicos : *Erlotinib* (cáncer de pulmón) y *Sunitinib* (cáncer de páncreas(y otros) combinados en ratones enfermos (sin tratº: muertos todos. Con tratº: 65%-100% sobrevivieron)
Bekerman E et al , J Clin Invest 2017 abr 3; 127,1338-1352

Biológicos : genes de bacteria “ *Wolbachia*” esteriliza insectos machos → para controlar la gran población de *Aedes* (en marzo de 2016 OMS , recomendó despliegue de mosquitos con *wolchavia* → Río Janeiro y Colombia)*Beckmann JF et al , Nat Microbiol,2017,mar 1;2:17.007*

Vacunas: varias vacunas en desarrollo... “*Dengvaxia*” tetravalente (4 serotipos), virus vivo atenuado, → en Mx, Brasil , El Salvador y Filipinas. Dias 0, 6 y 12 . (de 9 a 16 años)
Respuesta Ac específicos: 50.3% serotipo 1, 42.0% serotipo 2, 74.0% seroptipo 3 y 77.7 % serotipo 4. Perfil seguridad : similar con placebo. Bajó mucho la hospitalización .

Villar L et al, N Engl J Med 2015,372(2) 113-23


DENGVAXIA , vacuna Dengue en países endémicos (2012)

Dengue Vaccine Registration



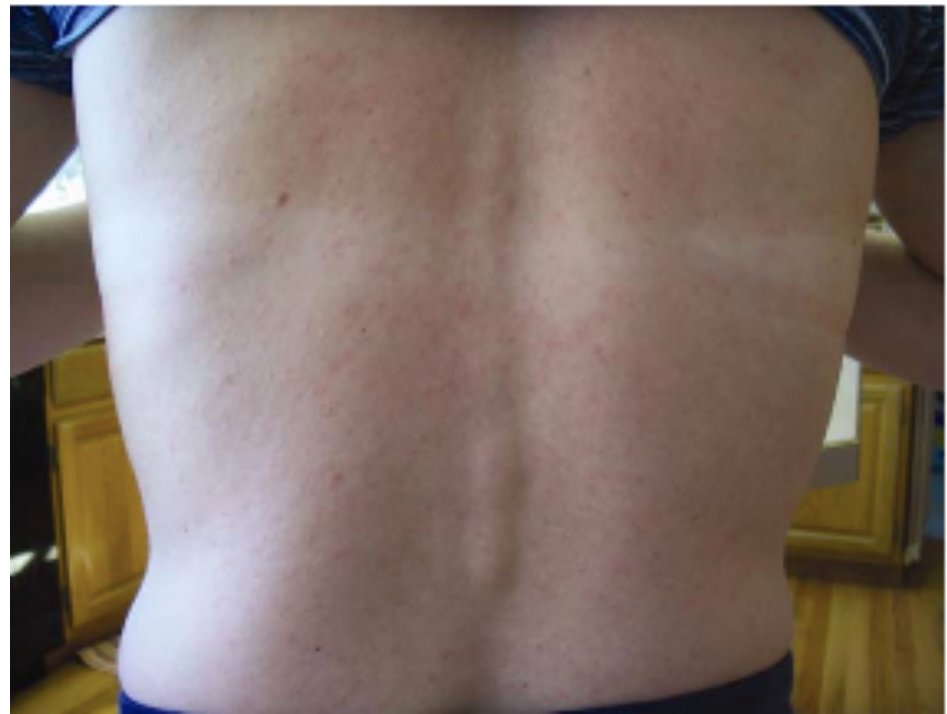
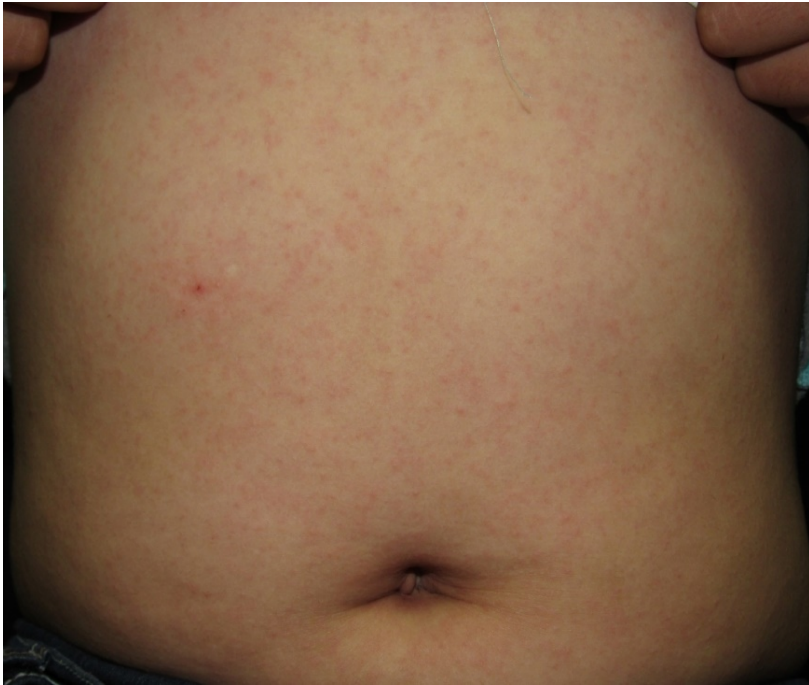
Enfermedad por el virus del Zika

Filogenéticamente emparentado con el virus Dengue pertenece también al género *Flavivirus*

- Enfermedad epidémica, en proceso de globalización, transmitida por vector *Aedes* generalmente...
- **Etiología vírica (*Flavivirus*)**. Aislado en el bosque de Zika (Uganda 1943, macacos)(serendipia) . En humanos +-1958
- Decenios 60-70 : resto África y Asia . 2014 → océano pacífico → Isla de Pascua. Años 2015-2106 → América central, Caribe y América del sur ... adquiere **niveles de pandemia**
- **Transmisión por *Aedes***, vía sexual, transfusiones y placentaria
- **Antes del brote del 2013 en Polinesia Francesa: una sola mutación (S139N) → capacitó al Vzika para :** 

(A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly.

Yuan L^{1,2} et al . [Science](#). 2017 Sep 28. pii: eaam7120. doi: 10.1126/science.aam7120. [Epub ahead of print])



Dermatitis por Zika

exantema papuloso

Cortesía de Drs Foid BD, Arenas R, Castillo A.

Síntomas :

Fiebre inferior a 39°C - Cefaleas

-Dolor articular y muscular (manos y pies)

-**Conjuntivitis no purulenta (muy característico)

-**Eritema maculo-papular (cefálico-caudal) (50-80% de los casos)

-Edema en miembros inferiores

Virus Zika neurótrofo y anomalías congénitas

- Un virus esporádicamente --> infecciones leves a desencadenar síndromes neurológicos severos :
- Desmielinización del sistema nervioso y puede ocasionar s. de Guillain –Barré

Virus Zika y embarazo :

- **Microcefalia en recién nacidos y otras anomalías.**

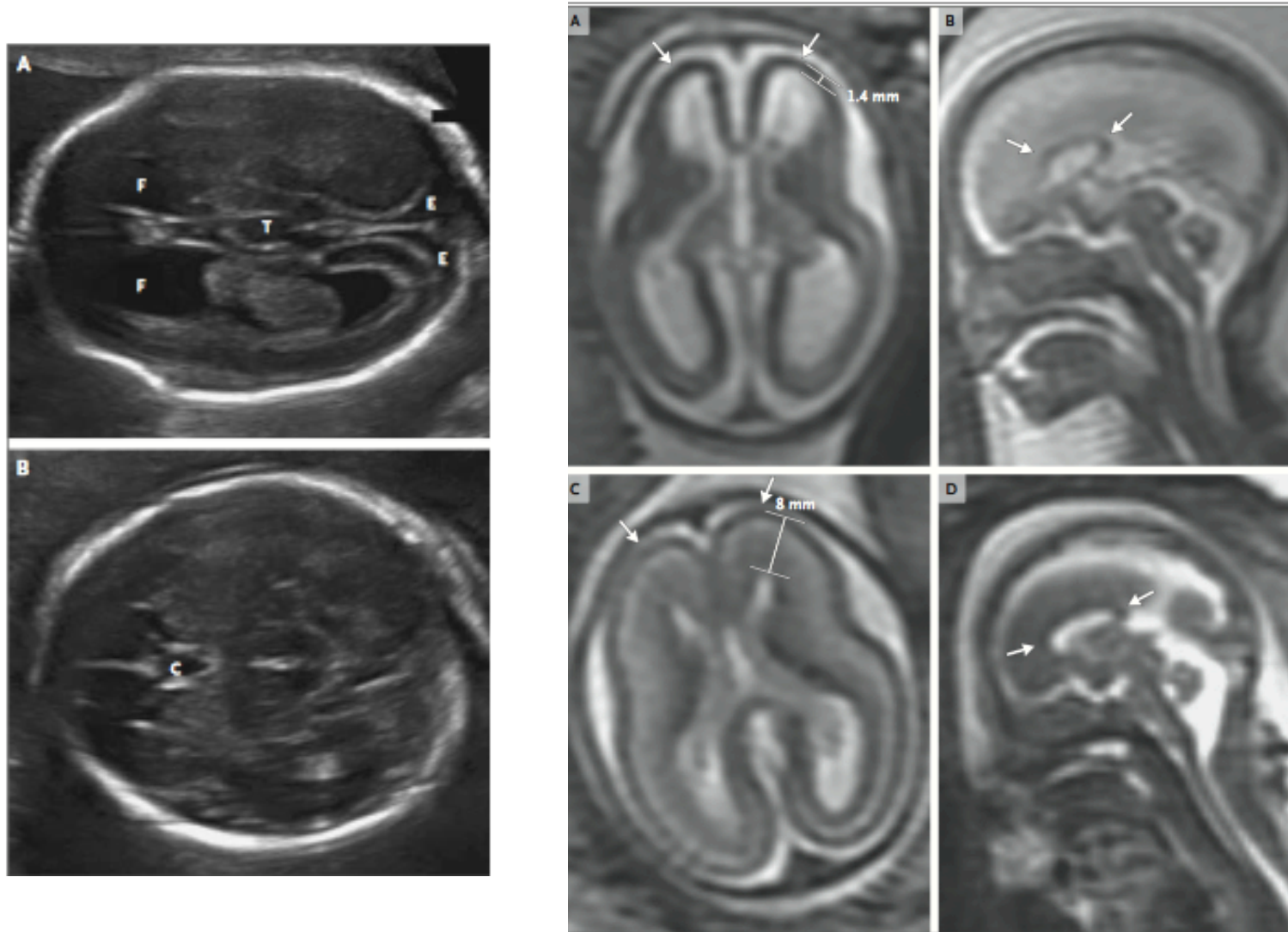
Human antibodies to the dengue virus E-dimer epitope have therapeutic activity against Zika virus infection. [Fernandez E¹](#), [Dejnirattisai W²](#) et al . [Nat Immunol.](#) 2017 Sep 25. doi: 10.1038/ni.3849.

- En este trabajo muestra que un anticuerpo que protege contra el virus del dengue también pueda eficaz contra Zika en ratones

Desarrollo de vacunas contra virus Zika

- [Biotechnol Adv.](#) 2017 Sep 12. pii: S0734-9750(17)30115-5. *Zika virus structural biology and progress in vaccine development.* [Lin HH](#), [Yip BS](#), [Huang LM](#), [Wu SC](#)
- [J Virol.](#) 2017 Sep 27;91(20). pii: e00834-17. doi: 10.1128/JVI.00834-17. Print 2017 Oct 15. [Development of Virus-Like-Particle Vaccine and Reporter Assay for Zika Virus.](#) [Garg H](#), [Sedano M](#), [Plata G](#), [Punke EB](#), [Joshi A](#).
- **Hay en la actualidad unas 50 candidatas a la vacuna ZIKV**
- **En diversas etapas de investigación en ensayos clínicos de fase I/II**
- **Incluyen vacunas de virus inactivados a vacunas de péptidos, de ADN y mRNA ...a partículas parecidas a virus (VLP)**
- **Objetivo : es centrarse en la obtención de anticuerpos neutralizantes**

Ultrasonido y resonancia magnética feto 19 semanas atrofia cerebral y disminución de cuerpo calloso



Driggers RW, et al , Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. New England Journal of Medicine.2016. DOI:10.1056/NEJM0a1601824

Fiebre amarilla (descrita en 1684)

- Etiología vírica (1927) y transmisión por *Aedes aegypti* en América y otras especies en África

“Actualización de Salud del Viajero” (*Traveler’s Health Update*),
CDC –Agosto 2017

- En EEUU autorizada la vacuna YF-VAX (SP) para militares y viajeros civiles
- Problemas en la fabricación desde otoño 2016 y con la posibilidad de agotarse en julio 2017
- Los CDC, la FDA y SP colaboraron para el suministro continuo en EEUU . Se presentó una modalidad de acceso rápido a nuevos fármacos (*Emergency Investigational New Drug*) → vacuna STAMARIL fabricada en Francia
- **Stamaril** : registrada y distribuida 70 países. Comparable en seguridad y eficacia a la YF-Vax .

Indicada : países FA endémica y en brotes recientes : Angola, Uganda, R.D. del Congo, Surinam y Brasil

Vacuna de virus vivos atenuados. Subcutánea (única dosis) .10 años

Malaria- Paludismo (referencias milenarias)

- Alta incidencia zonas tropicales América, África y Asia
- Etiología : causada por uno o más de las 5 especies de Plasmodios transmitidos por la hembra del mosquito *Anopheles*
- Hay tratamientos como cloroquina , artemisinina ...(OMS la declaró no útil sola, sino asociada , por la aparición de resistencias
- **Vacunas :**
 - Manuel Patarroyo (Colombia) ensayó una vacuna sintética (1986-1988) **SPf66**, con monos de la Amazonía . OMS la declaró: “*inactiva después de evaluaciones clínicas* “

Malaria ... vacuna RTS,S

- RTS,S es la vacuna más avanzada desde un punto de vista clínico. Conocida también como *Mosquirix*. Inyectable.
- Vacuna frente a *P.falciparum*, mas prevalente en África y causa mas muertes
- Es la primera vacuna en demostrar que puede proteger a niños pequeños y a bebés que viven en zonas endémicas de malaria. Evaluada en África Subsahariana
- Julio 2015 : Agencia Europea del Medicamento: mostró una opinión positiva sobre la vacuna
- Oct. 2015: OMS recomendó estudios experimentales
- Nov. 2016: asumió se utilizaran en 3 países subsaharianos como “proyectos piloto” : Ghana, Kenia y Malawi

...../.....

.../...Malaria, vacuna RTS,S

- Inicio de la vacunación está prevista para el 2018 hasta el 2020 y
- Si la seguridad y eficacia se consideran aceptables , se estima que en 2030 :
 - Se reducirá la incidencia de malaria el 90%
 - Se reducirá la mortalidad el 90%
 - Se eliminará la malaria en 35 países

Se debe utilizar como “ instrumento de control complementario “ (pero no reemplazar) a las medidas preventivas que la OMS aconseja:

- **Mosquiteros con insecticidas**
- **Fumigación con insecticidas de acción residual**

Cólera (*Vibrio cholerae*)... referencias milenarias

- La OMS refiere : 1.3-4 millones de casos /año y 21.000-140.000 muertes /año (se declaran menos...turismo)
- Endémico en muchos países . 42 países declararon en 2015
- La transmisión está ligada a falta de agua potable, de eliminación de aguas residuales e instalaciones de letrinas

Vacunas :

- Hasta 2016 , tres vacunas anticoléricas orales (OMS)
- *Dukoral* (viajeros, protección anticolérica del 65% , 2 años)
- *Shanchol* y *Euvichol* son básicamente la misma vacuna (fabricantes diferentes), 2 dosis . 65% protección . 5 años
- *Dukoral* es monovalente frente al serogrupo O1 (causante de todos los brotes recientes a nivel mundial)
- *Shanchol* y *Euvichol* son bivalentes frente a los serogrupos O1 y O139

.../.....

.../...Cólera (*Vibrio cholerae*)... Referencias milenarias

- Nueva vacuna en junio 2016, aprobada por la FDA de EEUU con el nombre de **Vaxchora**, para sus viajeros
- Para prevención del cólera causada por el serogrupo O1. Adultos de 18 a 64 años viajantes a zonas afectadas
- Vacuna de gérmenes vivos atenuados, dosis oral única, 10 días antes de viajar a área afecta
- Es una vacuna “complementaria” a las medidas de prevención del cólera individuales como :
 - Prácticas seguras de comidas y agua
 - Lavado frecuente de manos con jabón
 - Evitar aguas fecales



República del Camerún:

recibe la vacuna del cólera de la OMS - fabricante de la India , es enviada a Copenhague y luego a este país, puerta a puerta

- Problema inherente a la propia vacuna: mantener cadena de frío
- Problemas locales :
 - Falta servicios sanitarios
 - Falta de equidad económica y social



(informe CDC-OMS 11/10/ 2017)



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA I CIÈNCIES AFINS DE LA COMUNITAT VALENCIANA



MUCHAS GRACIAS

Elpis, deidad griega que personificaba la Esperanza