

Noticias

SECCIÓN A CARGO DE **PAOLA VIOLA^a**

Desafíos en el desarrollo de vacunas para el SARS-CoV-2/COVID-19

El 31 de diciembre de 2019, China notificó la detección de casos de neumonía por un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2. Los primeros casos se detectaron en personas que habían estado en un mercado de pescados de Wuhan. Esta ciudad se transformó en el epicentro del brote que luego se extendió y un mes después fue declarado por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia de salud pública mundial. En marzo finalmente se declaró el estado de pandemia.

El nuevo SARS-CoV-2 es un Betacoronavirus perteneciente al linaje B, cuya secuenciación muestra que el genoma está más estrechamente relacionado con el murciélago. Las partículas de coronavirus son mayormente esféricas. En la envoltura del virión se insertan las proteínas virales S (espiga), E (envoltura) y M (membrana). La glicoproteína S constituye las espículas que se proyectan en la superficie del virión y juega un papel central en la entrada a la célula blanco.

Hasta el momento la falta de tratamientos y vacunas eficaces ha impuesto la necesidad de medidas generales de protección individual y colectiva como el aislamiento, el distanciamiento físico, el uso de barbijo y el refuerzo de las medidas higiénicas. La respuesta inmune humoral inducida por vacuna, especialmente con producción de anticuerpos neutralizantes y la inmunidad celular son cruciales para limitar la infección y prevenir la reinfección. En este contexto, el desarrollo de una vacuna eficaz resulta una prioridad de Salud Pública mundial, contribuyendo a la protección equitativa y la promoción del bienestar humano.

Los seis principios y objetivos planteados por la Organización Mundial de la Salud son:

Principio	Objetivos
Bienestar humano	• Reducir las muertes y la carga de morbilidad por COVID-19. • Reducir el impacto social y económico de la pandemia, conteniendo la transmisión, reduciendo las enfermedades graves y la muerte, o combinación de estas estrategias. • Proteger el funcionamiento continuo de los servicios esenciales, incluidos los servicios de salud.
Respeto igualitario	• Tratar los intereses de todos los individuos y grupos con igual consideración como asignación y establecimiento de prioridades. • Ofrecer oportunidad para vacunarse a todas las personas y grupos que califiquen bajo los criterios de priorización.
Equidad global	• Garantizar que la asignación de vacunas tenga en cuenta los riesgos y las necesidades epidémicas especiales de todos los países; particularmente países de bajos y medianos ingresos. • Asegurar que todos los países se comprometan a satisfacer las necesidades de las personas que viven en países que no pueden obtener vacunas para sus poblaciones por su cuenta, en particular los países de ingresos bajos y medios.
Equidad nacional	• Garantizar que la priorización de las vacunas dentro de los países tenga en cuenta las vulnerabilidades, los riesgos y las necesidades de los grupos que, debido a factores sociales, geográficos o biomédicos subyacentes, corren el riesgo de sufrir mayores cargas de la pandemia de COVID-19.

- Desarrollar la infraestructura y los sistemas de administración de inmunización necesarios para garantizar el acceso de las vacunas COVID-19 a poblaciones prioritarias y tomar medidas proactivas para garantizar la igualdad de acceso a todos los que califiquen en los grupos prioritarios, particularmente las poblaciones socialmente desfavorecidas.

Reciprocidad	• Proteger a quienes soportan riesgos y cargas adicionales importantes del COVID-19 para salvaguardar el bienestar de los demás, incluidos los trabajadores de la salud y otros trabajadores esenciales.
Legitimidad	• Involucrar a todos los países en un proceso de consulta transparente para determinar sobre qué aspectos científicos, de salud pública y valores se deben tomar decisiones sobre la asignación de vacunas entre países. • Emplear la mejor evidencia científica disponible, experiencia y un compromiso significativo con las partes interesadas relevantes para la priorización de vacunas entre varios grupos dentro de cada país, utilizando métodos transparentes, responsables y procesos imparciales, para generar la confianza merecida en las decisiones de priorización.

Fuente: Organización Mundial de la Salud.

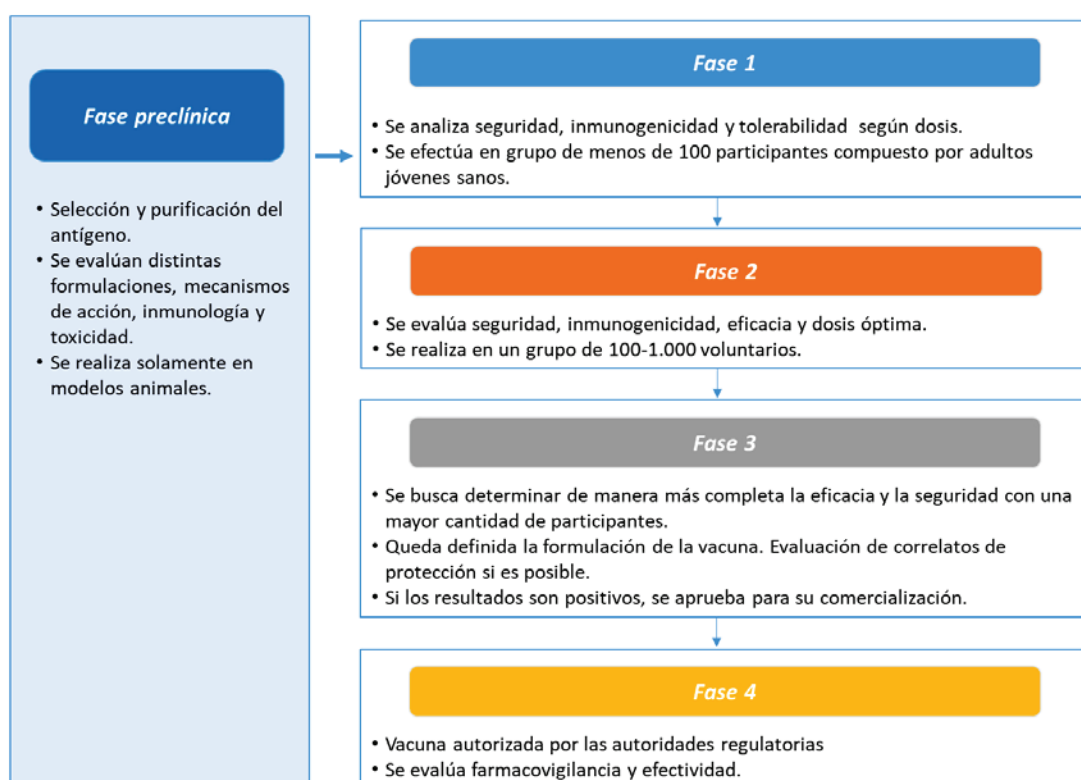
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334299/WHO-2019-nCoV-SAGE_Framework-Allocation_and_prioritization-2020.1-eng.pdf?ua=1

Un programa de vacunación COVID-19 ideal debería asegurar el cumplimiento de todos estos objetivos simultáneamente sin necesidad de equilibrar los objetivos en competencia. Sin embargo, en el mundo real, las posibles limitaciones en el suministro oportuno y las características específicas de las vacunas que estén disponibles, reducirán las opciones de asignación y priorización de grupos para vacunas específicas dentro de los países.

FASES DE INVESTIGACIÓN Y PLATAFORMAS DE VACUNAS CONTRA COVID-19

Las vacunas candidatas deben cumplir con todas las fases durante su desarrollo. Los diferentes estudios de investigación llevados adelante durante la fase preclínica y fases I, II, III, y IV (*Figura 1*), tienen co-

Figura 1. Fases de investigación clínica



Fuente: Elaboración propia

mo objetivos establecer la seguridad de uso de una vacuna y en segundo lugar su eficacia. Las vacunas son aprobadas por las autoridades regulatorias de cada país con la presentación de los resultados de Fase 3 que cumplimenten ambos objetivos (*Figura 1*).

PLATAFORMAS DE DESARROLLO DE VACUNAS COVID-19

Las vacunas actualmente en estudio se están desarrollando sobre distintas plataformas (*Figura 2*).

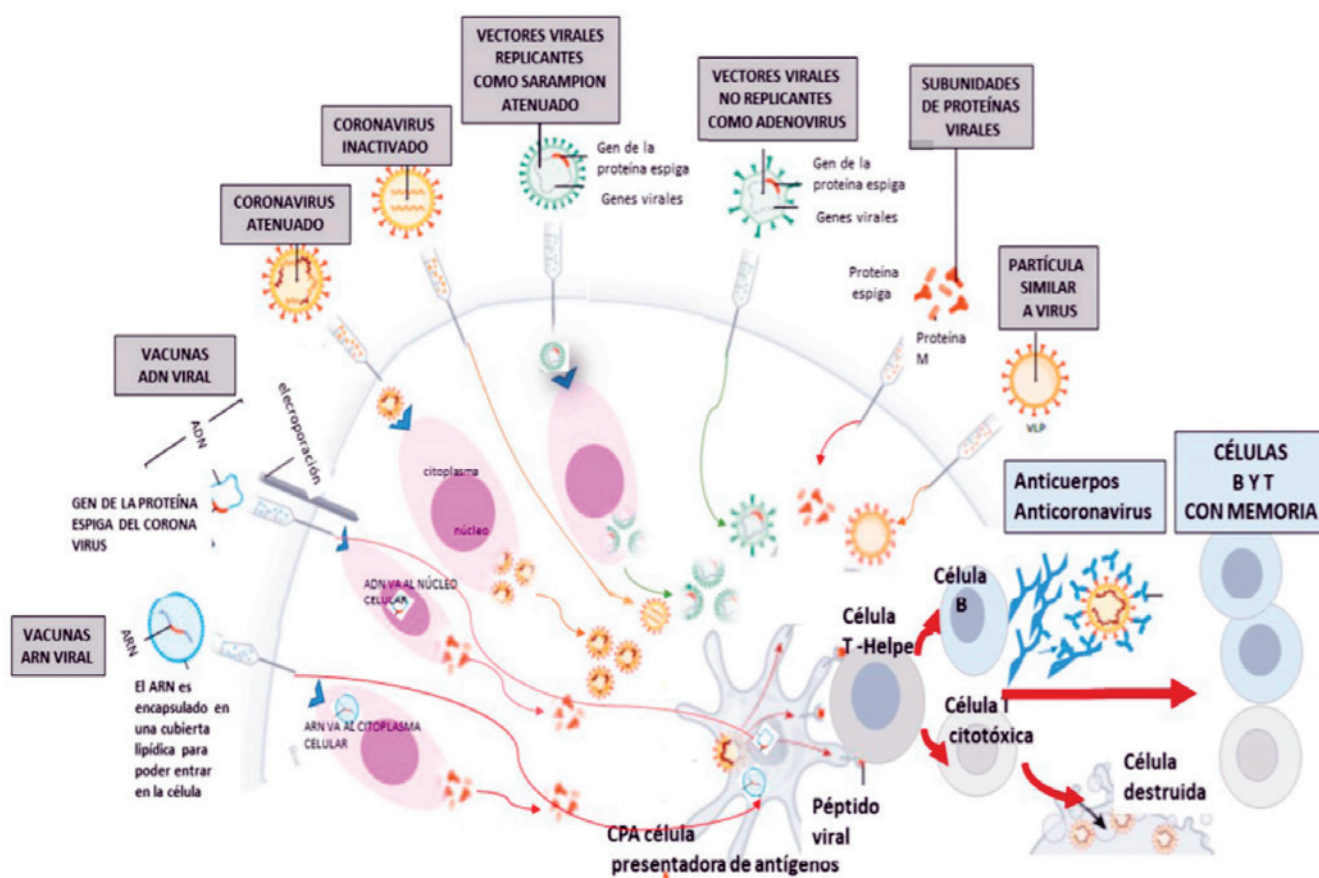
a. Ácidos nucleicos (ADN o ARN)

Este enfoque de vacunación consiste en introducir al organismo material genético capaz de codificar el antígeno, una fracción específica de un patógeno capaz de ser reconocido por nuestro sistema inmune, que desencadenará la respuesta inmune que genera anticuerpos neutralizantes que buscarán este antígeno y lo marcarán para su eliminación. La estrategia actual consiste en codificar información para la producción de la proteína S presente en la superficie del SARS-CoV-2.

Las vacunas de ARN se basan en la administración de mRNA autoamplificante, que tienen ventaja sobre las de ADN plasmídico debido a su mayor seguridad al evitar la posibilidad de integración del ADN en el genoma del huésped en forma de transposón y su mayor actividad citoplasmática.

Su carga negativa e hidrofilia impiden su acceso a la célula, sin embargo, el avance en su administración mediante vectores de entrada, o los más recientes sistemas no virales como nanopartículas lipídicas sintéticas, nanoemulsiones catiónicas o mecanismos de electroporación, han resuelto el problema y actualmente presentan el mayor potencial de futuro, como centinelas que le indican a las células inmunes la presencia de la amenaza.

Figura 2. Esquema representativo de las diferentes estrategias y plataformas vacunales



Adaptado de: Callaway E. Scores of coronavirus vaccines are in competition - how will scientists choose the best? Nature. 2020 Apr 30.

b. Vectores virales (replicativos o no replicativos)

Estas vacunas se basan en el uso de vectores, es decir, agentes que transporten de un lugar a otro. En este caso, el vector consiste en un virus de baja o nula patogenicidad que ha sido modificado para transportar genes adicionales derivados del patógeno que se busca combatir.

Una vez infectadas, las células comienzan a sintetizar las proteínas codificadas en el genoma de estos virus, incluyendo los genes adicionales que han sido incorporados, permitiendo la síntesis de antígenos del virus. Así el sistema inmune detecta los antígenos virales y es posible generar inmunidad a través de la síntesis de anticuerpos específicos. Existen vacunas de vectores replicantes y no replicantes. Los no replicantes se logran con modificaciones del genoma, eliminando regiones claves para la replicación del virus vector. En las vacunas de virus replicantes, los genomas pueden evolucionar durante la fabricación o durante la replicación dentro del individuo y perder los genes adicionales incorporados.

Esta estrategia genera memoria inmunológica, las células aprenden a reconocer al extraño y así cuando se enfrentan al patógeno pueden reconocerlo y combatir la infección, lo que evita el desarrollo grave de la enfermedad.

Las vacunas basadas en vectores virales ofrecen un alto nivel de expresión de proteínas y estabilidad a largo plazo, e inducen fuertes respuestas inmunes, específicamente de linfocitos citotóxicos, que son los responsables de eliminar las células infectadas con virus.

c. Subunidades proteicas

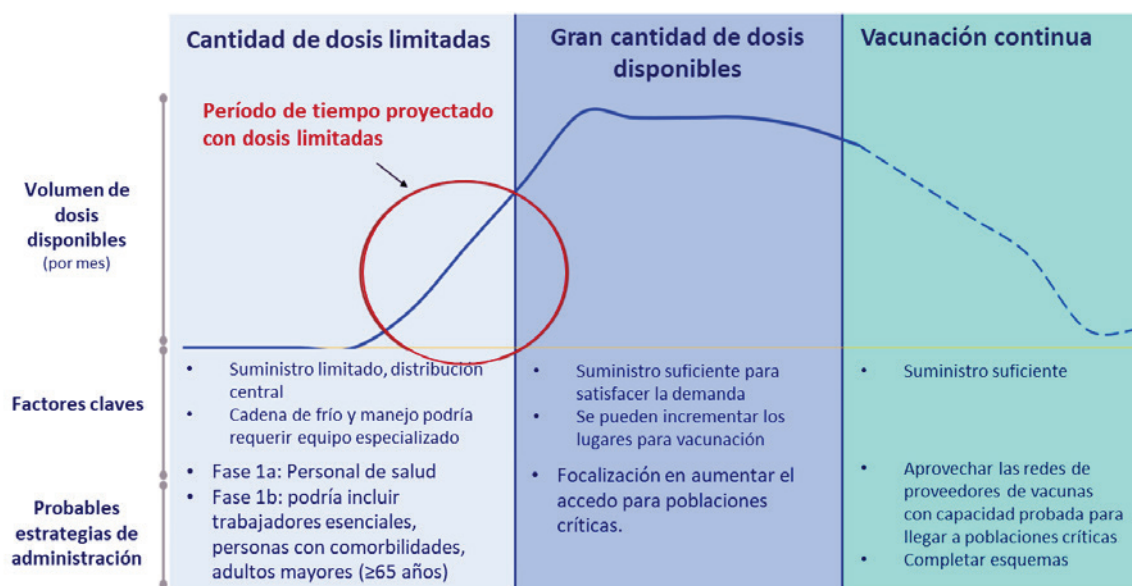
En lugar del patógeno completo, estas vacunas incluyen sólo los componentes o antígenos que estimulan mejor el sistema inmunitario. Esto puede minimizar los efectos secundarios, como fiebre e hinchazón en el sitio de inyección. Sin embargo, aunque este diseño puede hacer que las vacunas sean más seguras y fáciles de producir, a menudo requiere la incorporación de adyuvantes, componentes extras para potenciar una respuesta.

En el caso de los coronavirus, las vacunas de subunidades que se centran en la proteína Spike (S o S1 recombinante, es decir, producida artificialmente) del SARS-CoV y MERS-CoV, han demostrado ser eficaces en varios estudios.

d. Virus completo (atenuadas o inactivadas)

Estas vacunas constituyen la estrategia de vacunación tradicional, y consisten en patógenos completos

Propuesta de priorización según disponibilidad de dosis (CDC)



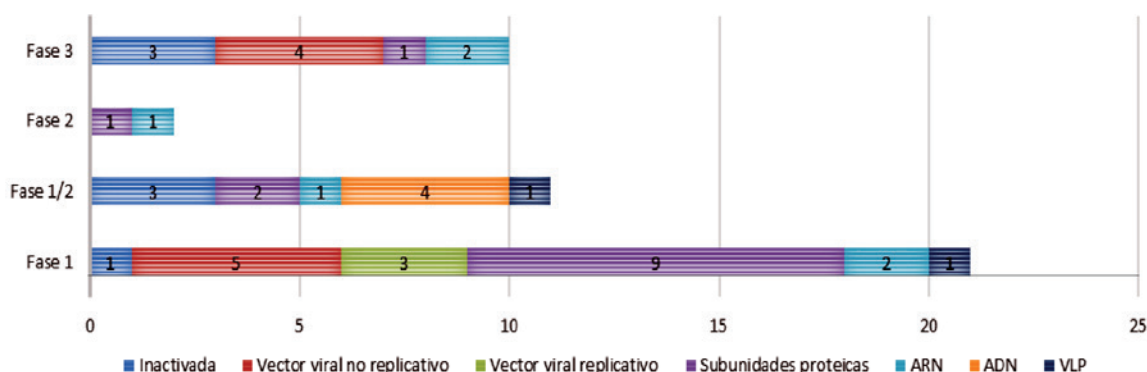
Fuente: Modificado de CDC <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-09/COVID-07-Dooling.pdf>

que han sido inactivados o debilitados para que no puedan causar enfermedades. Pueden provocar fuertes respuestas inmunes protectoras y conferir inmunidad de por vida después de solo una o dos dosis.

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) ha realizado la propuesta de priorización de los grupos a vacunar teniendo en cuenta diferentes criterios como la disponibilidad de dosis, factores inherentes a las características de las vacunas (cadena de frío, etc.) y poblaciones priorizadas tanto por su exposición aumentada y capacidad de transmisión (Ej.: personal de salud, personal en primera línea de atención) como por su mayor riesgo de mortalidad (Ej.: adultos mayores, personas con comorbilidades).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, al 19 de octubre se encuentran 142 candidatas en fase preclínica y 44 candidatas en fase clínica (21 fase I; 11 fase I/II; 2 fase II y 10 fase III).

Candidatas vacunales según plataforma y fase de estudio (Actualizado a 19-Oct-20)



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Organización Mundial de la Salud. Disponible: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

En la siguiente *Tabla* se resumen las principales características de las candidatas vacunales más avanzadas.

Plataforma	Laboratorio	Origen	Antígeno/Adyuvante
ARNm	Pfizer- Bintechnology-Fosun Pharma	EEUU-Alemania-China	ARN m que codifica el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S de SARS-CoV-2
	Moderna NIH	EEUU	ARN m que codifica la porción larga de la proteína de fusión (S-2P) y el dominio de unión al receptor (S1) de la proteína S de SARS-CoV-2
Vector Viral	AztraZeneca	Reino Unido-Suecia	Adenovirus de chimpancé no replicativo transportando genoma que codifica la porción larga de la proteína S
	Gamaleya	Rusia	Adenovirus humano 26 (1ª dosis) y 5 (2ª dosis) no replicativo transportando genoma que codifica la proteína S completa de SARS-CoV-2
	Janssen	EEUU	Vector viral Adenovirus humano 26 transportando genoma que codifica la proteína S completa de SARS-CoV-2
	Cansino	China	Vector viral Adenovirus humano 5 transportando genoma que codifica la proteína S completa de SARS-CoV-2

<i>Inactivadas</i>	Sinopharm-Wuhan	China	Vacuna de virión completo (cepa WIV04) inactivada adyuvantada con hidróxido de aluminio
	Sinopharm-Beijing	China	Vacuna de virión completo (cepa WIV04) inactivada adyuvantada con hidróxido de aluminio
	Sinovac	China	Vacuna de virión completo inactivada adyuvantada con hidróxido de aluminio
<i>Subunidades proteicas</i>	Novavax	EEUU	Vacuna recombinante de nanopartículas construida a partir la longitud completa de la proteína S de SARS-CoV-2 con Matrix-M1 como adyuvante.

CONCLUSIONES

- Es fundamental que las vacunas candidatas cumplan todas las fases de investigación antes de ser aprobadas por la autoridad nacional regulatoria.
- La distribución de las vacunas a los países deberían basarse en un concepto de equidad.
- Es fundamental definir los grupos prioritarios para la vacunación para optimizar el recurso disponible.

DRA. ÁNGELA GENTILE.

Jefa de División Promoción y Protección de la Salud, Epidemiología, HNRG.

DRA. MARÍA DEL VALLE JUÁREZ.

Médica de planta. División Promoción y Protección de la Salud, Epidemiología, HNRG.

Etiquetado frontal de advertencias



El etiquetado frontal (EF) de advertencias consiste en colocar una leyenda de: “EXCESO DE nutrientes críticos” en el frente de los productos alimentarios, buscando brindar información directa que permita a los consumidores identificar de forma rápida y fácil los productos que contienen cantidades en exceso de esos nutrientes críticos.

Es una medida fundamental que ayuda a promover un conjunto de políticas integrales, como los entornos escolares saludables, la restricción del marketing de alimentos de baja calidad nutricional y políticas fiscales, para finalmente mejorar los entornos alimentarios y prevenir el sobrepeso, la obesidad y las enfermedades crónicas no transmisibles.

El EF de advertencia con octógonos negros es el que mejor cumple con el objetivo de salud pública y ya se ha implementado en otros países de la región como México, Chile, Perú y Uruguay.

- Orienta a los consumidores en la compra de alimentos más saludables.
- Desmotiva el consumo de productos con exceso de grasa, azúcar y sal.
- Logra contrarrestar el efecto positivo que tienen los mensajes de nutrición (“0 % grasas trans”, por ejemplo) en la intención de compra.

- Colabora en la modificación de las decisiones de compra, independientemente del nivel socio-económico y educativo.
- Garantiza el derecho del consumidor a la información.

Desde la Coalición Nacional para Prevenir la Obesidad en Niños, Niñas y Adolescentes se promueven políticas basadas en los mejores estándares nacionales, regionales e internacionales de salud, que sostienen la promoción de un sistema de advertencias de octógonos basado en el sistema de perfil de nutrientes de la Organización Panamericana de la Salud. Este perfil ha sido elaborado por la máxima autoridad sanitaria de la región y se correlaciona con las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA).

Fuente: Mitos y realidades del etiquetado frontal de advertencias. Coalición Nacional para Prevenir la Obesidad en Niños, Niñas y Adolescentes.

Cuerpos que duelen. Historias de hospital

DANIELA KAPLAN

Editorial Letra viva, Bs. As. 2020

Hace su llegada este libro de Daniela Kaplan en una oportunidad privilegiada: la Pandemia generada por el COVID-19 ha vuelto a poner al desnudo, una vez más, la fragilidad de nuestros cuerpos, el desequilibrio de fuerzas entre nuestros medios y la potencia de la naturaleza, y el ambiguo valor del “otro”, del prójimo, como dador de auxilio y agente de contagio... Esta vez las fuentes del malestar freudiano nos afectan a todos al mismo tiempo, aunque revelando dramáticamente los efectos de la desigualdad. Esta vez el dolor por la enfermedad, por la pérdida de lo que amamos, “dolor físico y dolor moral” han alcanzado escala planetaria. Esta catástrofe es el marco en el que recibimos las palabras de la autora.

El libro se articula en torno al trabajo realizado en el área de Interconsulta de Salud Mental en el HNRG durante más de veinte años. En su presentación se escuchan resonar los ecos de los pasos dados por otros, por los pioneros, por los que abrieron el camino en la Sala XVII con valor fundacional. Se escuchan los pedidos de variados actores: médicos, enfermeros, padres, pacientes. Se escuchan las demandas que pretenden que “las cosas marchen”, se escuchan los crujidos de los ideales que se fracturan, se escuchan las exigencias imperiosas que soportan los médicos a quienes se requiere como portadores de un saber sobre la enfermedad y también como agentes del “sistema”, se escuchan los silencios a los que cada uno nos vemos confrontados al momento de bordear los límites del saber. Y es justamente aquí donde Daniela da un paso más, que es propio, absolutamente singular; que pone a nuestra consideración; que articula teóricamente; pero sobre todo que nos invita a pensar. Su praxis así transmitida es una oportunidad para poner de relieve una pregunta sobre el sufrimiento y los medios con los que lo abordamos.

Pero por sobre todas las cosas, lo que se escucha es el dolor... Esos cuerpos que duelen. Hay allí un movimiento, que no es un recurso literario, sino testimonio en acto de la materia prima con la que estructura su quehacer y su posición: del llanto (o de su ausencia) Daniela hace llamado, como ella misma dice le “hace caso” a los niños y construye un “caso” de cada consulta. Trabajo delicado de entrecruzamiento entre lo



general de la teoría y lo particular del sufrimiento, donde a la necesaria tensión entre un saber con aspiraciones de universalidad y la imposibilidad de la presencia del testigo en el lazo transferencial, ella responde con estas "Historias de hospital" que transforman el anonimato del sujeto al que lo confina la enfermedad en un título propio para cada relato. Primera operatoria de metaforización, a cargo del analista. Ese es el nombre restituido a cada cuerpo que duele. Es el pasaje del dolor a un "me duele" hecho de las palabras únicas con las que cada niño fue hablado desde antes de su nacimiento, con las imágenes que revistieron su carne, con las experiencias que tallaron su cuerpo. Es su trabajo mismo el que da cuenta de la articulación que ella destaca: "el discurso es el destino"... no la anatomía.

Lacan llama falla epistemo-somática al efecto que tiene el progreso de la ciencia en la relación de la medicina con el cuerpo. Frente a eso que falla, que revela lo arisco del cuerpo, las satisfacciones paradójicas que no se dejan reducir; frente a la presencia del dolor que amenaza la frágil unidad corporal, que no permite "pasar a otra cosa", que actualiza la prematuración y la dependencia del otro... frente a eso, Daniela elige quedarse y hace su diferencia con el consejo de Erasmo ante el malestar: "levantarse e irse". Elige quedarse y oficiar el oficio de analista, sosteniendo la difícil posición de catalizador para que ese dolor se articule en una palabra que sea verdadera.

A todos y a cada uno de quienes ejercemos nuestra práctica en relación al sufrimiento infantil, en este libro, Daniela nos habla... si aceptamos dejarnos interpelar.

LIC. ALEJANDRA PALLOTTO.

Psicóloga. Depto. de Urgencia, HNRG.

Premios Revista Hospital de Niños a la producción científica 2019

Primer premio

Aplicación de Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) en pacientes con sospecha clínica de Síndrome de Deleción 22q11.2 (SD22q11.2)

(Rev Vol 61 Nº 272, año 2019)

Bárbara Casali, Florencia Villegas, Romina Armando, Celeste Arguelles, María del Carmen Fernández, Claudia Arberas, Adriana Boywitt, Rodolfo De Bellis, Alejandro Laudicina, María Gabriela Ropelato, Ignacio Bergadá, Graciela del Rey

Premio accésit

Tabaquismo prenatal: impacto respiratorio en el primer año de vida

(Rev Vol 61 Nº 272, año 2019)

Gabriela Aída Szulman