

Problemas en Vacunología
17 de Octubre, 2018
Vacunología 2018, SLIPE, Panamá

Myron M. (Mike) Levine, M.D., D.T.P.H.

**Grollman Distinguished Professor &
Associate Dean for Global Health, Vaccinology
and Infectious Diseases**

**Founder & Former Director, Center for Vaccine
Development (1974-2014)**

**U. of Maryland School of Medicine,
Baltimore, MD, USA**



Vacunología (Vaccinology)

Citas en Pub Med buscando el término “vaccinology”:

- 1960-69 -- 0
- 1970-79 -- 4
- 1980-89 -- 10
- 1990-99 -- 175
- 2000-09 -- 696
- 2010-13 -- 840
- 2014 -- > 2000

Vacunología clínica, vacunología inversa, vacunología estructural, vacunología neonatal

Vacunas

*Las mejores intervenciones
médicas costo-efectivas
jamás desarrolladas*

- Protegen el individuo
- Protegen la comunidad (inmunidad colectiva)
- **Eliminación** de una enfermedad al nivel nacional o regional
- **Erradicación global**



Problemas en vacunología

Una perspectiva personal

- del pasado
- del presente
- del futuro

Vacunaciones rutinas para lactantes y niños pequeños

1963, parenteral

- DwPT (toxoides diftérico y toxoides tétanico, anti-tosferina de bacterias enteras)
- Vacuna contra viruela
- Vacuna inactivada contra polio (“la vacuna de Salk”), introducida en 1955)
- Sarampión (introducida en 1963)

1963, oral

- Vacuna viva oral contra polio (“la vacuna de Sabin”, desde 1961)

Cinco vacunas contra seis enfermedades infecciosas diferentes



Vacunas rutinas para lactantes y niños pequeños, EU

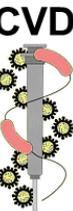
2018, parenterales

- DaPT
- Polio inactivada mejorada
- MMR (Measles/mumps/rubella)
- Hepatitis B
- *Haemophilus influenzae* type b conjugate
- 13-valent pneumococcal conjugate
- QV meningococo conjugate Grupos A/C/W135/Y
- Meningococo Grupo B
- Varicella
- Influenza

2018, oral

- Rotavirus

15 different types of vaccines containing 35 different specific vaccines against a wide array of infectious diseases



Recommended routine vaccines for U.S. infants & toddlers, 2018

Vaccine	Birth	1 mo	2 mos	4 mos	6 mos	9 mos	12 mos	15 mos	18 mos	19-23 mos
Hepatitis B ¹ (HepB)	1 st dose	←-----2 nd dose-----→			←-----3 rd dose-----→					
Rotavirus ² (RV) RV1 (2-dose series); RV5 (3-dose series)			1 st dose	2 nd dose	See footnote 2					
Diphtheria, tetanus, & acellular pertussis ³ (DTaP: <7 yrs)			1 st dose	2 nd dose	3 rd dose			←-----4 th dose-----→		
<i>Haemophilus influenzae</i> type b ⁴ (Hib)			1 st dose	2 nd dose	See footnote 4		←-----3 rd or 4 th dose, See footnote 4-----→			
Pneumococcal conjugate ⁵ (PCV13)			1 st dose	2 nd dose	3 rd dose		←-----4 th dose-----→			
Inactivated poliovirus ⁶ (IPV: <18 yrs)			1 st dose	2 nd dose	←-----3 rd dose-----→					
Influenza ⁷ (IIV)					Annual vaccination (IIV) 1 or 2 doses					
Measles, mumps, rubella ⁸ (MMR)					See footnote 8	←-----1 st dose-----→				
Varicella ⁹ (VAR)						←-----1 st dose-----→				
Hepatitis A ¹⁰ (HepA)						←-----2-dose series, See footnote 10-----→				

Un calendario de vacunaciones demasiado lleno

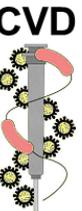
- El número de vacunas recomendadas para lactantes y niños pequeños es cada vez mayor. Lo que significa que nos estamos acercando a un momento donde cuando nos tocará administrar más de una inyección parenteral por miembro.
- *Debemos lograr protección con menos dosis, o con menos vacunas parenterales.*
- *Debemos utilizar formas de vacunación parenteral sin agujas*
- *Necesitamos desarrollar nuevas vacunas para administrar por vía mucosal (oral, nasal, etc.)*

**Qué puede lograr el uso
dirigido de vacunas?**

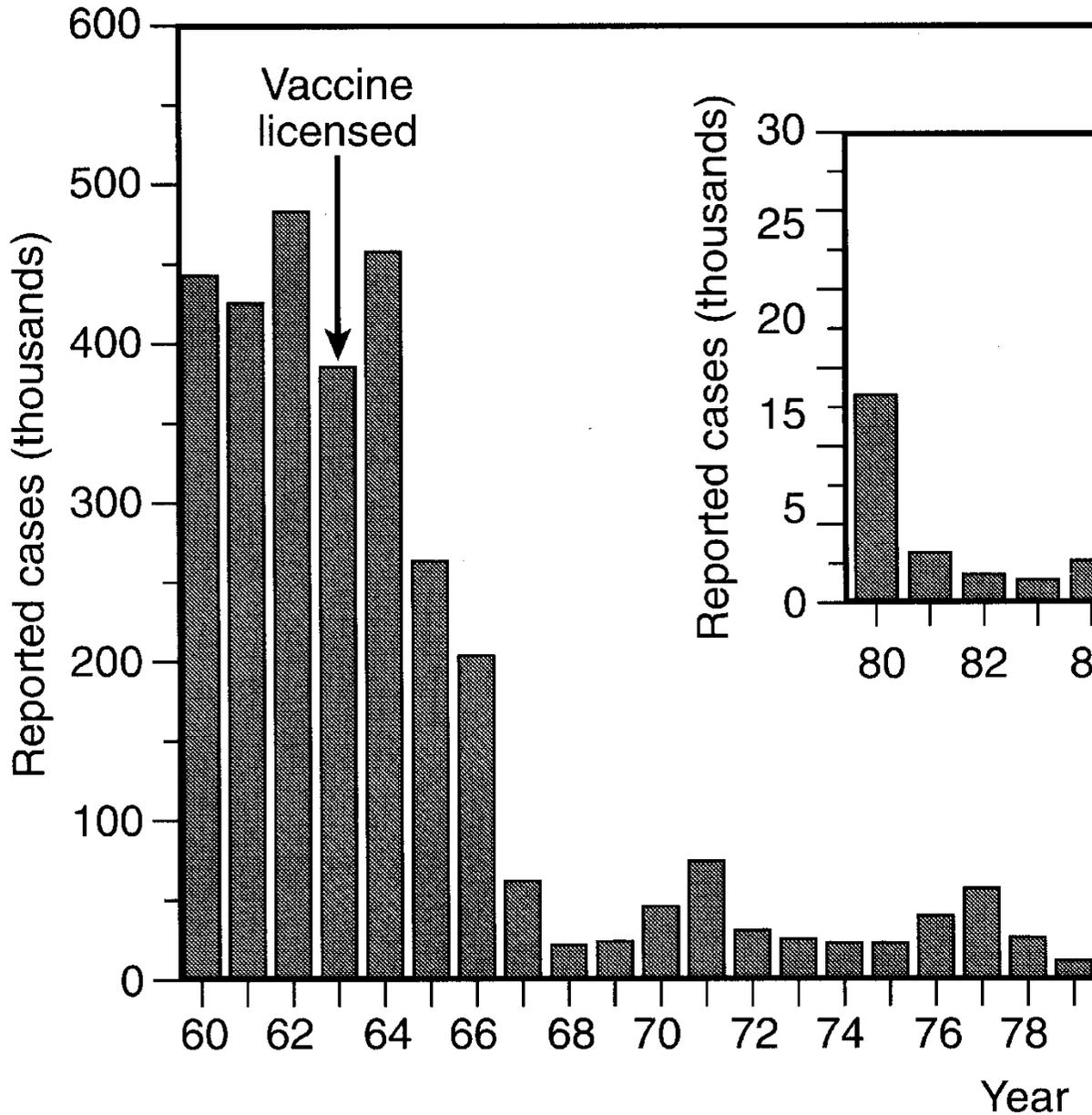
El impacto de inmunizaciones, EU

	<u>Carga Máxima:</u>		Casos, año	% <u>Reducción</u>
	<u>Casos</u>	<u>Año</u>	<u>2015</u>	
Diftéria	206,939	1921	1	99.99
Tos ferina	265,269	1934	18,166	93.2
Polio paralítico*	21,269	1952	0	100
Sarampión	894,134	1941	189	99.99

* causado por virus salvaje



Casos de sarampión, EU, 1960-1996



EPIDEMIOLOGIC BASIS FOR ERADICATION OF MEASLES IN 1967

David J. Sencer, M.D.
H. Bruce Dull, M.D.
Alexander D. Langmuir, M.D.

A STATEMENT BY THE PUBLIC HEALTH SERVICE

FOR CENTURIES the measles virus has maintained a remarkably stable ecological relationship with man. The clinical disease is a characteristic syndrome of unstable constancy and only moderate severity. Complications are infrequent, and, with adequate medical care, fatality is rare. Susceptibility to the disease after the waning of

Vol. 82, No. 3, March 1967

253

Casos de sarampión, EU, 2001 – 2016

(datos del Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad del CDC)



Casos de sarampión, EU, 2014

- La mayoría de los casos resultaron de **importaciones**
- 77% de los 635 casos en los EU **no fueron vacunados**
- 79% de casos declararon **exenciones (religiosas, filosóficas)**
- 12% de los casos tuvieron que ser **hospitalizados**
- La **alta cobertura de vacunación** contra sarampión en los EU (91% en niños 19-35 meses de edad) limitó la propagación del virus de estos casos a personas susceptibles (que **enfatisa la importancia de mantener alta cobertura de vacunación** en la población)
- Muchos casos en EU en 2014 fueron asociados con una brote grande de sarampión en las Islas Filipinas.
- Un gran brote multi-estado fue vinculado a Disneylandia (CA)
- El virus de sarampión de Disneyland (B3) fue idéntico al virus del brote de 2014 en las Islas Filipinas

Para obtener el máximo beneficio de las vacunas, cómo podemos mantener un alto nivel de cobertura de vacunación?

Dudas hacia las vacunas y los grupos organizados anti-vacunación

- El éxito de las vacunas que han resultado en la desaparición de enfermedades graves y previamente comunes (por ejemplo, el sarampión, la poliomielitis paralítica) ha dado a luz a “dudas de vacunación” y una dura retórica anti-vacuna
- Las personas y los padres ya no ven los estragos de ciertas enfermedades infecciosas y consideran que las raras reacciones adversas de las vacunas representan un peligro mayor que el patógeno salvaje
- *Abordar este problema es muy específico de la cultura. Requiere más que datos, evidencia y lógico*

Seguridad de vacunas - hecho, ficción y percepción pública

Algunas calamidades documentadas de vacunas:

- Cutter IPV incident, 1955
- Vaccine-associated paralytic polio (VAPP)
- Swine flu vaccine & Guillain-Barré syndrome, 1976
- Rotashield[®] & intussusception, 1999
- (Pandemrix 2009 H1N1 flu vaccine & narcolepsy)*

Algunas incriminaciones espurias:

- MMR and inflammatory bowel disease
- MMR and autism
- Hib conjugate and juvenile diabetes
- HBV and multiple sclerosis
- Thimerosal in vaccines and autism



Los grupos anti-vacuna son muy activos (publicaciones, sitios web, películas, testimonios de celebridades destacadas) y han generado dudas sobre las vacunas y la vacunación



**Unos programas de
erradicación y de
eliminación de enfermedades
transmisibles donde el
humano es el reservorio del
patógeno**



**PROGRAMA
DE
ERRADICACIÓN
DE LA VIRUELA,
BANGLADESH,
1975**



Smallpox, Karachi, Pakistan 1967

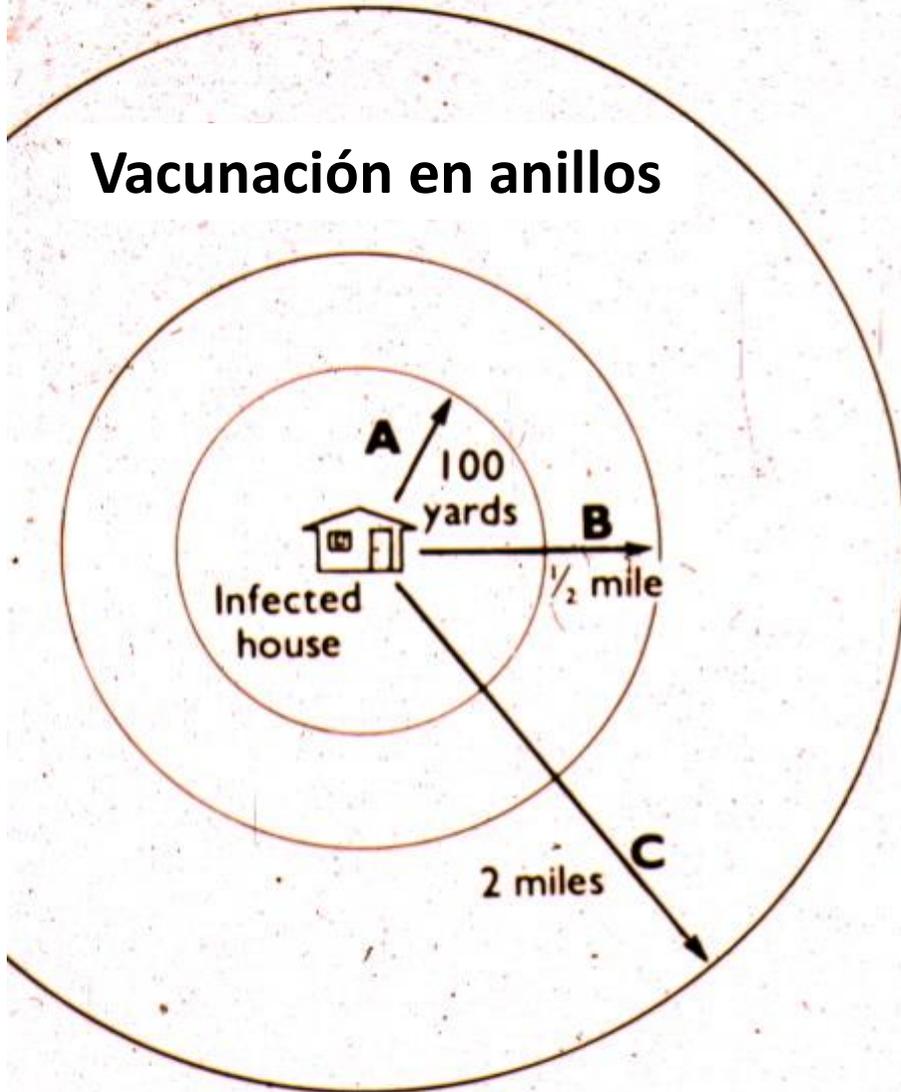
Bangladesh, 1972

**SMALLPOX ERADICATION PROGRAM,
RAJSHAHI, BANGLADESH, 1975
Surveillance & Containment Teams**



Tácticas de contención de la viruela

Vacunación en anillos



Infected house

Isolate patient

Enumerate and vaccinate residents and visit

Twice-daily inspection for fever and rash

House guards (24 hours)

Zone A (100 yards)

Enumerate and vaccinate residents and visit

Twice-daily inspection for fever and rash

Zone B (100 yards to 1/2 mile)

Enumerate and vaccinate residents

Daily house check for fever and rash

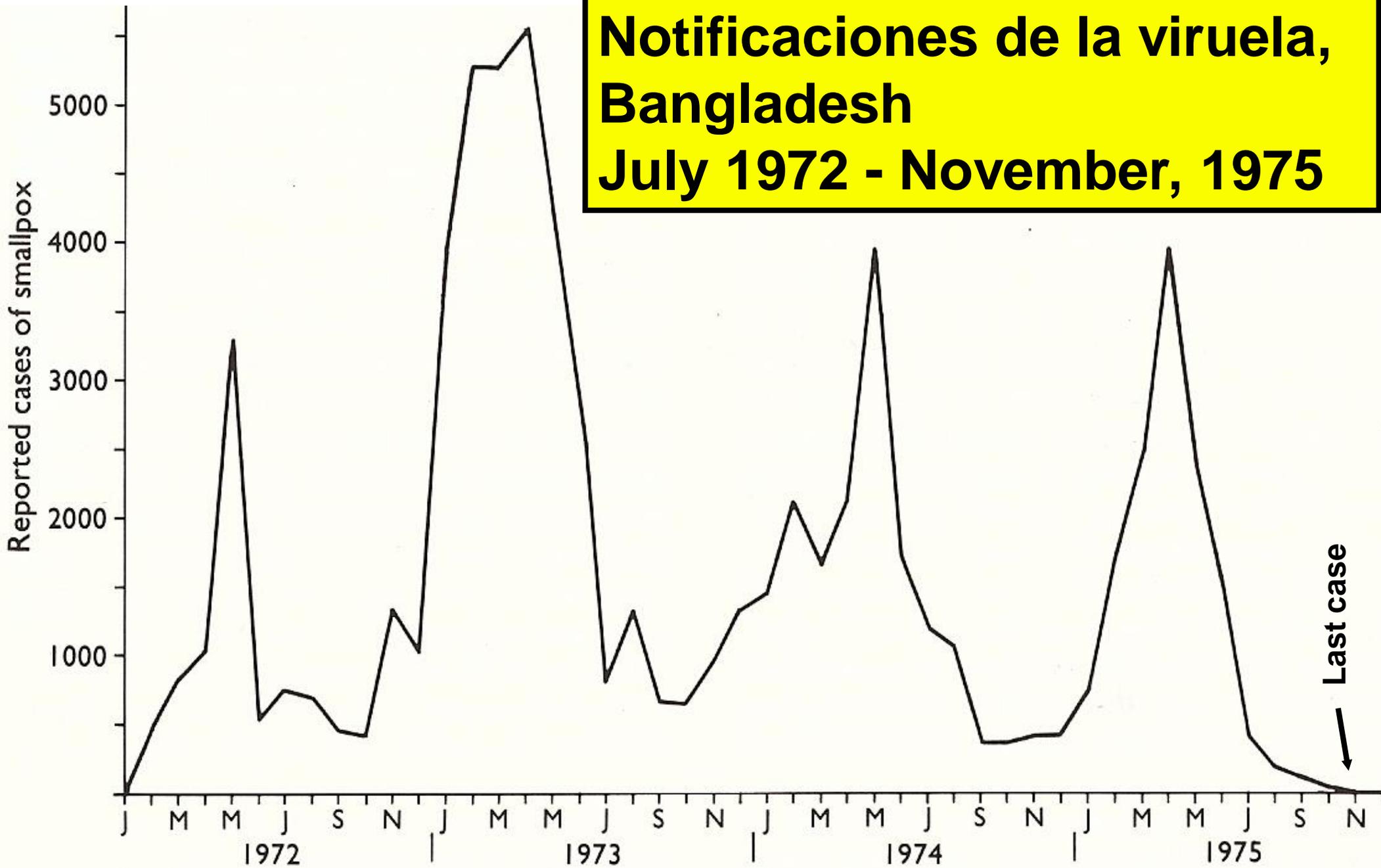
Zone C (1/2 mile – 2 miles)

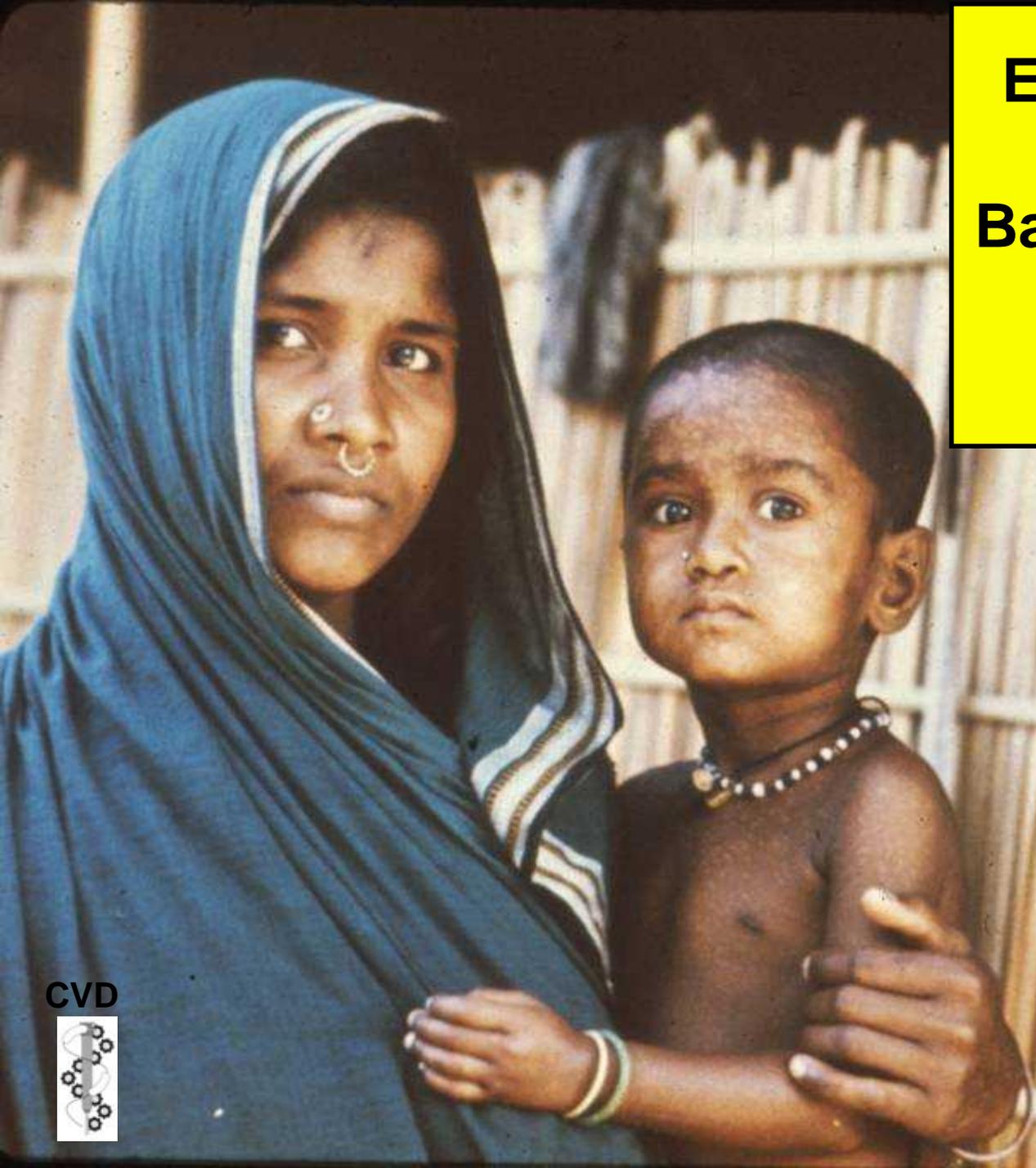
Check every 5 days for fever, rash, or signs of
information

3. Bangladesh: containment of smallpox outbreaks.



Notificaciones de la viruela, Bangladesh July 1972 - November, 1975





E
Ba



LA
975
ca



uja

CVD



Actualización en la erradicación de poliomielitis

- **1988** – Estimaron 350,000 casos de polio paralítico en 125 países endémicos cuando empezó la Iniciativa Global para Erradicar Polio
- **Year 2000** Objetivo Polio Zero
- **1999** – Último caso de polio por virus salvaje **tipo 2**
- **2012** – Último caso de polio por virus salvaje **tipo 3**
- **2017** – Solamente 22 casos de poliovirus salvaje **tipo 1** en el mundo (Afghanistan 14, Pakistan 8)
- **2018** – Hasta Oct 4, 19 casos of de poliovirus salvaje **tipo 1** en el mundo (Afghanistan 15, Pakistan 4)



Pulmón de acero – 1971 polio epidemic, República Dominicana



Vacunación masiva reactiva con **OPV**– 1971 epidemia de polio, RD

Dr. Ciro de Quadros, leader of polio elimination in the Western Hemisphere



Certification of the Eradication of Indigenous Transmission of Wild Poliovirus in the Americas

Frederick C. Robbins and Ciro A. de Quadros

*Case Western Reserve University, School of Medicine, Cleveland, Ohio;
Special Program for Vaccines and Immunization; Pan American Health
Organization, Washington, DC*

J Infect Dis 1997

Prof. Tariq Bhutta, pediatrician, a pioneer of polio eradication in Pakistan



Right to left:
Prof. Tariq Bhutta,
Prof. Mike Levine,
Dr. Aquila Bhutta,
Mrs. Suzanne Levine

Swallow Falls State Park,
Garrett County, MD
July 2017

Antes de la creación del Program Ampliado de Inmunización (PAI) a mediados de la década de 1970, <5% de lactantes en los países en vías de desarrollo recibían inmunizaciones de rutina

Tétano fatal en un joven de 13 años de edad en Costa Rica, 1966



Programa Ampliado de Inmunización (PAI)

- El concepto para el **PAI** fue estimulado por el buen éxito del Program para Erradicar Viruela y las lecciones logísticas y de manejo aprendidas
- **PAI** fue aprobado por la Asamblea Mundial de Salud, 1977
- Las poblaciones iniciales seleccionadas fueron: **lactantes, mujeres embarazadas**
- Vacunas **iniciales** seleccionadas (**BCG, DTwP, OPV, sarampión**)
- Estas vacunas son **sensibles a temperaturas altas o congelación**
- Por eso, establecieron **la cadena de frío**
- Realidades del PAI actual en países de ingresos bajos y medios
 - La mayoría de las vacunas requieren **3 dosis**
 - La mayoría de las vacunas se administran por vía **parenteral**
 - Nuevas vacunas costosas vienen en frascos o jeringas de dosis única
 - **Necesitaremos la cadena de frío por muchos años más**

La cadena de frío debe ser modernizada

- La cadena de frío mantiene las vacunas a las temperaturas apropiadas y por eso previene la inactivación de vacunas vivas por alta temperatura y previene la congelación de vacunas conjugadas o de proteína por temperaturas muy bajas
- *La cadena de frío debe ser modernizada*
- *Lo más difícil es mantener la cadena de frío mientras se alcanza lo inalcanzable.*
- *Hay avances técnicos como **Arktek** y **drones***

Avances en tecnología pueden transformar la cadena de frío. Un ejemplo es “Arktek”, un “Passive Vaccine Storage Device”

Arktek device



Arktek device



WHO-sponsored field trial of efficacy of single-dose Ebola vaccines based on randomized immediate or 21-day delayed ring vaccination, Guinea, May 2015



Ana Maria Henao-Restrepo
Andrea Vicari



Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial

Ana Maria Henao-Restrepo, Ira M Longini, Matthias Egger, Natalie E Dean, W John Edmunds, Anton Camacha, Miles W Carroll, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Stefanie Hossmann, Many Kader Kondé, Souleymane Kone, Eeva Kuisma, Myron M Levine, Selma Mandal, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, Conall H Watson, Sakoba Keita, Marie Paule Kieny, John Arne Rottingen

The Lancet

Published online July 31, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)6117-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)6117-5)



PAI - Entregando vacunas a ellos que las necesitan *y se alcanzando lo inalcanzable*

Storage in main cities



Storage in Health centers



Transporting vaccine to the “unreachable”



Arktek



The future?

Drones voladores



Llevar vacunas a quienes las necesitan -- Entregas por drones voladores y paracaídas



Drones voladores de la compañía **Zipline** están entregando vacunas, sangre, plasma y medicinas en zonas muy rurales en Rwanda y Tanzania en Africa



La Alianza GAVI

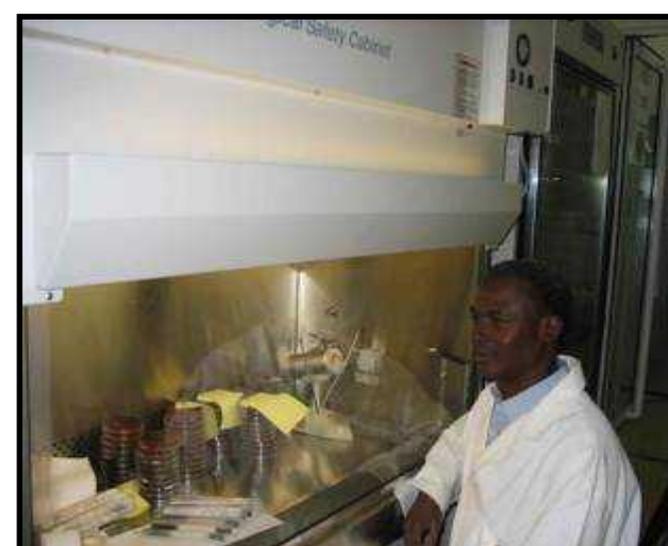
**(Lanzamiento global ocurrió en
Febrero del 2002)**

Acceso

Equidad

Inversión

Centro para Vacunas en Desarrollo – Mali (CVD-Mali)



**Incidencia de infecciones invasoras por Hib por
100,000 lactantes de varias edades 7/2002 - 6/2005
(S Sow et al, Pediatr Infect Dis J 2005)**

Grupo etario	Número promedio de casos anuales per 10⁵
0-1 m	14.2
2-3 m	43.4
4-5 m	223.6
6-7 m	376.6
8-9 m	301.3
10-11 m	126.6
0-11 m	174.9



Carga de infecciones invasoras causadas por Hib, Bamako, Mali

Entre los lactantes 4-11 meses de edad ingresados al hospital:

- 12% de todos los ingresos fueron debidos a las infecciones invasoras por Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b)
- 19.3% de los muertes se debieron a Hib

S Sow et al, *Pediatr Infect Dis J* 2005



Voluntad política resultó en una decisión de salud pública

- Vigilancia demostró una carga muy alta de infecciones invasoras por Hib, confirmadas bacteriológicamente
- El gobierno de Mali apoyó la propuesta del CVD-Mali para introducir la vacuna Hib conjugada para todos los lactantes Malienses
- Con **apoyo de GAVI** la vacuna pentavalente (incluyendo Hib) fue introducida en el PAI en Bamako
- **Vigilancia clínica y bacteriológica continuó para medir el impacto de las vacunaciones**

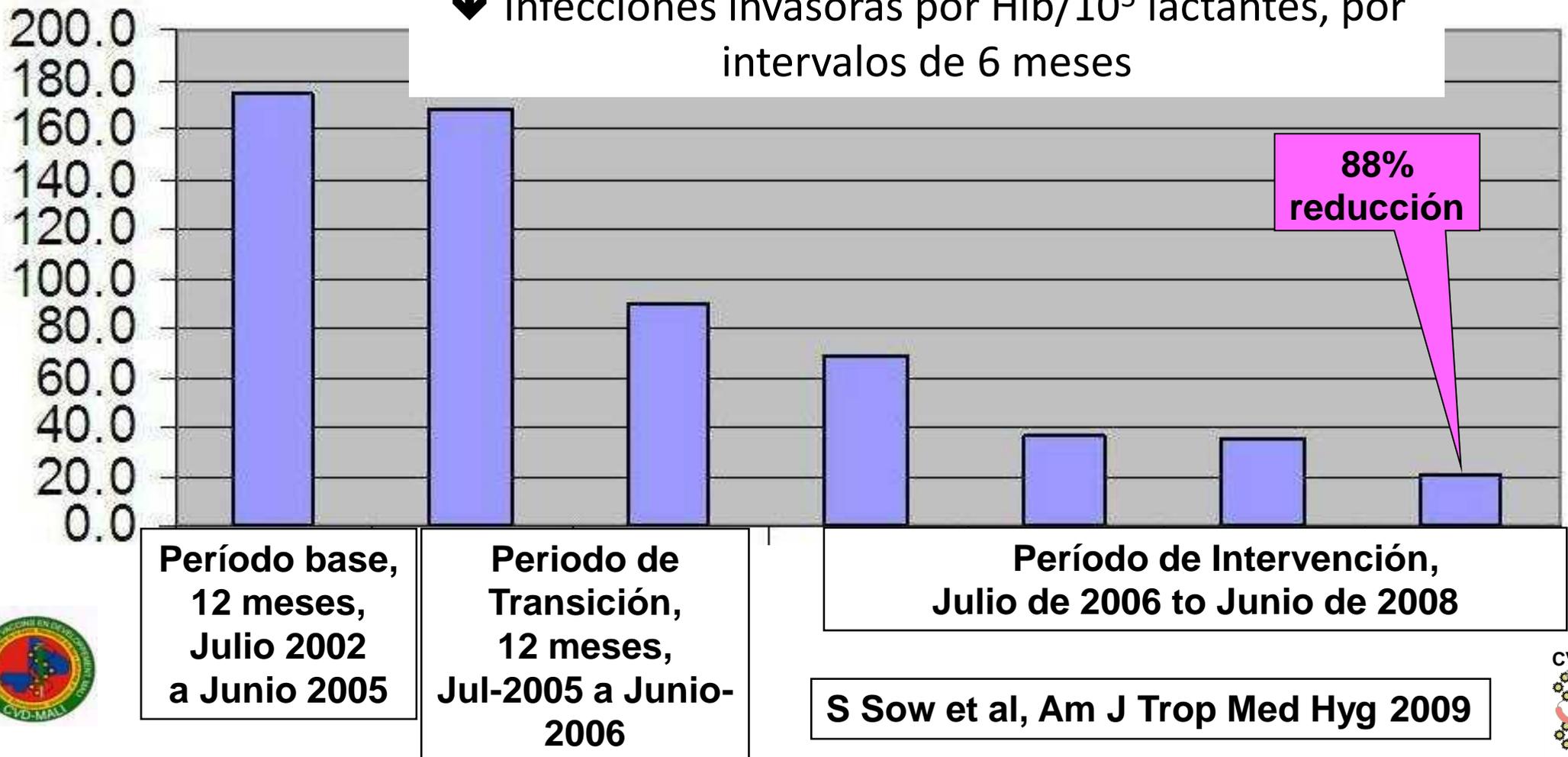


↑
El Presidente Amadou
Toumani Toure

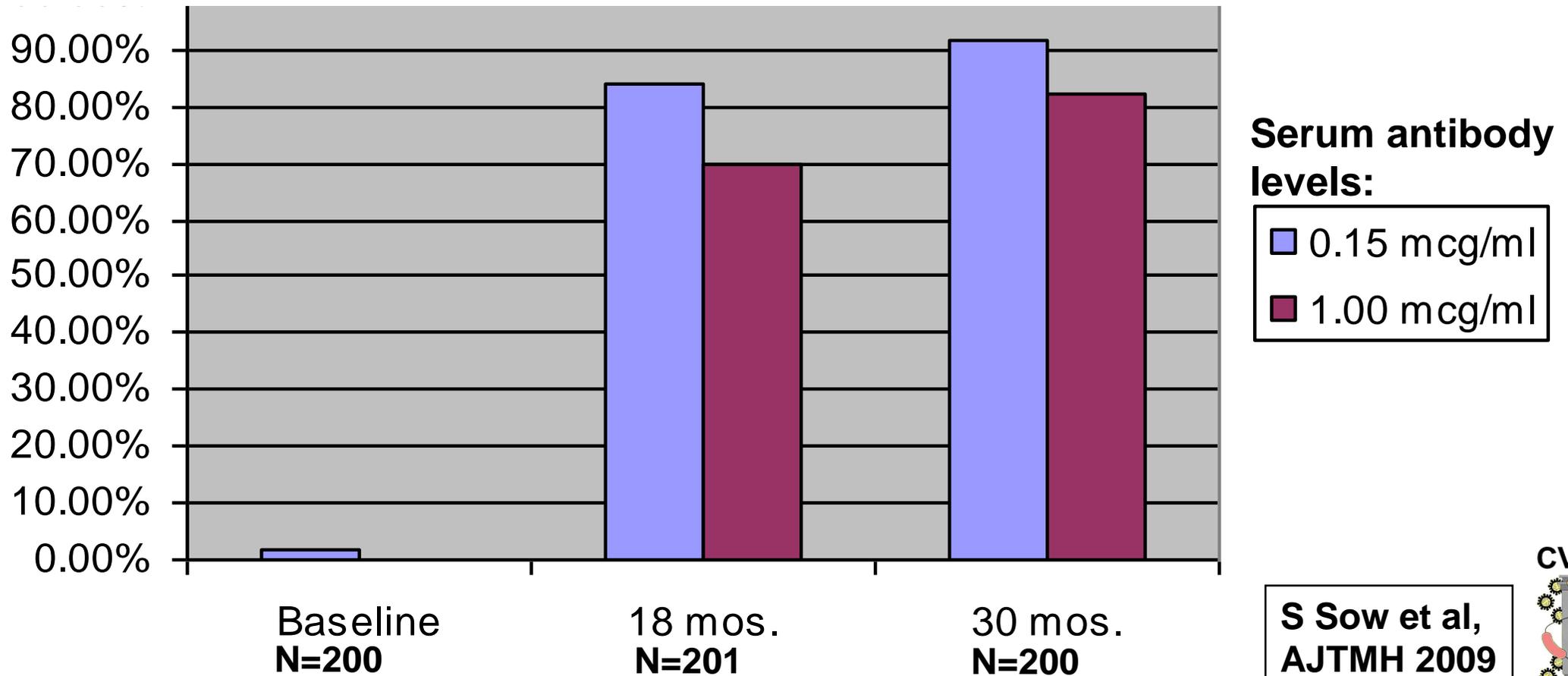


El impacto de la introducción de la vacuna conjugada contra Hib sobre infecciones invasoras por Hib en lactantes en Bamako, Mali

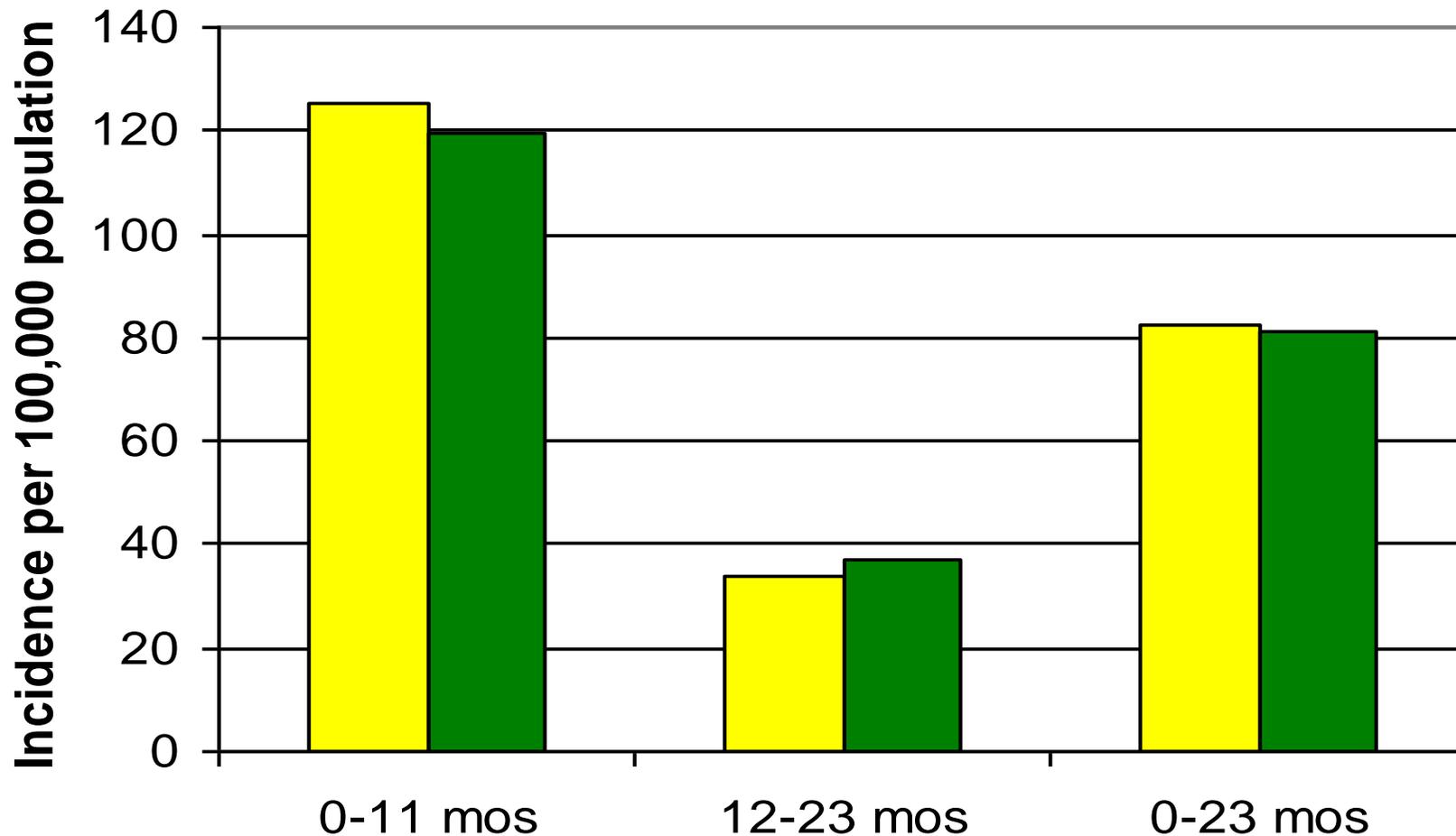
↓ Infecciones invasoras por Hib/ 10^5 lactantes, por intervalos de 6 meses



Prevalencia de anticuerpos contra el polisacárido capsular PRP de Hib en suero de lactantes Malienses 6-7 meses de edad antes y 18 & 30 meses después de la introducción de la vacuna conjugada Hib en el PAI de Mali



Falta de impacto de la introducción de la vacuna conjugada Hib sobre hospitalizaciones por casos de infecciones invasoras neumocócicas



S Sow et al,
AJTMH 2009

■ Baseline
■ Intervention



Problemas que enfrenta la vacunología, 2019

Disponibilidad de vacunas

- Problemas de disponibilidad de vacunas existen a niveles globales, regionales y nacionales.
 - *De ahora en adelante, los fabricantes de vacunas en países en vías de desarrollo deben proveer vacunas más complejas y sofisticadas (e.g., rotavirus y conjugados neumococicas multivalentes) para cumplir con la demanda global.*

Disponibilidad de vacunas prevenir influenza

- Cambios menores (“drifts”) en los virus circulantes de influenza dificultan la producción de suficientes dosis de vacuna para las poblaciones susceptibles
- Cambios mayores (“shifts”) de los virus influenza representan un problema aún mayor para producir suficientes dosis.
- *Si ocurriera en el futuro una pandemia de influenza causada por un virus igualmente virulento como el virus de 1918-1919, no existe al nivel mundial la capacidad de producir dosis suficientes para proteger toda la población global*

Unos otros problemas

- Cómo medimos de manera confiable la cobertura de la vacuna y la calidad y el impacto de los servicios de inmunización?
- *Incuestas serológicas producen datos objetivos*
- *Medida de títulos de anticuerpos IgG en fluido oral (fluido crevicular)*

Strategies for Coordination of a Serosurvey in Parallel with an Immunization Coverage Survey

Mark A. Travassos,* Berhane Beyene, Zenaw Adam, James D. Campbell, Nigisti Mulholland, Seydou S. Diarra, Tassew Kassa, Lisa Oot, Jenny Sequeira, Mardi Reymann, William C. Blackwelder, Marcela F. Pasetti, Samba O. Sow, Robert Steinglass, Amha Kebede,† and Myron M. Levine†

Center for Vaccine Development, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland; Ethiopian Public Health Institute, Addis Ababa, Ethiopia; JSI Research and Training Institute Inc., Arlington, Virginia; Department of Social Work, The Women's Hospital, Melbourne, Australia; Centre pour le Développement des Vaccins, Bamako, Mali

Am. J. Trop. Med. Hyg., 93(2), 2015, pp. 416–424

doi:10.4269/ajtmh.15-0198

Copyright © 2015 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene



Immunization Coverage Surveys and Linked Biomarker Serosurveys in Three Regions in Ethiopia

Mark A. Travassos¹, Berhane Beyene², Zenaw Adam³, James D. Campbell¹, Nigisti Mulholland⁴, Seydou S. Diarra⁵, Tassew Kassa², Lisa Oot³, Jenny Sequeira³, Mardi Reymann¹, William C. Blackwelder¹, Yukun Wu¹, Inna Ruslanova¹, Jaya Goswami¹, Samba O. Sow⁵, Marcela F. Pasetti¹, Robert Steinglass³, Amha Kebede², Myron M. Levine^{1*}

1 Center for Vaccine Development, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States of America, **2** Ethiopian Public Health Institute, Addis Ababa, Ethiopia, **3** JSI Research & Training Institute Inc., Arlington, Virginia, United States of America, **4** Department of Social Work, The Women's Hospital, Melbourne, Australia, **5** Centre pour le Développement des Vaccins, Mali (CVD-Mali), Bamako, Mali

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0149970 March 2, 2016



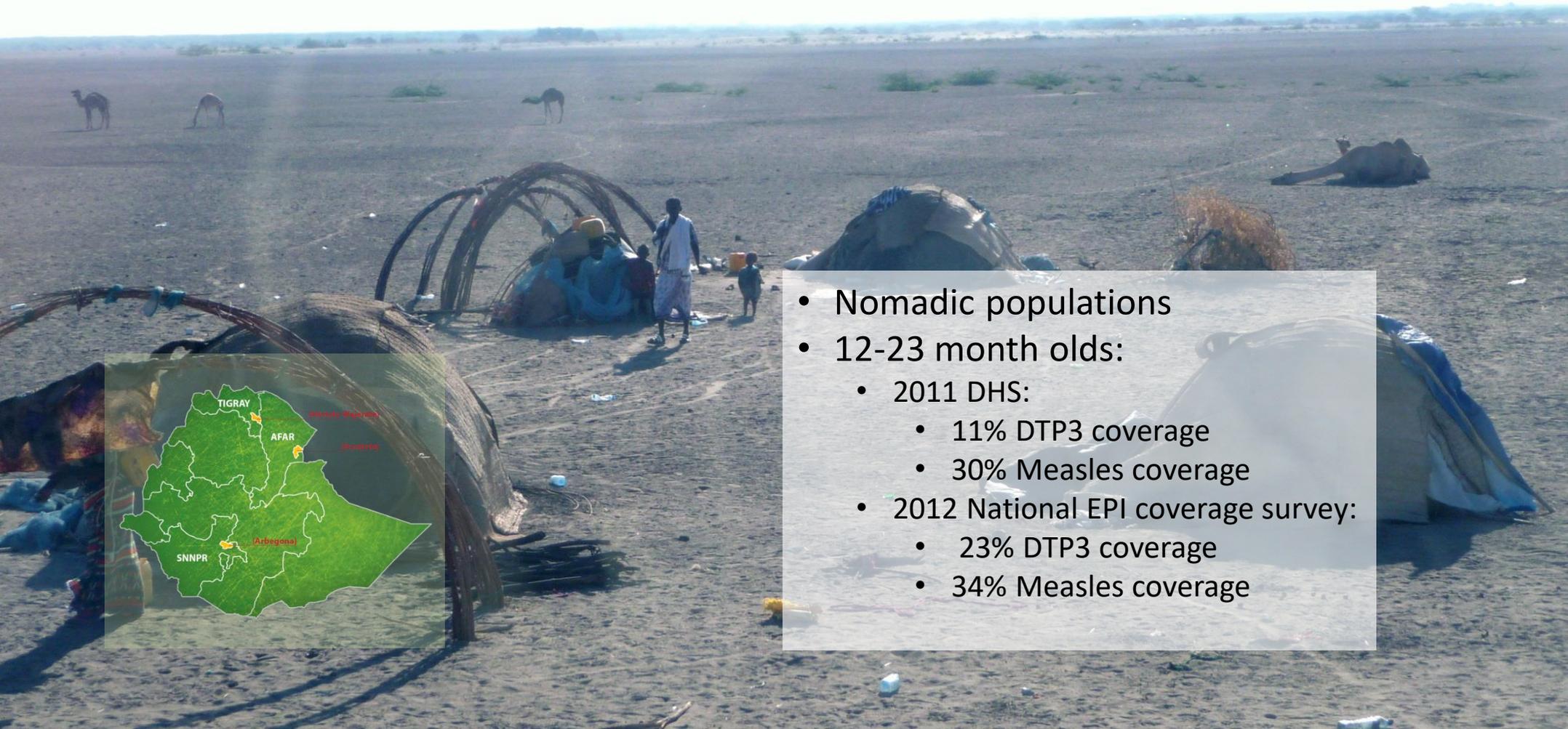
Design of Serosurveys

Age group	Number of woredas	Sample size in each woreda	Tetanus Antitoxin	Measles Ab	Hib PRP Ab
12-23 months	3	300 children	Yes	Yes	If enough serum is available
6-8 months	3	100 children	Yes	If enough serum is available	Yes

Woreda Sites



Woreda Site: Assaita, Afar



- Nomadic populations
- 12-23 month olds:
 - 2011 DHS:
 - 11% DTP3 coverage
 - 30% Measles coverage
 - 2012 National EPI coverage survey:
 - 23% DTP3 coverage
 - 34% Measles coverage

Woreda Site: Arbegona Southern Nations, Nationalities, and People's Regions



- 12-23 month olds:
 - 2011 DHS:
 - 38% DTP3 coverage
 - 58% Measles coverage
 - 2012 National EPI coverage survey:
 - 79% DTP3 coverage
 - 79% Measles coverage

Measurement of Tetanus Antitoxin in Oral Fluid

A Tool to Conduct Serosurveys

Milagritos D. Tapia, MD, Marcela F. Pasetti, PhD,* Lilian Cuberos,* Samba O. Sow, MD, MSc,†
Mama N. Doumbia, MD,† Modibo Bagayogo, MD,† Karen L. Kotloff, MD,*
and Myron M. Levine, MD, DTPH**

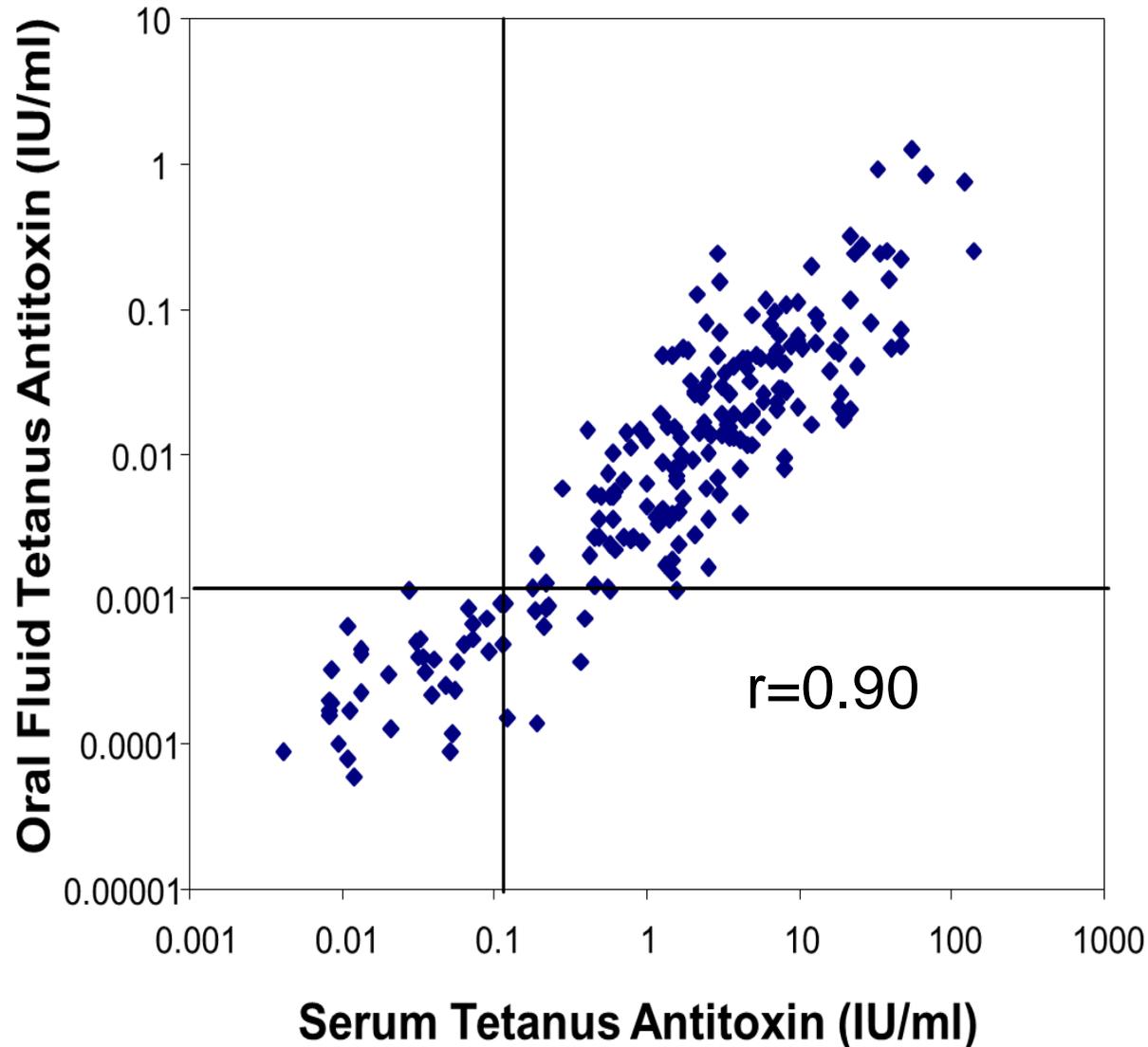
The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 25, Number 9, September 2006

Our landmark -- Early field studies in Mali (2004) measuring tetanus antitoxin in oral fluid and serum.



Oracol® foam swab for collecting oral fluid

Correlation of tetanus antitoxin titers measured in serum and oral fluid of 212 Malian subjects by IgG-ELISA



Tapia et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006



**IgG tetanus antitoxin titers in serum vs oral fluid of Malian infants
age 2-10 months (M Tapia et al PIDJ 2006)**

Age (mos)	DTP doses	N	% serum with ≥ 0.15 IU/ml	% oral fluids with ≥ 0.0015 IU/ml
2	0	8	88	88
	1	6	100	100
	2	5	100	100
4	1	4	75	25
	2	3	100	100
	3	12	100	100
6	3	30	97	97
8	2	1	100	100
	3	15	100	93
9-10	0	1	0	0
	1	3	67	67
	2	3	100	67
	3	22	100	96

New “Oracol-like” swab made by BD



BD-Symbient device to extract oral fluid, mix it with buffer and dispense 3 drops into a BD Veritor™ System cassette

BD Veritor cassette for measuring IgG Vi antibody in oral fluid

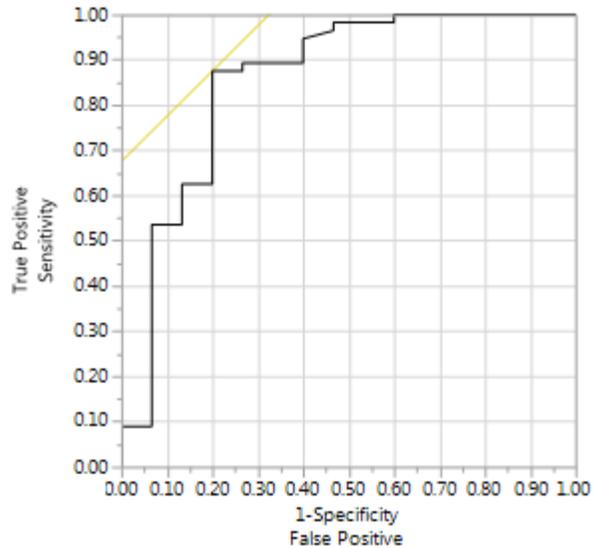
The BD Veritor reader that reads cassettes and reports the titer of Vi antibody



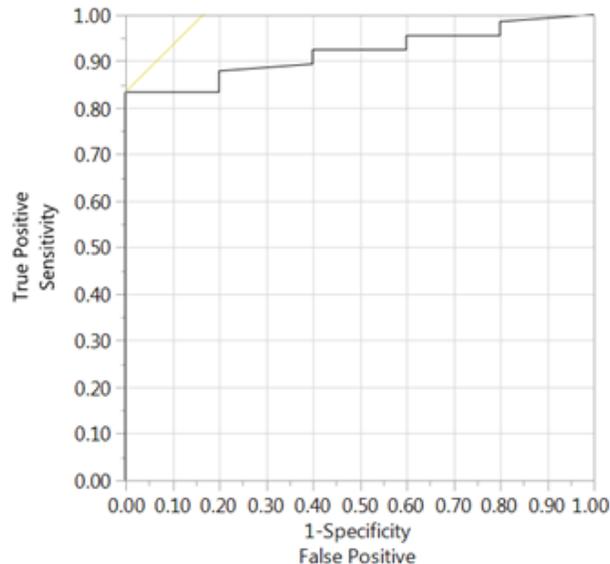
Helping all people
live healthy lives



ROC of 1 BD swab in BD/Symbiant tube



Includes specimens from toddlers & senior males (N=71). In this analysis a **serum titer of ≥ 0.05 IU/ml** is considered protective (oral fluid IgG titer of ≥ 0.0005 IU/mL)
Sensitivity = 88%, Specificity = 80%
AUROC = 0.86



Includes specimens from toddlers & senior males (N=71). In this analysis a **serum titer of ≥ 0.02 IU/ml** is considered protective (oral fluid IgG titer of ≥ 0.0002 IU/mL)
Sensitivity = 83%, Specificity = 100%
AUROC = 0.92

Unos otros problemas

- Con la propagación de la resistencia antimicrobiana (RAM) y la aparición de cepas MRD y XRD de varios patógenos, cómo priorizamos el desarrollo de vacunas para contrarrestar (RAM)?

Necesitamos responder más rápido y con más destreza a los brotes de infecciones emergentes.

- El brote explosivo de la letal enfermedad del virus del ébola en África occidental en 2014 demostró que debemos poder reducir drásticamente el tiempo necesario para probar la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de nuevas vacunas en situaciones de emergencia.
- *Las lecciones aprendidas de la experiencia del Ebola deben estar codificadas.*
- *CEPI*

The vaccine trials paradigm

Time: 8-15 years

Costs: \$100 million to \$1.5 billion

Huge financial risk to vaccine developers

Risk diminishes as each successive Phase is completed

and immunization schedule



**VACUNAS --
Armas poderosas para
protección masiva**