

Status de las vacunas del Proyecto Warp Speed

Artículo “*viewpoint*” publicado en la revista [JAMA](#) en el que pediatras del *Children’s Hospital of Philadelphia* (CHOP), encabezados por el Dr. *Paul Offit*, revisan la situación en la que se encuentran las vacunas seleccionadas por la Administración Trump para formar parte del proyecto *Warp Speed*.

Dentro de los grandes cambios que ha experimentado el mundo con motivo de la pandemia por SARS-CoV-2, se encuentra el del desarrollo de las vacunas frente a aquél, de manera que el tiempo habitual de 15 a 20 años que transcurre entre las fases preclínicas a la comercialización, probablemente se reduzca a 12-18 meses. Aunque la cuarentena, el aislamiento y la distancia social han contribuido, en mayor o menor medida, a aplanar la curva, los países todavía se enfrentan a multitud de retos para “reabrir la sociedad”. Está claro, por tanto, que la única manera de proporcionar una inmunidad comunitaria efectiva es disponiendo de una vacuna segura y efectiva.

En este contexto, el *US Department of Health and Human Services*, lanzó la operación “velocidad de la luz” (*warp speed*), partenariado entre el gobierno y la industria, con la meta de disponer de 300 millones de dosis de vacuna para enero 2021. Inicialmente fueron 125 las vacunas candidatas, reduciéndose a 14 en el mes de mayo de 2020, y a 5 en junio de este mismo año.

Vacunas basadas en mRNA

Las vacunas basadas en esta plataforma ofrecen una metodología nueva en el campo de la Vacunología, ya que nunca antes había sido empleada en la prevención de enfermedades infecciosas. Las respuestas inmunes obtenidas a través de esta tecnología

han mostrado ser robustas sin introducir virus atenuados o inactivados. No obstante, el mRNA se degrada muy rápidamente al ser muy susceptible a las ribonucleasas extracelulares, siendo por ello, imprescindible incluirlo en un complejo sistema lipídico, que tampoco ha sido probado con anterioridad.

De las cinco vacunas candidatas del Proyecto Warp Speed, dos se basan en la metodología mRNA. Una de ellas es la de la firma *Moderna, Inc.*, que ha desarrollado la vacuna mRNA-1273: consta de una nanopartícula lipídica que encapsula al mRNA que a su vez codifica la proteína estabilizada de prefusión S. El desarrollo está apoyado por 483 millones de dólares aportados por el Departamento de Salud, mediante el BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*).

La otra vacuna es la desarrollada por la compañía *Pfizer* junto a *BioNTech*, que también encapsula el mRNA, que a su vez codifica la proteína S en un complejo lipídico. Este proyecto carece de apoyo económico por parte del gobierno de los Estados Unidos.

Vacuna de vector vírico replicante (estomatitis vesicular)

En esta plataforma, el vector es el virus de la estomatitis vesicular al que por tecnología recombinante se añade el gen que codifica la proteína S. Al replicarse induce una respuesta inmune más potente que la producida por las inactivadas o las de subunidades. La replicación del virus no tiene ningún efecto lesivo para el huésped. La compañía que utiliza esta plataforma es *Merck Sharp & Dohme* y la tecnología empleada es similar a la utilizada en su vacuna atenuada frente al virus Ebola Zaire. Tiene como *partner* a la *International AIDS Initiative* y está económicamente apoyada por BARDA con 38 millones de dólares.

Vacunas de adenovirus no replicantes

Al contrario de la metodología anterior, estas vacunas

candidatas utilizan bien adenovirus de simios o el adenovirus humano 26. Ambos incluyen el gen que codifica la proteína S. Ninguna de las vacunas comercializadas hasta ahora en los calendarios sistemáticos utiliza esta estrategia. Una de las compañías que utiliza esta plataforma es *Johnson & Johnson*, cuya vacuna Ad26.CoV.2 se encuentra en fase II/IIa de ensayos clínicos y cuenta con el apoyo de BARDA por valor de 456 millones de dólares. La otra firma es *AstraZeneca* con su vacuna prototipo del *Jenner Institute* de la Universidad de Oxford, ChAd0x1 nCoV-19, que también se encuentra en la fase II y al igual que la anterior, cuenta con el respaldo económico de BARDA por valor de 1.200 millones de dólares.

La rápida identificación de la diana inmunógena del nuevo coronavirus junto al desarrollo de las plataformas experimentales de vacunas y la naturaleza trágica de la pandemia en curso, han creado un fértil sustrato para la innovación, impensable hace un año. **Aunque se desconoce si tendrán éxito la/s futura/s vacuna/s, los cambios en el campo de la Vacunología, exigidos por las actuales circunstancias, han venido para quedarse.**

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

Buscando el equilibrio entre la experiencia y el rigor científico en el desarrollo de una vacuna frente al SARS-CoV-2

Artículo encuadrado en la sección [*Perspectives*](#) de la revista *The Journal of Infectious Diseases* firmado por profesores de la *Vanderbilt University School of Medicine* en el que se plantean cómo buscar el equilibrio entre la experiencia y el rigor científico a la hora de desarrollar una vacuna efectiva y segura frente al SARS-CoV-2.

Para la mayoría de las personas, la única manera que existe a largo plazo para controlar el SARS-CoV-2 es llegar a ser inmune al virus para que se desarrolle inmunidad comunitaria. Una de las vías de conseguirla, pasaría porque gran parte de la población padeciera la enfermedad, opción que se saldaría con un gran coste en vidas humanas. Otra manera, bastante mejor y más razonable, pasaría por desarrollar y desplegar una vacuna segura y efectiva que generara amplia inmunidad poblacional, con la que se conseguiría proteger a las personas y de ese modo, controlar la pandemia.

En relación a este último punto, la pandemia ha desencadenado una explosión de potenciales vacunas candidatas, acompañada de llamamientos de varios estamentos para que se desarrollen y administren con rapidez. Ello ha generado importantes discusiones acerca de los riesgos asociados de poner en circulación productos no suficientemente ensayados. Pero, afortunadamente, el proceso de licencia de una vacuna está diseñado para asegurar su seguridad y eficacia, más aún cuando

se administran a personas sanas. Asimismo, los ensayos clínicos para avalar esos parámetros están cuidadosamente diseñados y con todo el rigor científico posible.

Se desconoce, por ahora, si la infección por SARS-CoV-2 generará protección duradera y por qué mecanismo, y si las respuestas inmunes inducidas por las vacunas protegerán sin causar daño; a este respecto, los estudios preliminares han proporcionado resultados prometedores: hasta el 95% de las infecciones leves producen anticuerpos neutralizantes, y en los primates no humanos, se ha observado que éstos están protegidos frente a las reinfecciones. Ya en los supervivientes del SARS-CoV-1 y del MERS-CoV se observó que se desarrollaban anticuerpos neutralizantes con una duración de la inmunidad de uno a tres años, estos reportes por lo tanto, apuntan a que las vacunas potenciales frente al SARS-CoV-2 inducirán, de manera segura, una respuesta inmune protectora y parece muy probable que al menos una de las 108 vacunas en fase de desarrollo llegará a licenciarse.

Sin embargo, hay motivos para ser cautos debido a que las experiencias en animales no han sido del todo concluyentes. Algunas vacunas candidatas frente a otros coronavirus han exacerbado la enfermedad tras un *challenge* vírico posterior, y aunque los mecanismos patogénicos no están del todo claros, ya se dispone de ciertos patrones que podrían explicar ese fenómeno: fue más frecuente cuando se utilizaron vacunas con virus enteros SARS-CoV-1 y MERS-CoV inactivados, quizás porque las respuestas inmunes iban dirigidas frente a la nucleocápside o por alteraciones epitópicas. Afortunadamente, las vacunas [inactivadas](#) frente al SARS-CoV-2 han generado en monos respuestas de anticuerpos neutralizantes y protectoras frente al *challenge* vírico sin problemas de seguridad. No obstante, este problema no es exclusivo de las vacunas de virus enteros, ya que algunas vacunas frente al SARS-CoV-1 vehiculizadas por medio de vectores también han generado cuadros de *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) mediante

receptores Fc de la superficie celular. La probabilidad de aparición del ADE varía con la concentración de anticuerpos, lo que sugiere que sus efectos son de aparición tardía, lo que implica que la vigilancia de la seguridad debe mantenerse en un período prolongado de tiempo. El mecanismo inmune subyacente parece residir en el correcto balance entre las respuestas Th1 y Th2, que a su vez influyen en el repertorio de los isotipos de anticuerpos y en la subsiguiente interacción con los receptores Fc.

Traducido todo ello a las fases preclínicas de las vacunas frente al SARS-CoV-2 candidatas, queda de manifiesto que será muy importante valorar y considerar la propia vacuna, la cepa a utilizar en el *challenge*, el modelo animal escogido y el momento y la dosis de la vacunación, así como del *challenge*.

En cuanto a la coordinación internacional para la estandarización de los parámetros de inmunogenicidad, eficacia y seguridad, aspectos todos ellos de trascendental importancia, vienen determinados por los esfuerzos que a ese respecto están llevando a cabo la Organización Mundial de la Salud, la [Coalition for Epidemic Preparedness](#) y la *Brighton Collaboration*. Estas Instituciones también recomiendan la medición de los biomarcadores de la ADE, que pueden incluir la relación entre anticuerpos neutralizantes/no neutralizantes, isotipos y afinidad de los anticuerpos, niveles de citoquinas proinflamatorias y la polaridad de las respuestas de las células T.

Los autores concluyen que la **“comunidad investigadora está haciendo avances sin precedentes para desarrollar con prontitud una vacuna, lo que es una meta loable, pero los científicos, los reguladores y los clínicos deben permanecer firmes frente a las presiones que intenten rebajar los estándares establecidos, científicos, éticos y regulatorios tendentes a acelerar la disponibilidad de una vacuna. Tenemos que perseguir la consecución de datos fiables y de alta calidad”**.

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

Criterios a considerar para la obligatoriedad de la vacunación frente al SARS-CoV-2

Un interesante artículo publicado en la sección *perspective* de *The New England Journal of Medicine* con el sugerente título [*Ensuring Uptakes of Vaccines against SARS-CoV-2*](#), con firmantes pertenecientes a la *Stanford Law School* y a *Yale Institute for Global Health*, aborda las maneras de asegurar buenas coberturas de vacunación frente al SARS-CoV-2 una vez se encuentre disponible alguna de las vacunas en desarrollo. Y es que a pesar de ser la medida científica más ansiosamente esperada para hacer frente a la pandemia, que exista una vacuna en el mercado representa realmente la mitad del reto que se pretende alcanzar, ya que la otra lo constituiría el alcanzar una cobertura de vacunación que garantizase la inmunidad comunitaria. A este respecto, preocupa el resultado

obtenido en algunas encuestas realizadas recientemente: en una de ellas, llevada a cabo en los Estados Unidos, solo el 49% de los participantes expresó que estaría dispuesto a recibirla.

Una de las opciones que plantean los autores para garantizar coberturas óptimas pasaría por hacerla obligatoria. Esta medida ya se ha mostrado eficaz en la vacunación de los niños de los Estados Unidos y en otros países occidentales, pero cabe destacar que salvo la vacuna antigripal en algunas circunstancias, ninguna otra vacuna del adulto es actualmente obligatoria. Debido a que diseñar una estrategia de captación lleva su tiempo, los autores ofrecen un marco de actuaciones para aplicar desde ya mismo, basado en las actuaciones que ese país puso en práctica a propósito de la gripe porcina de 1976 (*swine flu*), de la pandemia gripal A/H1N1pdm09 y de la vacuna frente al papilomavirus humano. En relación a la obligatoriedad proponen seis criterios sustantivos que deben cumplirse antes de imponer la vacunación.

El primero vendría dado por la existencia de evidencias de que las medidas tradicionales de salud pública son incapaces de controlar adecuadamente la infección. El segundo, sería la indicación de vacunación de ciertos grupos de riesgo por parte del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), una vez examinados los datos de seguridad y de eficacia. Por ahora, las indicaciones de vacunación, obligatoria en esos casos, podrían incluir a las personas añosas, a los sanitarios que trabajen en situaciones de alto riesgo o con pacientes de alto riesgo, a personas con algunas enfermedades de base, aquellos trabajadores con contacto estrecho y frecuente en el ámbito laboral, y a los que vivan en lugares de alta densidad poblacional (prisiones, residencias universitarias...). Disponer de cantidades suficientes de vacuna para los grupos seleccionados constituiría el tercer requisito. El cuarto criterio es que haya existido una comunicación transparente y basada en la más sólida evidencia en cuanto a la seguridad y eficacia de la vacuna. En relación a este punto, conviene no

olvidar la controversia surgida tras el aval y posterior retirada de la recomendación de uso de la hidroxiclороquina por parte de algunas autoridades federales. El que la administración disponga de un sistema de compensación de efectos adversos graves, si es que existieran, debe ser un criterio inexcusable. A este criterio puede sumarse una distribución de vacuna que la haga llegar en primer lugar a los de más riesgo, gratuita y sin barreras logísticas, y la puesta en marcha de un sistema específico y en tiempo real de monitorización de la seguridad de la vacuna. El último criterio sería el de imponer la obligatoriedad solo después de que se haya mostrado inefectiva la vacunación voluntaria, durante un tiempo prudencial de unas semanas.

Un importante aspecto a tener en cuenta es que la obligatoriedad actual en los Estados Unidos solo concierne a la entrada de niños y niñas a escuelas y guarderías, no siendo válida esa estrategia al no suponer éstos, hasta ahora, un grupo diana de alta prioridad para la vacunación. Para los adultos de alto riesgo, y debido a la infecciosidad y peligrosidad del SARS-CoV2, estarían justificadas medidas relativamente sustantivas de penalización del tipo de suspensiones temporales de empleo y sueldo o de confinamiento obligatorio. No se consideraría adecuado recurrir a multas o a sanciones criminales. Ambas son una mala medida de salud pública por alimentar desconfianza sin mejorar las coberturas de vacunación. Concluyen el artículo con la necesidad de conseguir la confianza de la población y, para ello, **las políticas de implantación de las campañas de vacunación se realizarían mediante procesos transparentes e inclusivos, trabajando conjuntamente con oficiales sanitarios locales, profesionales sanitarios, asociaciones hospitalarias y con asociaciones de pacientes.**

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 protección de macacos Rhesus frente a la reinfección por SARS-CoV-2

Debido a que no está claro si los pacientes convalecientes de COVID-19 tienen riesgo de reinfección, los autores, investigadores de hospitales de Pekín, publican en la revista [*Science*](#) un artículo en el que utilizaron siete primates (M0 a M6) no humanos, macacos Rhesus, de los que seis (M1 a M6) se les sometió a un *challenge* intratraqueal de tejido infeccioso con SARS-CoV-2.

Tras la recuperación de la infección primaria, cuatro de ellos (M3 a M6) fueron sometidos a un *rechallenge* con la misma dosis 28 días después del primero. A los dos restantes (M1 y M2) no se les inoculó una segunda vez y sirvieron como grupo control del *rechallenge*. Un mono sano (M0) recibió un *challenge* inicial como modelo de control del segundo *challenge*.

Tras la infección inicial, se analizó el peso corporal, la temperatura rectal, muestras nasales, de garganta y anales, se midieron parámetros hematológicos, radiológicos, anatomopatológicos e inmunológicos del tipo de anticuerpos

neutralizantes. Todas las exploraciones anteriores corroboraron que los siete monos se infectaron satisfactoriamente con SARS-CoV-2 de manera similar a lo observado en otros estudios. A las dos semanas tras la inoculación del virus, los monos comenzaron a ganar peso y a normalizarse todos los parámetros clínico-hematológicos, lo que quiere decir que a los catorce días de la infección inicial pasaron a la fase de recuperación.

A los monos que sufrieron una infección primaria y se recuperaron, se les reinoculó intratraquealmente una dosis similar a la de la infección. Curiosamente, solo experimentaron una subida transitoria de temperatura con cargas virales negativas en ano, vía respiratoria y nasofaringe. Las analíticas sanguíneas fueron normales, al igual que la radiología.

En resumen, los monos que desarrollaron enfermedad tras la infección primaria no parece que se reinfectaran en la convalecencia con la misma cepa vírica. Los anticuerpos neutralizantes generados por la inmunidad humoral y celular tras la infección primaria parece que los protegieron frente a la reinfección, al menos en el corto plazo. Esta protección al *rechallenge* también parece verse favorecida por la aparición de inmunidad mucosa respiratoria, intestinal y en los linfáticos locales.

Agrupados todos los datos, los autores sugieren que los macacos Rhesus que sufrieron una infección inicial con SARS-CoV-2 desarrollan una protección frente a una reinfección durante el periodo inicial de la recuperación. No obstante, es necesario dilucidar los mecanismos protectores frente al virus pandémico en relación, particularmente, de los anticuerpos neutralizantes o de otros parámetros inmunes. Este modelo de primate no humano proporciona valiosa información para la investigación sobre vacunas, terapias a base de suero de convalecientes y sobre el pronóstico de la COVID-19.

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 carrera en la disponibilidad de una vacuna frente al SARS-CoV-2. Estado de la cuestión

En la publicación [Chemistryworld](#) se aborda el estado de desarrollo de las distintas vacunas prototipo frente al SARS-CoV-2, que se pueden agrupar en cuatro categorías: a) inactivadas, b) vacunas de ácidos nucleicos, c) vectores víricos, y d) vacunas de subunidades formadas por una glucoproteína y un adyuvante. En la elaboración de este artículo ha colaborado *Florian Krammer* de la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* y *Wolfgang Leitner* del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de los Estados Unidos.

Las compañías farmacéuticas que utilizan ARN o ADN pueden avanzar más rápidamente al sintetizarse químicamente (las

vacunas frente al MERS y Ebola utilizan estas plataformas víricas) y no precisar de cultivos o fermentación.

Actualmente, ninguna de las vacunas de los calendarios sistemáticos se basa en plataformas de mRNA, por lo que es difícil saber cuál será su comportamiento en humanos. Además de *Moderna Inc.*, *BionTech-Pfizer* e *Imperial College*, el ejército chino junto a *Walvax Biotech* y *Curevac* también utilizan vacunas con plataformas de mRNA.

Inovio Pharmaceuticals emplea vacunas de ADN administradas mediante electroporación -proporciona pulsos eléctricos que crean poros temporales en las células próximas al lugar de la inyección- que facilita la entrada del ADN vírico al núcleo celular. Son vacunas con buen perfil de seguridad y no hay ninguna comercializada en humanos -sí en el área veterinaria-, básicamente por la escasa potencia inmune demostrada hasta ahora y por la dificultad de administración. [Esta firma](#) acaba de publicar resultados muy esperanzadores de la fase I de los ensayos clínicos de su vacuna INO-4800, con inducción de respuestas inmunes humorales neutralizantes y celulares. Hay otras once candidatas que utilizan esta tecnología, pero se encuentran en fases preclínicas.

Una de las preguntas en el ambiente científico es si funcionarán las vacunas inactivadas frente al SARS-CoV-2. Este "approach" es el que se utiliza actualmente para algunas vacunas de calendario -poliomielitis, rabia y hepatitis A-. Uno de los problemas con esta plataforma es la del manejo del virus previo a la inactivación química, ya que precisa de instalaciones de nivel 3 de bioseguridad. La compañía china *Sinovac* ya ha comunicado resultados de ensayos en macacos Rhesus que incluyen la inducción de anticuerpos neutralizantes.

Respecto a las vacunas de vectores no replicantes, la más avanzada es la del *Oxford Vaccine Group* que utiliza adenovirus atenuado de chimpancé como vehículo de la espícula S. Sus

responsables han comunicado protección, pero tras un *challenge* con SARS-CoV-2 han aislado virus vacunal en fosas nasales -lo que parece indicar que protegen de la enfermedad pero sin evitar interrumpir la transmisión del virus, de la misma manera que se observa con la vacuna de la tosferina-. Hasta doce compañías trabajan con esta plataforma de vectores víricos.

Las vacunas atenuadas de SARS-CoV-2 podrían suponer una alternativa a las anteriores. Una alternativa a la tradicional de atenuación podría ser la de editar el patógeno utilizando la tecnología *Crispr* de manera que se generara respuesta inmune pero evitando la enfermedad. Una de las ventajas de las vacunas atenuadas podría ser la de poder administrarse por vía intranasal. Hasta ahora, no hay ninguna plataforma de estas características en ensayos clínicos, pero *Codagenix*, junto al *Serum Institute of India*, dispone de una vacuna en fases iniciales de desarrollo. Otra de las ventajas de esta tecnología vacunal es que es relativamente sencillo manipular el genoma del SARS-CoV-2 a pesar de tener uno de los más largos de todos los virus ARN; sin embargo, el principal inconveniente, y muy importante, es que sería una vacuna contraindicada en personas inmunodeprimidas por su capacidad de poder causar la enfermedad en éstas.

Los ensayos con vacunas de subunidades las encabeza *Novavax* en Australia, cuyos resultados se esperan para este mes, aunque una colaboración entre *GSK*, *Clover Pharmaceuticals* y *Dynavax* también tienen una candidata en ensayos clínicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) contabiliza once firmas que trabajan con *virus-like particles* que mimetizan al coronavirus pero sin ser infecciosas. *Artes Biotechnology* y *Medicago* utilizan esta tecnología y prevén iniciar los ensayos clínicos para este próximo verano.

Una de las grandes incógnitas con todas las vacunas candidatas es la posibilidad de que en los vacunados se desencadene una reacción inmunopatológica Th2 tras una exposición natural al

SARS-CoV-2. Aunque se plantea desde una perspectiva hipotética, para evitarlo es crucial que la química y los contornos de la espícula S estén perfectamente configurados. En caso contrario, los anticuerpos generados se unirán a la espícula pero no tendrán capacidad neutralizante, lo que podría estimular la replicación vírica o formar inmunocomplejos que provocarían mayor inflamación.

La *Chief Scientist* de la OMS, *Soumya Swaminathan*, [comentó](#) el pasado viernes que la vacuna de *AstraZeneca* es la que se encuentra en un estado más avanzado de desarrollo, lo que implicaría que puede haber resultados en breve. La vacuna de *Moderna Inc.* no va mucho más atrás dado que va a entrar en fase III a mitad de julio. Aún así, su impresión es que la de *AstraZeneca* tiene un alcance más global por su planificación de los ensayos clínicos.

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

[Robustas respuestas celulares](#)

en convalecientes de COVID-19 asintomáticos o con infección leve

Científicos del *Karolinska University Hospital* de Estocolmo han publicado un paper [preprint](#) en *bioRxiv* acerca de las respuestas de células T tras la infección leve o asintomática por SARS-CoV-2. A la vista de que con bastante probabilidad las células T específicas de memoria frente al virus jugarán un papel crítico en la protección a largo plazo, los autores hacen un “mapeo” de las respuestas funcionales y fenotípicas de las células T en una amplia cohorte de personas no expuestas -donantes de sangre en 2019 o durante la pandemia-, en miembros familiares expuestos sin diagnóstico de COVID-19 y en individuos con COVID-19 en fase aguda o convaleciente.

En las fases agudas de la infección, las células T específicas anti SARS-CoV-2, CD4⁺ y CD8⁺, mostraron un fenotipo de alta actividad citotóxica que se correlacionó con varios marcadores clínicos de gravedad de la enfermedad. Además, el número absoluto de esas células fue paradójicamente bajo. Por otra parte, esas células en la fase de convalecencia eran polifuncionales con fenotipo de memoria. Lo más importante fue que en miembros familiares sin anticuerpos circulantes detectables frente al virus, al igual que en personas con historia de infección leve o asintomática, se detectaron respuestas robustas de células T específicas meses después de la infección, lo que podría sugerir un no anticipado grado de protección comunitaria poblacional y que los estudios de seroprevalencia pueden subestimar el grado de inmunidad poblacional frente al SARS-CoV-2. Observaron, adicionalmente, como casi la mitad de los miembros familiares expuestos y aquéllos que donaron sangre durante la pandemia generaron

respuestas T en ausencia de respuestas humorales.

Los autores encontraron que en la fase de convalecencia las células T adquirieron un fenotipo característico de una memoria diferenciadora precoz, tal como se ha reportado previamente en el contexto de otras infecciones víricas y tras la administración de algunas vacunas.

Un aspecto pendiente por dilucidar es si esas respuestas celulares en ausencia de respuesta humoral pueden proteger frente al SARS-CoV-2, aunque, en línea con esta hipótesis, constataron que ninguna de las personas convalecientes, incluidas las oligo o asintomáticas, experimentaron segundos episodios de COVID-19.

Como conclusión del trabajo, apuntan a que la génesis de potentes, funcionales y duraderas respuestas celulares en aquéllos con infección leve o asintomática, en ausencia de respuestas humorales, puede sugerir que se pueden evitar episodios graves recurrentes de COVID-19 tras la exposición natural o tras una infección.

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

Recomendaciones de la Food and Drug Administration norteamericana para el desarrollo y licencia de vacunas frente al SARS-CoV-2

En junio pasado la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica publicó un [documento](#) guía para la industria farmacéutica acerca de las recomendaciones, no vinculantes, para el desarrollo y licencia de las vacunas frente a la COVID-19. En ella proporciona una revisión de consideraciones clave para satisfacer los requisitos regulatorios para una nueva droga en investigación. Estos se agrupan en varios apartados:

- Química, manufactura y controles.
- Datos no clínicos en animales para conocer la inmunogenicidad -humoral, celular y funcional-, la seguridad -potenciación de enfermedad respiratoria mediante *challenge* con virus salvaje, respuestas Th1 y Th2-, selección de dosis, vía de administración, toxicidad reproductiva.
- Ensayos clínicos. Dada su trascendencia, este apartado se desarrolla con más profundidad.

Aunque el estudio de la inmunogenicidad es un componente muy importante en la evaluación de la vacuna, en este momento la meta debe ser la de perseguir la vía tradicional de aprobación mediante evidencia directa de la eficacia vacunal para proteger frente a la infección por SARS-CoV-2 o COVID-19.

En las primeras fases, con 10-100 participantes, se deben

reclutar adultos sanos de bajo riesgo de padecer COVID-19 grave; los mayores de 55 años pueden participar desde el principio en la medida que carezcan de comorbilidades. Si es posible e inicialmente, se excluirán los de alto riesgo de exposición (trabajadores sanitarios de primera fila). Los datos preliminares de inmunogenicidad -humoral: anticuerpos neutralizantes y totales y celular: Th1 y Th2- y seguridad se evaluarán para cada dosis y grupo de edad, para apoyar la progresión del desarrollo clínico que permita el reclutamiento de cientos de personas.

Las últimas fases de los ensayos clínicos reclutarán varios miles de voluntarios -al menos 3.000- incluyendo a personas con patologías de base para evaluar la protección frente a COVID-19 grave. Se incluirá, además, a individuos con infección previa por SARS-CoV-2 (historia o evidencia de laboratorio) porque es poco probable un screening prevacunacional en una campaña de vacunación masiva. La FDA insta, también, a que los ensayos incluyan poblaciones muy afectadas por la COVID-19 y específicamente, a minorías étnicas o raciales. En las fases tardías de los ensayos habrá una representación adecuada de personas de avanzada edad y alienta a que la industria incluya a embarazadas o a mujeres en edad fértil que no estén buscando proactivamente evitar un embarazo. También es importante que dispongan de planes para evaluar la seguridad y eficacia en población pediátrica por la posibilidad de que, respecto al adulto, existan diferencias en cuanto a la epidemiología y patogénesis de la COVID-19, así como a la seguridad y eficacia de las vacunas frente al SARS-CoV-2.

La última fase de los ensayos debe incluir un ensayo de eficacia aleatorio (preferiblemente 1.1), doble ciego y controlado con placebo. Para mejorar la eficiencia se puede utilizar un mismo placebo para varias plataformas vacunales. El seguimiento de los vacunados debe durar al menos uno o dos años para evaluar la duración de la protección y el potencial

para una reacción respiratoria inmunopatológica (*Antibody Dependent Enhancement*).

El *end-point* primario de la eficacia lo constituirá una confirmación por laboratorio de padecer COVID-19 o infección por SARS-CoV-2. Para asegurar que una vacuna es efectiva, el *end-point* primario debe ser al menos del 50% con un límite inferior del intervalo de confianza de más del 30%.

En lo concerniente a la evaluación de la seguridad, se monitorizarán durante los primeros siete días los efectos adversos sistémicos y locales solicitados. Los no solicitados se estudiarán al menos durante 21-28 días tras cada dosis de vacuna, en su caso. Los adversos graves o que hayan precisado atención médica se controlarán durante al menos seis meses tras la finalización de la vacunación, aunque en ocasiones, y en el caso de adyuvantes novedosos, estaría justificada una ampliación del periodo de monitorización. Asimismo, todos los protocolos incluirán criterios prefijados de interrupción del ensayo (*halting*). Se seguirán para estudio de los *outcomes* propios del embarazo -incluyendo abortos, partos prematuros y anomalías congénitas- en aquellas embarazadas en las que la fecha de la concepción es previa a la vacunación o en los treinta días posteriores a la vacunación.

La guía aborda también unas consideraciones sobre la evaluación de la seguridad post-comercialización al objeto de detectar efectos adversos muy infrecuentes no detectados en las fases clínicas por el número de voluntarios o por la posibilidad de que los datos prelicencia en ciertas subpoblaciones -embarazadas o enfermos crónicos- no hayan sido suficientes. Los aplicantes deberán presentar un dossier *ad hoc* a la FDA con un Plan de Farmacovigilancia.

Finaliza con unas consideraciones relativas a la **“autorización de uso en emergencias”**, que se aplicará cuando la FDA determine que los beneficios potenciales y conocidos de un producto, utilizado como diagnóstico, para prevenir o para

tratar una enfermedad muy grave, compensa sus riesgos potenciales y conocidos.

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

El Advisory Committee on Immunization Practices también selecciona candidatos a vacunar frente a SARS-CoV-2

En su segunda reunión del año, virtual, de 24 de junio, los miembros del [Advisory Committee on Immunization Practices](#) de los Estados Unidos abordaron, entre otros asuntos, la priorización provisional de los [candidatos](#) a recibir las vacunas frente al SARS-CoV-2 una vez se encuentren disponibles. La revista [Science](#) se hace eco de lo tratado en la reunión y emite sus comentarios al respecto.

El primer aspecto a reseñar es la dificultad que puede entrañar la priorización, al tratar de establecer el

equilibrio entre ayudar a la sociedad o hacerlo desde una perspectiva de salud individual. Son decisiones que siempre generarán comentarios y rechazos cuando la población se pregunte: “¿por qué esa persona va antes que yo?”, pero, en cualquier caso, nadie cuestionará que los sanitarios y los respondedores de primera línea tienen que ser los primeros.

El SARS-CoV-2 se cobra un desproporcionado peaje en la persona mayor, lo que la sitúa en la primera línea, excepto por una probable pobre respuesta inmune postvacunal, pero, a la inversa, otros grupos -prisioneros, carniceros, soldados y trabajadores de supermercados- suelen ser jóvenes y estar sanos, pero por su profesión o ambiente en el que se mueven están dramáticamente expuestos al virus. Queda la espinosa cuestión de los grupos étnicos específicos golpeados duramente por el virus. Por otra parte, y si los más optimistas aciertan, podrá haber una vacuna para el próximo otoño, aunque, probablemente, en escasa cuantía.

Días atrás de la reunión celebrada, el [ACIP](#) elaboró planes de contingencia para asignar vacunas antigripales en el caso de una pandemia y la Organización Mundial de la Salud, por su parte, elaboró un documento de [asignación estratégica](#) de productos COVID-19. Ambos esquemas son ciertamente vagos en la descripción de los diferentes grupos y dejan muchas preguntas sin responder. En el *meeting* del ACIP se expuso el desproporcionado impacto del SARS-CoV-2 en negros, latinos y nativos americanos, lo que lleva a preguntarse si la etnia debe suponer un criterio de vacunación. Se planteó, además, qué se entiende por sanitario de “alto riesgo”, habida cuenta que los médicos y enfermería de las unidades COVID-19 disponen de los mejores equipos individuales de protección, mientras que otros del mismo hospital pueden desempeñar trabajos burocráticos sin contacto con pacientes. Más aún, ¿tendrán preferencia los de escasos recursos económicos al tener peor acceso a los cuidados sanitarios, vivir en condiciones de hacinamiento y sufrir más en caso de no poder acudir al

trabajo por enfermedad? ¿Qué hay de los “sin techo” y de los maestros que trabajan con grupos numerosos de estudiantes?

Un espinoso asunto es el de las embarazadas. En los datos recientemente publicados por los CDC analizaron 90.000 mujeres con COVID-19 confirmado de entre 15 y 44 años, y a pesar de las limitaciones del estudio, en un análisis ajustado, las 8.200 embarazadas tuvieron un riesgo 1.5 veces mayor de ingresar en cuidados intensivos y un riesgo 1.7 veces mayor de precisar ventilación mecánica. ¡La evidencia que deben ser priorizadas para la vacunación es bastante evidente!

El *ACIP-COVID 19 Working Group* tras solicitar comentarios a sus miembros sobre los grupos prioritarios, elaboró unos “principios guías” respecto a la vacunación que se regirán por las siguientes premisas:

- La seguridad es de vital importancia.
- Los ensayos clínicos de las vacunas deben incluir a miembros de las poblaciones más afectadas por la enfermedad (ancianos y grupos étnico-raciales seleccionados).
- La vacuna se distribuirá de una manera eficiente y equitativa, y
- Se permitirá ser flexible.

En su reunión se abordó, adicionalmente, el acusado descenso de las coberturas de vacunación rutinarias. El Grupo enfatizó en la necesidad de lanzar campañas de “repesca” con carácter inmediato.

Los miembros del ACIP se volverán a reunir el próximo mes de agosto y la OMS planea finalizar su asignación de vacunas, aunque seguirá siendo imperfecta, para finales de este mes.

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 selección de candidatos a vacunar según el Joint Committee on Vaccination and Immunisation

El *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* del Reino Unido a petición del *Department of Health and Social Care* mantuvo una reunión el pasado 7 de mayo para proporcionar consejos provisionales al peticionario al objeto de ayudarlo con la planificación de las campañas de vacunación frente al SARS-CoV-2.

A continuación se intenta transcribir al español un resumen del [Acta](#) publicada por el U.K. Department of Health.

Teniendo en cuenta que en esa fecha todas las vacunas se encontraban en una fase muy precoz de desarrollo, el Comité solo pudo estudiar los datos epidemiológicos disponibles para que ayudaran en las discusiones iniciales acerca de la priorización de los grupos a vacunar. Simultáneamente, *Public Health England* ha comenzado a desarrollar un plan de vacunación frente a COVID-19 sin menoscabo de los programas

rutinarios de vacunación, gripe incluida. Por su parte, el *Deputy Chief Medical Officer* juega con tres escenarios para disponer de una vacuna segura y eficaz. En el mejor de los casos estaría para finales de 2020, en el intermedio para mitad de 2021 y en el peor de los casos, no habría vacuna. También se planteó en el Comité de cuántas dosis dispondrían en los primeros momentos y el problema que puede suponer el envasado y la capacidad de acabado de las dosis.

Las conclusiones respecto de la **epidemiología** las resumen en los siguientes puntos:

- La distancia social ha tenido un impacto claro.
- Los brotes en los centros de la tercera edad han sido relativamente altos.
- La edad avanzada y ser varón parecen factores asociados con alto riesgo de padecer enfermedad.
- La evidencia apunta a que algunos negros y asiáticos tienen mayor número de positividades en los tests y un mayor riesgo de enfermedad grave.
- Las estimaciones de los estudios de seroprevalencia indican más infecciones en adultos jóvenes que en adultos mayores. No obstante, son insuficientes los datos en niños.
- Hay datos que apuntan a que los niños es más que probable que pueden ser altos transmisores del virus.

Consejos preliminares sobre grupos prioritarios de vacunación

A pesar del mandato de identificar grupos prioritarios, el *Chairman* puso de manifiesto la gran cantidad de incertidumbres y la ausencia de datos epidemiológicos relativos a la transmisión y las características de las vacunas venideras. Los miembros cuestionaron cuál de las estrategias de vacunación sería preferible, bien una dirigida a grupos de riesgo, o bien a grupos de mayor capacidad de transmisión del

virus, aunque hasta ahora no hay información de la capacidad de las vacunas en evitar la infección y la transmisión del virus.

Cuestionaron, además, la potencial efectividad de las vacunas en los grupos de riesgo -inmunodeprimidos-. Es capital que en los ensayos se incluyan grupos de personas con estas patologías de base y que se investigue acerca de la aceptación de la vacunación en los potenciales grupos diana. A este respecto, los trabajadores sanitarios se consideraron como de alto riesgo de exposición -la positividad de la PCR en ellos era de magnitud mayor que los de la comunidad-, por ello serán un grupo prioritario de vacunación. La importancia de la infección en los trabajadores sociales y sanitarios en el mantenimiento de la infección puede también significar que la vacunación de estos grupos sea una parte importante de la estrategia vacunal.

Los sanitarios constituyen un grupo de riesgo incrementado de exposición, infección y de transmisión de la infección a los pacientes vulnerables. Aunque con evidencias muy limitadas, los sanitarios previamente infectados pueden tener inmunidad natural a una infección subsecuente, por lo que sería importante conocer la duración de la protección.

Ya que la información relativa a la capacidad de la vacuna para interrumpir la transmisión es escasa, el Comité procedió a centrarse en los grupos de riesgo de enfermedad grave y mortalidad, priorizándolos para la vacunación. Consideró, también, razonable asumir que los adultos mayores sanos responderían mejor a cualquier vacuna, en relación a los que tengan comorbilidades o sean de situación frágil (*frailty*). El Comité constató que los datos disponibles indican que la gravedad de la enfermedad y la mortalidad aumentan marcadamente a partir de los 50 años, con el mayor riesgo en los de 80 o más años. Estas edades podrían constituir el fundamento de la estrategia vacunal para evitar morbi-mortalidad. La duda surge en el caso de que exista limitación

de dosis en los primeros momentos: ¿priorizamos a los de 50 años o a los más *seniors* que tienen menos años de vida por vivir en relación a los “jóvenes” de más edad pero con más años de vida por vivir?

Se consideró importante, además, el mantener la resiliencia en el *National Health Service* (NHS) durante la pandemia. Los mayores también podrían formar parte de los grupos prioritarios al tener el mayor riesgo de enfermedad grave y poder proteger indirectamente al NHS al evitar ingresos hospitalarios. La prioridad podría extenderse también a ciertos miembros de las áreas urbanas más densamente pobladas donde hubo una carga desigual de enfermedad por la deprivación.

Resumiendo, el Comité estuvo de acuerdo en que los trabajadores sanitarios y sociales deben ser los primeros en recibir la vacuna, para protegerlos, para reducir la transmisión a los vulnerables y para asegurar la resiliencia del sector sanitario. Para estos colectivos se precisarían del orden de 2.5 millones de dosis.

Para priorizar el siguiente grupo hay tres aproximaciones: a) un *approach* basado en QALY, b) *approach* por edad, y c) un *approach* algorítmico que incluya a los extremadamente vulnerables. El Comité consideró una lista dirigida a la Secretaría como un punto de partida para sus consideraciones:

- Sanitarios de primera línea y trabajadores sociales.
- Mayores de 65 años y de riesgo.
- Mayores de 65 años sin riesgo.
- 50 a 64 años de riesgo.
- 50 a 64 años sin riesgo.
- 18 a 50 de riesgo.

– Resto de adultos

Como puntualizaciones finales, destacar:

– Si la vacuna bloquea la transmisión, la estrategia puede experimentar un cambio radical hacia bloquear la transmisión como una prioridad para proporcionar protección indirecta a otros grupos.

– El Comité está de acuerdo en priorizar a sanitarios de primera línea y trabajadores sociales, seguidos de los de mortalidad más elevada.

La información que puede cambiar esta priorización podría ser:

– La transmisión (¿quiénes son los grandes transmisores?).

– Propiedades de las vacunas (seguridad, efectividad según edad y grupos, duración, número de dosis y evitación de la transmisión).

– El momento pandémico en el que estará disponible la vacuna y la capacidad de fabricación.

– Aspectos operativos y logísticos de la vacuna (vida media, cadena de frío).

– Los niveles de inmunidad natural en la población y su duración.

– Mutaciones menores del virus que puedan impactar en la efectividad vacunal, y

– Las vacunaciones repetidas con vectores víricos pueden generar inmunidad al propio vector.

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 frente a la COVID-19 basada en la plataforma del virus Modified Vaccinia Ankara genera anticuerpos neutralizantes en ratones

Científicos del *Emory Vaccine Center* y de la *University of Texas Medical Branch* publican un artículo [*preprint*](#) en bioRxiv en el que desarrollan dos vacunas basadas en la cepa altamente atenuada de la viruela (*Modified Vaccinia Ankara – MVA*), no replicante, para que expresen bien la proteína espicular S en su totalidad (MVA-S) estabilizada en fase prefusión o bien, la región S1 de la espícula (MVA-S1), conteniendo ambas el *Receptor Binding Domain* (RBD) como diana de los anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2. Esta última incorpora un par de mutaciones que mantienen a la proteína S en configuración de prefusión.

La seguridad e inmunogenicidad de la MVA está ampliamente contrastada y se ha venido utilizado en investigación

preclínica y en humanos para vacunas antiinfecciosas y anticancerosas. Las plataformas vacunales basadas en MVA gozan de varias ventajas aparte de su seguridad e inmunogenicidad: a) inducen respuestas inmunes que se incrementan hasta diez veces tras una segunda dosis, b) inducen respuestas duraderas, c) pueden administrarse por varias vías y son capaces de generar respuestas mucosas, d) puede acomodar a varios antígenos, y e) generan respuestas de células T CD4 y CD8. Por otra parte, las vacunas basadas en MVA se han mostrado protectoras frente al SARS-CoV, MERS-CoV, y frente a virus Zika y Ebola.

En el estudio, los investigadores utilizaron el modelo de ratones de seis a ocho semanas inmunizados por vía intramuscular en régimen de dos dosis en las semanas 0 y 4, y analizaron las respuestas de anticuerpos dos semanas después de cada vacunación; posteriormente, se sacrificaron a las tres semanas tras el *booster*.

Ambas vacunas generaron potentes respuestas a la proteína S, pero la vacuna MVA-S mostró respuestas a RBD mientras que las respuestas de MVA-S1 iban dirigidas a S1. Este hallazgo resultó ser de interés habida cuenta que la proteína S1 incluye la región RBD, lo que sugiere que la respuesta de los vacunados con esta última vacuna pudiera ir dirigida a regiones que se encuentran fuera del RBD. Ambos prototipos generaron la inducción de tejido linfoide en pulmón y de IgG RBD-específica en el lavado broncoalveolar, más pronunciado, igual que ocurría en el suero, en los vacunados con MVA-S. Ello habla de una potente inducción de respuestas postvacunales de anticuerpos en pulmón.

Respecto a la génesis de anticuerpos neutralizantes a las dos semanas tras la dosis *booster*, se constató una potente respuesta en los que recibieron MVA-S, pero no en los vacunados con MVA-S1. El título de esos anticuerpos se correlacionó positivamente con el título frente a RBD y negativamente con los anticuerpos frente a S1. En definitiva,

los hallazgos sugieren que el inmunógeno MVA-S puede inducir una robusta respuesta de anticuerpos neutralizantes y, por tanto, podría servir como una potencial vacuna frente al SARS-CoV-2. Por el contrario, no parece que MVA-S1 sea una buena vacuna al no inducir ese tipo de anticuerpos al no provocar la producción de anticuerpos dirigidos al RBD.

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