

# ¿Qué hay de nuevo en cuanto a la inmunidad y las vacunas?

Artículo publicado en [British Medical Journal](#) en el que a fecha cinco de agosto se sintetizan las últimas novedades en relación a la inmunidad generada por las vacunas en desarrollo frente al SARS-CoV-2.

## Resultados de los ensayos clínicos

Comenta, someramente, los dos artículos aparecidos en la revista *The Lancet* y que ya han sido comentados en esta Sección. Uno de ellos es el de la vacuna de *CanSino Biologics* en la que el antígeno *spike* se vehiculiza en un [adenovirus 5](#), y el segundo, es el de la vacuna del *Oxford Vaccine Group*, que también utiliza un adenovirus, pero en esta caso, de [chimpancé](#). En ambos casos los resultados preliminares de las fases I/II son prometedores aunque se desconoce qué nivel de inmunidad se precisa para disponer de protección clínica.

## Uso de una vacuna en militares chinos

La vacuna Ad5-nCoV de *CanSino* se está administrando a militares chinos desde el 25 de junio a pesar de no haber completado la fase III. La autorización para su comercialización durará al menos un año.

## Rusia y una campaña masiva de vacunación

El gobierno de la Federación Rusa ha anunciado que para septiembre comenzará con la producción de una vacuna y tiene previsto iniciar una campaña masiva de vacunación para octubre. No obstante, preocupa el desconocer cómo se ha ensayado esa vacuna candidata, ya que la Organización Mundial de la Salud no ha incluido ninguna de ese país en el listado de las que se encuentran en la fase III de ensayos. La vacuna la ha producido el *Gamaleya Institute* de Moscú y utiliza dos

cepas de adenovirus. Canadá, El Reino Unido y los Estados Unidos han acusado a Rusia de apropiarse indebidamente de material de investigación, algo que Rusia ha negado.

## **¿Qué se conoce de la inmunidad de las células T?**

En los últimos meses se ha hablado mucho de los anticuerpos, pero éstos solo suponen una parte de la respuesta del sistema inmune. Los expertos consideran de interés cuatro tipos de células T:

- Células CD4 *helper*. Son las responsables de la inmunidad celular y de ayudar a las células B a producir anticuerpos neutralizantes.
- Células CD8. Eliminan a las células infectadas por el virus.
- Otras células T (incluidas las T-17) que modulan las respuestas inflamatorias que ayudan a controlar la infección, y
- Células T reguladoras. Ayudan a contener la respuesta inmune evitando una sobrerreacción y el daño tisular.

Los científicos están muy esperanzados acerca de que las respuestas T proporcionen protección duradera frente al virus. Algunos inmunólogos son de la opinión de que el SARS-CoV-2 es un virus que estimula muy bien a las células T y que éstas pueden reconocer a más partes del virus, no solamente a la *spike*, tal como hacen los anticuerpos. Adicionalmente, parece que la respuesta es independiente del grado de gravedad de la enfermedad, pero, en cualquier caso, las células T deben funcionar en tándem con los anticuerpos para disponer de la mejor respuesta inmune. Es importante recordar que incluso una pequeña cantidad de anticuerpos puede ser muy protectora y que con la ayuda de las células T puede experimentarse una respuesta *booster* tras reencontrar al virus.

## **¿Hay que medir las respuestas de las células T?**

Al inicio de la pandemia se enfatizó en la importancia de llevar a cabo mediciones de anticuerpos, pero con el tiempo se ha visto que no es una respuesta muy fiable para medir la exposición previa al virus, ya que en algunas personas pueden decrecer en unas ocho-diez semanas. La cuestión es que no hay alternativas disponibles, ya que actualmente no se poseen herramientas para hacer análisis a gran escala de las respuestas T. Es interesante la idea de usar a las células T como marcadores adicionales de infecciones previas, pero está un poco lejos de la realidad al ser más complicada su medición en relación a la de los anticuerpos. Siendo esto así, no se puede olvidar que en el caso de la tuberculosis se mide la reactividad de las células T mediante el test de QuantiFERON - cuestión tratada previamente en esta [Sección](#)-. Antes de plantearse si sería factible una medición masiva de la inmunidad por células T para que sirvieran como una prueba adicional, habría que conocer mucho más de cómo de protectoras son las células T.

**Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.**

**Pediatra. Comité Editorial A.E.V.**

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

***Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente***

---

# Las prisas pueden hacer más daño que bien

En un blog de *The British Medical Journal* se ha publicado una [reflexión](#) del antiguo director de *MSF Access Campaign* acerca de la velocidad en desarrollar las vacunas potenciales frente a la COVID-19, motivada por unas presiones políticas, financieras y populistas sin precedentes. Estas prisas pueden poner en riesgo el objetivo de que toda la población tenga acceso a vacunas efectivas que puedan doblegar la pandemia sin dañar la confianza de un público desesperado en regresar a sus vidas.

Las vacunas son unas intervenciones críticas en la salud pública al evitar la enfermedad a escala poblacional, tanto protegiendo a los vacunados como desacelerando la transmisión comunitaria. Este importante objetivo solo se puede conseguir si las vacunas aprobadas funcionan -lo que se puede perder en la carrera para ver quien llega el primero-. Tanto en Rusia, donde las autoridades han anunciado la aprobación de una vacuna sin datos que la acompañen, como en los Estados Unidos con la operación velocidad de la luz (*Warp Speed*), los fabricantes y las autoridades sanitarias están favoreciendo la velocidad sobre la robustez de la efectividad y sobre el impacto en la salud pública. De esa manera construyen una narrativa en la que cualquier cosa es mejor que nada y al mismo tiempo bajan el listón de lo que constituiría una vacuna segura, efectiva y útil.

*La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado el perfil idóneo del producto ([target product profile](#)) para las vacunas frente a la COVID-19, en el que especifica a los fabricantes cuáles deben ser los requisitos mínimo que deben cumplir, entre los que se incluye una eficacia mínima del 50%. Por su parte, la FDA y la EMA ya han señalado que considerarían solo aprobar vacunas que solo disminuyeran la*

*gravedad de la enfermedad más que protegieran de la infección.*

Entretanto, las compañías han comenzado marcando como metas aceptables de eficacia unas cifras por debajo el 50% y aceptando que la protección puede ser poco duradera. Las características clave y bien conocidas de las vacunas en orden a poder utilizarse a escala global, del tipo de número de dosis, estabilidad de conservación, posibilidad de producción masiva y bajo coste, no se están contemplado en la actual competición por ser los primeros. La OMS ha propuesto un [protocolo](#) que tiene como meta comparar las distintas vacunas de una manera estandarizada, lo que permitiría priorizar las mejores, pero las compañías no están obligadas a probar sus vacunas de esta manera y, por razones obvias, prefieren comparar sus vacunas con placebo y con unos criterios preespecificados de éxito que podrían ser menos restrictivos que los que recomienda la OMS. En este sentido, muchos son de la opinión de que la primera generación de vacunas puede que no sea todo lo buena que nos gustaría y que para los próximos años será necesaria, más que nunca, la I+D para conseguir otras mejores.

Un particular reto es el de la inclusión en los ensayos clínicos de los más vulnerables para tener la seguridad de que en ellos la vacuna también funciona. Lo habitual en los primeros ensayos es reclutar a personas sanas con características similares en cuanto a salud, edad, etnia... excluyendo a los de frágil estado de salud, embarazadas, niños o aquellos con comorbilidades del tipo de diabetes o tuberculosis, migrantes y refugiados, que, además, tienen acceso limitado al sistema sanitario. Si se aprueban vacunas sin haberlas ensayado en las poblaciones descritas, podemos encontrarnos en una situación que nos lleve a comprobar como las vacunas funcionan en aquellos que menos las necesitan.

Es, además, muy poco probable que una única vacuna sea igual de efectiva y útil para todas las poblaciones. En su lugar, puede que se necesiten distintos tipos de vacunas que induzcan

diferentes respuestas inmunes para generar protección a toda la humanidad. Para que eso ocurra, debe existir un portafolio vacunal en el que la comunidad científica trabaje colectivamente para conseguir vacunas de distintos perfiles, y que éstas, puedan complementarse, en lugar de competir por el mismo nicho.

La esperanza para disponer de mejores vacunas para el mañana dependerá de lo que hagamos hoy. Al margen de la complejidad científica y metodológica de comparar vacunas subóptimas, la población se mostrará más reacia a participar en los ensayos clínicos, especialmente en aquellos países en los que los gobiernos no gozan de la confianza de la población por motivos diversos. En esa línea, se puede argüir que no se movilizarán recursos financieros para las vacunas de segunda o tercera generación si la inversión para las primeras no ha alcanzado un impacto significativo en términos de salud.

El autor finaliza su disertación subrayando la erosión en la confianza en la ciencia si prima la velocidad sobre la calidad, lo que puede abonar el terreno para que sea muy difícil el óptimo despliegue de una campaña de vacunación por desconfianza, rechazo a la vacunación o por la desinformación. ***“Será muy bueno para el negocio, pero muy malo para la salud pública si a las vacunas venideras frente a la COVID-19 les exigimos menos que lo exigido a otras ya en uso”.***

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

***Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente***

---

# Excelentes resultados de la vacuna adyuvada de nanopartícula recombinante de Novavax tras la fase I/II

En [medRxiv](#) y en un artículo *preprint* sin revisar por pares (*peer-review*), se han publicado los excelentes resultados de la fase I/II, aleatoria, ciega y controlada con placebo, de la vacuna de nanopartícula de la farmacéutica Novavax (NVX-CoV2373), llevada a cabo en Australia, en 141 adultos sanos de entre 18 y 59 años.

La vacuna está constituida por nanopartícula, obtenida por tecnología recombinante de baculovirus infectante en células de insecto Sf9, de la glucoproteína completa S (*spike*) en una conformación de prefusión, a la que se le añade el adyuvante Matrix-M1 basado en saponina. En el ensayo, se testaron dos concentraciones de antígeno con 5 o 25 microgramos de NVX-CoV2373 con o sin Matrix-M1, en esquema de dos dosis (0 y 21 días). Para el placebo se empleó solución salina estéril al 0,9%.

Cabe reseñar que hasta el momento, la tecnología de nanopartículas ha acumulado datos de seguridad en más de 14.000 personas y la de Matrix-M1, en más de 4.200.

## **Seguridad**

La reactogenicidad global fue leve y en general, la vacuna fue

bien tolerada. Asimismo, fueron más frecuentes ambos tipos de reacciones en individuos que recibieron la vacuna adyuvada. La frecuencia de ambas aumentó con la segunda dosis de vacuna adyuvada.

## **Inmunogenicidad**

ELISA. Se observaron robustas respuestas de IgG ELISA anti-S en el día 21 con GMT's diez veces superiores en vacuna adyuvada vs no adyuvada. Tras la segunda dosis los anti-S ELISA fueron cien veces superiores en el grupo adyuvada vs no adyuvada. Tras la primera dosis, los títulos de anticuerpos fueron similares a los de los pacientes asintomáticos de COVID-19 y tras la segunda dosis, los títulos de anticuerpos fueron similares a los del suero de convalecientes de pacientes hospitalizados por COVID-19.

Anticuerpos neutralizantes. Los títulos medidos mediante microneutralización con virus vivos fueron más altos con la vacuna adyuvada y tras las segundas dosis. En el grupo de vacuna adyuvada se constataron títulos más de cien veces superiores respecto a una sola dosis sin adyuvante. Tras las segundas dosis de vacuna adyuvada, los títulos fueron similares a los encontrados en el suero de los pacientes convalecientes que precisaron hospitalización. Las respuestas tras dos dosis fueron similares para 5 y 25 microgramos.

Células CD4<sup>+</sup>T. La vacuna adyuvada en las dos concentraciones indujo respuestas polifuncionales de CD4<sup>+</sup>T con expresión de IFN- $\gamma$ , IL-2 y TNF- $\alpha$ , siendo predominantes las respuestas Th1.

En relación con la publicación que abordamos en esta reseña, se ha llevado a cabo un estudio, no publicado todavía, en primates no humanos que recibieron la vacuna adyuvada en su presentación de 5 o 25 microgramos, en el que se observó inmunidad esterilizante en pulmón y en fosas nasales tras *challenge* con virus salvaje. Ese dato sugeriría que la vacuna



puede proteger frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior e interrumpir la transmisión del virus.

Un dato de capital importancia en relación a otras vacunas candidatas y a su uso en campañas masivas de vacunación es que la presentación es en formulación líquida, para mezclar antígeno y adyuvante, y cuya conservación se hace 2°C y 8°C.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

*Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente*

---

# Las tres pruebas clave que tienen que sortear las futuras vacunas según el antiguo director de los CDC norteamericanos

Interesante artículo de opinión del exdirector de los *Centers for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos, el Dr. Tom Frieden, publicado en [The Wall Street Journal](#), a

propósito de las vacunas candidatas frente al SARS-CoV-2.

Las vacunas han transformado el mundo al salvar cientos de millones de vidas y son, de lejos, nuestra mejor esperanza para detener la pandemia de COVID-19. Nuestras otras opciones para detenerla pasan por mantener el distanciamiento, lo que golpea y condiciona la economía, o construyendo una inmunidad de rebaño padeciendo la enfermedad, lo que implicaría un millón de muertes en los Estados Unidos y diez o más millones en el resto del mundo.

Para lograr una vacuna hay que hacer frente a tres obstáculos fundamentales:

### **¿Funcionarán?**

Los estudios preliminares indican que muchos de los proyectos en marcha generan una potente respuesta inmune. Estas son buenas noticias, pero no quieren decir que vayan a proteger a las personas frente a la infección o frente a la enfermedad. Desconocemos si esa respuesta es protectora, y si lo es, cómo será de amplia -la de la gripe protege entre un 0% y un 60%, mientras que otras llegan al 95% o más-. Es más, el que protegiera frente a la enfermedad no quiere decir que impida el infectarse y diseminar el virus a otras personas.

Tampoco conocemos si quedarán protegidos todos los vacunados, especialmente los muy mayores, que son los de mayor riesgo y en los que la respuesta inmune generada por la vacuna puede ser más débil. Desconocemos, además, cuánto durará la protección, al igual que tampoco sabemos cuánto durará la infección natural: para algunas vacunas el que duren tanto como ésta, les supone el techo de su potencial efectividad.

Aún así, tenemos muchos motivos para pensar que algunas vacunas proporcionarán cierto grado de protección y este hecho, podremos comprobarlo para finales de este año. Otras de

las vacunas pueden suponer un fiasco y la efectividad de otras puede desvanecerse en unos pocos meses. Unas pueden ser más efectivas que otras, y algunas funcionarán mejor o peor según el grupo que las reciba. En cualquier caso, la mayoría no llegarán a aprobarse nunca.

### **¿Serán seguras?**

En lo relativo a este aspecto, la pregunta a formular es: ¿qué puede ir mal con las nuevas vacunas? Y la respuesta: muchas cosas.

Varias candidatas utilizan un virus no dañino como un vector para “transportar y entregar” el antígeno. Esta tecnología es prometedora, pero su experiencia de uso es limitada. Otras emplean tecnología de ácidos nucleicos -ADN o ARN- que nunca se han utilizado para las vacunas convencionales de calendario.

Al margen de lo anterior, una vacuna podría originar, particularmente en la infancia, un cuadro inmunopatológico muy poco frecuente pero grave, desencadenado por una tormenta de citoquinas que estaría causada por la propia vacuna o por una exposición ulterior al virus. Aunque no hay ninguna razón particular para pensar que esto vaya a suceder, el riesgo existe y debe estudiarse antes y después de la comercialización de las vacunas candidatas.

La vacuna antipoliomielítica inactivada y la de gripe pueden servir como recordatorio. Al poco tiempo de comercializarse, se contaminaron algunos lotes de vacuna de un fabricante, lo que provocó varios cuadros de parálisis. En 1976, a raíz de la pandemia gripal, una vacuna paralizó a más de quinientas personas. Pero conviene tener muy presente que lo anterior son desafortunados y rarísimos episodios. Las vacunas son esencialmente seguras y cada año administramos miles de millones de vacunas con muy pocos incidentes. Aun así, algunos

efectos adversos se manifestarán tras haber vacunado a cientos de miles o a millones de personas, lo que implica que no pueden tomarse atajos en su desarrollo o por parte del regulatorio.

## **¿Llegará a la población?**

El disponer de una vacuna efectiva con un perfil de seguridad tranquilizador no quiere necesariamente decir que vaya a llegar a la población. La fabricación de una vacuna no es nada sencillo. Pueden ocurrir múltiples fallos y no todas las compañías que están desarrollando las vacunas frente al SARS-CoV-2 tienen amplia experiencia. Pero, aunque se produzcan en grandes cantidades, es muy difícil distribuirla con rapidez y equidad, almacenarla a la temperatura adecuada, instruir a los sanitarios, informar a la comunidad y monitorizar las coberturas y los posibles efectos adversos. Se puede tomar como ejemplo la vacuna del sarampión; tiene una efectividad superior al 90%, pero fallecieron 140.000 niños en todo el mundo en 2019. El mayor reto para llevar una vacuna frente a la COVID-19 a suficientes personas no es científico, técnico o logístico, es la falta de confianza. Para superarla, especialmente en épocas electorales, el proceso de evaluación de las vacunas debe ser científicamente riguroso y transparente. La confianza puede verse erosionada por los márgenes comerciales y por la opacidad de los costes de producción, teniendo en cuenta, además, los abultados fondos proporcionados por el sector público para el desarrollo de las mismas.

Hay que estar a la altura que se merece el pueblo americano: no hay suficientes pruebas diagnósticas ni suficientes equipos de protección individual, y cuando lleguen las vacunas, habrá que explicarle que no habrá para todos, que unas llegarán antes que otras y que no todas protegerán por igual. Habrá que tener presente que las vacunas no proporcionarán una

protección perfecta y que probablemente no detendrán por completo la pandemia. Asimismo, en un mundo interconectado, una verdadera campaña mundial de vacunación será imprescindible para la salud y para la recuperación económica.

A menos que la/s vacuna/s sea/n sorprendentemente potente/s, o a menos que se descubra un tratamiento muy efectivo, nuestra sociedad tendrá que adaptarse para limitar la diseminación del virus a través del distanciamiento físico y el empleo mascarillas, reduciendo el contacto estrecho en interiores y mejorando la ventilación.

**“Desarrollar una vacuna frente a COVID-19 es la cosa más importante que podemos hacer para restaurar orden y normalidad en nuestro mundo. No podemos permitirnos el lujo de equivocarnos”.**

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

*Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente*

---

# La manera correcta de tener

# una vacuna a la velocidad de la luz

Interesante artículo aparecido en [The New York Times](#) firmado por la Dra. Dean, profesora de bioestadística de la Universidad de Florida, que por su relevancia hemos considerado necesaria su reseña.

Tras repasar someramente el estado del desarrollo de las vacunas pandémicas, piensa que el proyecto *Warp Speed* del gobierno de los Estados Unidos hace sentirse incómoda a parte de su población. De hecho, en una encuesta llevada a cabo entre habitantes de ese país en el mes de mayo, el 20% de los participantes respondió no estar dispuesto a recibir una vacuna pandémica y el 31% dijo no estar seguro de hacerlo. Al hilo de estos resultados, no hay que olvidar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la reticencia vacunal como una de las mayores amenazas para la salud pública.

Sin embargo, estas reticencias no deben sorprendernos. ¿Por qué pensamos que los americanos estarían de acuerdo con una vacuna antes de que ésta se encuentre disponible? Es razonable ser escéptico ante una vacuna que todavía no existe, dice el Dr. Paul Offit, que añadió: *“soy un investigador e incluso así, me situaría en el lugar de los indecisos”*. Lo que tenemos hasta ahora, prosiguió, es un conjunto de datos en animales y de datos de respuestas inmunes y de seguridad que proceden de fases muy iniciales de ensayos clínicos. Todavía no disponemos de la evidencia que me convencería para recibir la vacuna o para recomendarla a mis seres queridos. Esa evidencia debe proceder de ensayos clínicos de gran número de participantes, que por el momento, se encuentran en fases iniciales. Algunas personas argumentan que ya tenemos suficientes datos de seguridad e inmunogenicidad, por lo que podemos comenzar a vacunar, lo que se trata de un grave error.

Es posible que algunas de las vacunas frente al SARS-CoV-2 no eviten del todo la infección, pero sí pueden evitar padecer una enfermedad grave, tal como ocurre con la vacuna frente a la gripe. Pero la pregunta que surge es: ¿a cuánta gente necesita proteger antes de que se recomiende su uso sistemático? Lo ideal sería que las tasas de enfermedad fueran un 70% inferiores en vacunados respecto a los no vacunados. La OMS considera que una vacuna debería tener una efectividad mínima del 50%, promediada entre todos los grupos de edad. Este punto de referencia es crucial porque puede ser peor tener una vacuna poco efectiva que no tenerla. En este caso, algunos vacunados podrían comportarse como si fueran invulnerables y exacerbar la transmisión del patógeno. Además, es muy costoso desarrollar una vacuna de esas características, distrayendo la atención de otros esfuerzos y medidas que conocemos que funcionan, como llevar mascarillas.

Lo último a examinar de la fase III es la seguridad para monitorizar efectos adversos poco frecuentes y no detectados en las fases previas, del tipo de la potenciación inmune, en el que el sistema inmune de un vacunado sobrerreacciona a la infección provocando un cuadro clínico grave que precisaría de hospitalización.

La velocidad de los ensayos depende de la rapidez con la que se pueda detectar una diferencia entre vacunados y no vacunados. Si dos vacunados enferman frente a diez de los que recibieron placebo, podría tratarse del azar, pero si fueran veinte comparados con cien, estaríamos más seguros de que la vacuna funciona. La clave para disponer de resultados con rapidez es llevar a cabo los ensayos en puntos calientes (*hot spots*) donde circule el patógeno con profusión y sea, por tanto, más probable contraer la infección. Se puede, incluso, utilizar equipos vacunadores móviles, para que se desplacen a esas áreas y llevar de esa manera el ensayo clínico a la población. Combinando esfuerzos, en unos tres-seis meses se podrían generar los datos suficientes de seguridad y de

eficacia suficientes para que las farmacéuticas presentaran los correspondientes expedientes a las autoridades regulatorias para una rápida revisión.

Asimismo, se podría aprobar una vacuna sin datos definitivos de eficacia, solamente en base a datos de respuestas inmunes. Una precondition para llegar a esta situación sería la imposibilidad de llevar a cabo ensayos de eficacia por tratarse de una enfermedad muy infrecuente que, por tanto, precisaría de cientos de miles de participantes que, además, deberían seguirse durante varios años. Pero este no es el caso de la COVID-19.

Otra de las maneras por las que se podría aprobar una vacuna se fundamentaría en los títulos de anticuerpos generados por la misma, pero hasta el momento, tampoco conocemos qué nivel de anticuerpos implicaría protección.

Teniendo presentes estos hechos, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos se ha comprometido, en el caso de esta vacuna, a utilizar los métodos tradicionales de aprobación y, si se ajusta a las recomendaciones de la OMS, las vacunas, antes de aprobarse, deberían tener al menos una efectividad del 50%.

En cualquier caso, persiste la preocupación de que la presión de la población pueda empujar a que se apruebe un producto sin los estándares requeridos. Puede haber países que decidan aprobar una vacuna con evidencias más débiles. Rusia, por ejemplo, proclama que en unas pocas semanas aprobará una vacuna.

Debemos resistir al deseo de acelerar el proceso de aprobación. Fabricar vacunas es duro y laborioso, y debemos prepararnos para que alguna de las muy prometedoras no cumpla con los requisitos regulatorios. Por otra parte, los investigadores y los gobiernos deben estar comprometidos con la transparencia, de manera que la población vea por sí misma



los resultados y comprenda las decisiones que adopte el regulatorio.

Esperar en la situación en la que nos encontramos ahora a la aparición de una vacuna puede parecer una tortura, pero es lo correcto. Con tantas vacunas potenciales en ensayos clínicos, los científicos son optimistas de que habrá una vacuna segura y efectiva: no podemos poner en peligro a la salud pública y a la tan trabajosamente confianza en ella depositada aprobando algo que no se ajuste a los estándares aceptados.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

*Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente*

---

## **La vacunación antigripal y la COVID-19: Proteger a los sanitarios, a sus pacientes y evitar el presentismo**

En la edición on-line de la revista [Vaccine](#) se ha publicado un muy interesante artículo bajo la forma de “commentary” en el

que varios colegas, incluido el Dr. *Gregory Poland*, de la *Mayo Clinic*, abordan el recurrente tema de la vacunación antigripal en tiempos pandémicos.

A raíz de la pandemia muchos países han experimentado un incremento sin precedentes en la demanda de sus servicios sanitarios, que, a veces, los ha sobrepasado tanto desde la perspectiva de los recursos materiales como humanos. Aunque cuando la COVID-19 comenzó a golpear con fuerza en los Estados Unidos y en los países europeos ya estaba en claro retroceso la temporada de gripe, es probable que no tengamos tanta fortuna el próximo otoño-invierno y se espera que los sistemas sanitarios se vean sobrepasados por mucho a lo que habitualmente lo hacen las temporadas gripales. Los tres motivos básicos que fundamentan esta previsión son:

1. La transmisión interhumana del SARS-CoV-2 es más “fácil” comparada con la de la gripe ( $R_0$  de 3.6 estimado en el norte de Italia).
2. Una alta proporción de la población permanece susceptible, y
3. La letalidad de la COVID-19 es mucho mayor que la de la gripe. Hay trabajos en los que se estima que en los Estados Unidos los fallecimientos por el virus pandémico fue 9.5-44.1 veces mayor a los registrados en los picos de máxima incidencia de las últimas siete temporadas de gripe.

La gripe estacional es una importante causa de morbilidad, mortalidad y de uso de recursos asistenciales en todo el mundo. Por otra parte, los sanitarios se encuentran en una situación de riesgo de infección incrementado y, en ocasiones, se les ha asociado como fuentes de infección a pacientes. El fundamento para fomentar su vacunación reside en la necesidad de protegerles a ellos y a sus pacientes, y de disponer de efectivos en épocas de alta demanda. Más allá del absentismo inherente al padecimiento de la gripe, la vacunación se espera que reduzca el presentismo tan frecuente en los sanitarios que

atienden a pacientes de alto riesgo.

La gripe y la COVID-19 pueden tener síntomas similares y se ha llegado a registrar un curso más grave cuando coexisten ambas infecciones. Pero, además, ambas entidades comparten los mismos grupos de riesgo y pueden ser muy graves en ancianos, personas con comorbilidades, obesidad y residentes de centros geriátricos -en Europa entre el 30% y el 60% de todas las muertes por COVID-19 lo fueron en residentes de estos centros-

Por consiguiente, es crítica la importancia de la vacunación en los grupos de riesgo para reducir la posibilidad de coinfecciones, los dilemas diagnósticos y el manejo inapropiado de la terapia antivírica y del control de la infección. Un modelo matemático ha evaluado el efecto de la vacunación antigripal masiva en la diseminación del SARS-CoV-2 y de otros patógenos respiratorios en el caso de que se solapen gripe y COVID-19, encontrando que el incremento de la cobertura antigripal facilitaría el manejo de los brotes respiratorios que coincidieran con el pico de la actividad gripal y compensando, por tanto, del desabastecimiento de recursos. En ese caso, adicionalmente, y si existiera una buena concordancia antigénica entre el virus circulante y el contenido en la vacuna, se podría reducir el “ruido epidemiológico” de la gripe durante la epidemia de COVID-19. Todo ello sin olvidar otras vacunas de la misma importancia como la antineumocócica. Dadas las incertidumbres sobre una segunda oleada pandémica, la vacuna antigripal debería contemplarse como un componente integral de los planes de preparación y respuesta. Esta absolutamente justificada la priorización de la vacunación en la embarazada, en las personas con comorbilidades, en los añosos y en los internos en residencias de la tercera edad, al igual que es imperativo aumentar la vacunación del sanitario. Respecto de estos últimos, y en el contexto de la actual pandemia, debería considerarse la implantación de la vacunación obligatoria. El

artículo hace un llamamiento final a las farmacéuticas para que no solamente mantengan la producción de vacuna antigripal, sino que si es posible la incrementen para permitir campañas de vacunación a gran escala antes, si es posible, de la llegada de la segunda oleada.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

*Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente*

---

# **Las dificultades de las compañías chinas para llevar a cabo la fase III de los ensayos clínicos**

Las compañías farmacéuticas chinas se encuentran a la vanguardia de los esfuerzos globales para tener una vacuna frente al SARS-CoV-2 con más de media docena de candidatas en desarrollo clínico, pero están haciendo frente a importantes dificultades para alcanzar la fase III de los ensayos clínicos toda vez que la pandemia está controlada en ese país y tienen

que trasladar los ensayos a otros en los que la incidencia de la infección es alta. Además de este problema, también se enfrentan a un escrutinio extra por su opaco sistema regulatorio y los escándalos vacunales previos. En relación a este punto y según informa [Nature](#), en 2018 cientos de miles de niños recibieron una vacuna de difteria-tétanos y tosferina defectuosa.

Inmediatamente después del inicio de la pandemia, las compañías farmacéuticas chinas se pusieron en marcha para desarrollar una vacuna. *CanSino* se decantó por una plataforma de un virus atenuado implicado en cuadros catarrales benignos, mientras que *Sinopharm* desarrolló dos vacunas a base de partículas inactivadas de coronavirus. Por su parte, *Sinovac* ha anunciado resultados prometedores de las fases I y II para su vacuna de virus entero inactivado. *Sinopharm* ha llevado la fase III a los Emiratos Árabes Unidos (EUA) y *Sinovac* a Brasil. En cuanto a *CanSino*, se encuentra lista para lanzar la fase III, aunque el gobierno chino ya ha autorizado el uso de esa vacuna para los militares que se desplacen a países de alta incidencia.

Uno de los problemas a los que se enfrenta la vacuna inactivada es la posibilidad de aparición, en los previamente vacunados que contactan con el virus salvaje, de cuadros clínicos inmunopatológicos (*Antibody Dependent Enhancement*, ADE) ya [reportados](#) hace un año en monos vacunados frente al SARS-CoV-1. *Sinovac* declaró, a este respecto, que su vacuna no generó ADE en los monos en los que ensayó su vacuna, aunque se monitorizará estrechamente el riesgo en la fase III.

Algunos observadores, según *Nature*, también se preguntan si las compañías serán capaces de trabajar a la velocidad prometida y con la precisión que esos ensayos requieren: el uso de la vacuna de *CanSino* en los militares chinos antes de la fase III fue una decisión meramente política y no científica, ya que no se conocía su eficacia potencial.

A la hora de reclutar 30.000 o 40.000 voluntarios que formen parte de la fase III de los ensayos clínicos, las farmacéuticas también se enfrentan a problemas y se encuentran en desventaja al carecer, a escala mundial, de una red sólida de hospitales con experiencia investigadora. No obstante, algunas, como *Sinovac*, han conseguido como *partners* a reputados centros como el *Butantan Institute* de *Sao Paulo* y *Sinopharm*, por su parte, se ha aliado con el gobierno de los Emiratos Árabes Unidos (EAU) y con una compañía local de salud *Group 42 Healthcare*. Algunos investigadores se plantean si los ensayos en Brasil y en los EAU generarán suficientes datos como para convencer a las autoridades regulatorias de que sus vacunas funcionan, en unos casos por el escaso número de casos de COVID-19 (EAU), y en otros (Brasil) por que la idea es la de probar la vacuna solo en 9.000 sanitarios, aunque si éstos se ajustan a los consejos preventivos (EPP), serán pocos los que se expondrán al virus y se dificultará la obtención de resultados.

Las vacunas potenciales se enfrentan, además, al veto de algunos países. El presidente de los Estados Unidos, por ejemplo, descartó a las compañías chinas como candidatas a recibir fondos federales de la operación *Warp Speed*, a lo que se sumaron los enfrentamientos dialécticos entre ambos países del pasado 21 de julio, cuando el Departamento de Justicia hizo públicas las alegaciones relativas al espionaje de dos hackers chinos para apoderarse de diseños de vacunas de compañías estadounidenses. Lo más importante es que, para evitar problemas, los datos que proporcionen los ensayos de esas compañías se adhieran a los estándares internacionales que espera el regulatorio y la Organización Mundial de la Salud.

**Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.**

**Pediatra. Comité Editorial A.E.V.**

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

*Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente*

---

# Halagüenos resultados en monos de la vacuna adenovirus 26, con protección en las vías respiratorias altas y bajas

En la revista [Nature](#) y bajo la premisa de “*Accelerated Article Preview*”, se acaban de publicar los resultados en primates no humanos de la vacuna de Johnson & Johnson consistente en una plataforma de adenovirus 26 como vector no replicante que vehiculiza la *full-length spike* en configuración de prefusión estabilizada y en régimen de una dosis.

Participaron en el estudio 52 macacos Rhesus de seis a doce años, de los que 32 recibieron la vacuna vía intramuscular con distintas configuraciones de la proteína S o placebo. A las dos semanas, 31 animales vacunados tenían anticuerpos IgG ELISA específicos frente al *receptor binding domain* y en el 100% a las cuatro semanas. Se midieron los anticuerpos neutralizantes de dos maneras, mediante neutralización de pseudovirus y mediante neutralización del virus SARS-CoV-2

vivo. También a las dos semanas la mayoría de los vacunados tenían títulos por ambas maneras de medición. La vacuna Ad26-S.PP fue la que desencadenó los mayores títulos neutralizantes y ambos se correlacionaron bien con los títulos ELISA. Esta última también generó anticuerpos IgG e IgA frente a la *spike* en el lavado broncoalveolar (BAL) y respuestas efectoras de neutrófilos fagocíticos, de deposición de anticuerpos y activadores de células *natural killer*. En 30 de los 32 vacunados se constataron a las cuatro semanas respuestas inmunes celulares sugerentes de estimulación del brazo Th1.

En la semana seis se sometieron a un *challenge* de  $1 \times 10^5$  Median Tissue Culture Infectious Dose de virus por vía intratraqueal e intranasal para medir el ARN subgenómico -que mide el virus replicante- entre los días 1 y 4. Al contrario que en los no vacunados, los que recibieron Ad26-S.PP no tuvieron virus detectables en el BAL y solo uno mostró virus, a bajo título, en muestras nasales. En cualquier caso, y en relación a los picos de virus, la protección fue más robusta para el tracto respiratorio inferior. Globalmente y en el total de vacunados, 17 no tuvieron ARN subgenómico ni en BAL ni en nariz, y cinco no lo tuvieron en BAL pero sí en nariz aunque en escasa cuantía.

A los catorce días tras el *challenge*, tanto los no vacunados como la mayoría de los vacunados desarrollaron respuestas de anticuerpos neutralizantes y de CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, excepto los que recibieron Ad26-S.PP. Estos últimos, por su parte, no tuvieron respuestas anamnésicas de anticuerpos neutralizantes y solo tuvieron bajas respuestas T frente a la *spike*. Los autores interpretan este dato como consistente con los niveles indetectables de virus en este grupo de vacunados sugerentes de los bajos niveles de replicación vírica, si es que existen, tras el *challenge*.

En el apartado de “discusión y conclusiones”, los autores exponen una serie de interesantes puntos:



- Una única dosis de la vacuna induce robustas respuestas de anticuerpos neutralizantes y proporciona protección completa en cinco de seis monos, aunque se esperaría que una pauta de dos dosis fuera más inmunógena.
- Un esquema de una dosis aporta grandes ventajas logísticas y prácticas en caso campañas de vacunación masiva.
- En los animales vacunados no se aprecia, tras el *challenge*, una expansión de las respuestas neutralizantes y de células T, lo que sugiere una mínima o ausente replicación vírica.
- Los anticuerpos neutralizantes se correlacionan con la protección en las vías aéreas tras la provocación, por lo que podrían constituir un potente biomarcador de protección vacunal.
- Las respuestas inmunes son del tipo Th1 y los animales con títulos subprotectores de anticuerpos neutralizantes no tuvieron replicación vírica incrementada ni enfermedad clínica.

**Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.**

**Pediatra. Comité Editorial A.E.V.**

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

***Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente***

---

# Las vacunas frente al SARS-COV-2: ¿Cómo se ha podido ir tan rápido?

Interesante trabajo publicado en [STAT](#) sobre la rapidez con la que se ha progresado en el desarrollo de una vacuna frente a la COVID-19, basado en entrevistas con reputados investigadores de los Estados Unidos. Hace exactamente seis meses desde que un equipo de científicos chinos secuenció e hizo pública la secuencia génica del SARS-CoV-2, lo que supuso el pistoletazo de salida para el desarrollo de vacunas. El tremendo impacto de la pandemia está detrás de la velocidad en las investigaciones, pero también en las propias características del virus. Respecto a otros patógenos se trata de una diana más fácil para una vacuna potencial, además de un candidato para evaluar plataformas tecnológicas novedosas.

El director del *University of Texas Medical Branch's Galveston National Laboratory* declaró que se trata de un vasto experimento del que nadie conoce cómo va a salir. Es difícil asociar algo de esta pandemia con buenas noticias, pero el mero hecho que sea un coronavirus el responsable y que además, sea similar a otros que con anterioridad saltaron del animal al humano, ha hecho que muchos científicos retomen los proyectos vacunales que estaban adormecidos, como los del SARS-CoV-1 en 2003 y los del MERS-CoV en 2012.

El disponer de una vacuna aprobada no es solamente una expedición científica, es, también, una cuestión de dinero. El por qué el desarrollo de una vacuna va tan lento se debe a que las farmacéuticas quieren ver cómo sus vacunas candidatas pasan satisfactoriamente por cada fase del desarrollo antes de recabar fondos para pasar a la siguiente. Estos, no solamente son necesarios para cubrir la investigación y los ensayos, sino también para que comiencen a fabricarlas, aunque se

desconozca si van a ser efectivas.

En ese rápido proceso también la autoridad regulatoria juega su papel aunque no merezca mucha atención por parte del público. Ayudan a acelerar los ensayos y en último lugar, a evaluar cuánto de efectiva es una vacuna, lo que se pudo comprobar a propósito de la crisis del virus Ébola en África Occidental cuando el regulatorio adoptó una actitud más proactiva aconsejando a las compañías sobre cuáles podrían ser los umbrales de eficacia necesarios para su aprobación. A este respecto, la FDA ya ha señalado que las vacunas, para aprobarse, tienen que como mínimo evitar o reducir la gravedad de la COVID-19 en un 50%.

La velocidad en el desarrollo de una vacuna también puede provocar algún "efecto adverso", ya que algunas personas pueden cuestionar si esa velocidad puede garantizar su seguridad. En otros ámbitos surgen sospechas acerca de si el presidente Trump -responsable de la operación "velocidad de la luz"- podría forzar la autorización de una vacuna mediante el procedimiento de emergencia, antes de las elecciones presidenciales del próximo otoño, sin tener la certeza de que su seguridad y eficacia cumplen con los estándares. Todos los salubristas coinciden en que los fabricantes precisan de transparencia y algunos, ya llaman la atención al pensar que se están abandonando las salvaguardas. Por su parte, el director de los *National Institutes of Health*, defiende la integridad de las decisiones que adoptarán los regulatorios: *"no se hará nada que comprometa la seguridad de las vacunas, ni tampoco se hará nada que comprometa la decisión definitiva sobre su efectividad"*.

A pesar de que varias vacunas ya se encuentran en la fase III, todavía quedan muchos retos por delante. Algunas vacunas fracasarán, lo que es normal en el proceso científico, y aunque se espera que eso no ocurra, la población debe aceptarlo. Tampoco está claro cuándo diremos que una vacuna funciona: ¿previene la infección en algunas personas o evita

la gravedad aunque sigan contagiando? Una que evite el 50% de las infecciones supondría un enorme alivio. Aun así, los expertos manifiestan su preocupación acerca de que pueda haber una desconexión entre lo que espera la población -que les modifique instantáneamente sus vidas- y lo que realmente aportarán.

***“Puede que no sean la poción mágica que cese la pandemia y la población debe estar preparada para esa posibilidad”***, comentó Angela Rasmussen, viróloga de la *Columbia University*.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

***Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente***

---

# **La vacuna de mRNA de Moderna y la posible inmunidad esterilizante en primates no humanos**

En la edición on-line de [The New England Journal of Medicine](#) se publican los resultados en primates no humanos de la vacuna

de ARN mensajero, mRNA-1273, que vehiculiza la proteína S2-P en su conformación de prefusión, de la farmacéutica norteamericana *Moderna, Inc.* para estudiar la inmunogenicidad, la presencia de virus SARS-CoV-2 en lavado broncoalveolar (BLA) y en fosas nasales, la histopatología de la vía aérea tras un *challenge* con virus salvaje y la serología y expresión de las citoquinas intracelulares.

Para ello, se seleccionaron 24 macacos Rhesus de ambos sexos y de tres a seis años de edad estratificados en grupos de tres, de los que dos grupos recibieron dos dosis de la vacuna (0 y 4 semanas) a dosis intramuscular de 10 o 100 microgramos; los monos del tercer grupo recibieron placebo. A la semana ocho (cuatro después de la segunda dosis), a todos ellos se les hizo un *challenge* de  $7.6 \times 10^5$  unidades formadoras de placas por vía intratraqueal e intranasal.

Las concentraciones de los anticuerpos neutralizantes medidos por técnica de pseudovirus y de virus vivos SARS-CoV-2 aumentaron tras la segunda dosis y con niveles dosis dependiente, al igual que los anticuerpos IgG ELISA frente al *receptor binding domain* y los anticuerpos frente al dominio N de la parte S1 de la *spike*. En cuanto a las respuestas de las células T, se constataron respuestas Th1 con secreción de interferón- $\gamma$ , interleuquina-2 y 21 (producida por los CD4T helper foliculares) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  a las cuatro semanas tras la segunda dosis de 100 microgramos.

Respecto al *challenge* con virus salvaje tanto en vías respiratorias altas como bajas -que intentaba medir la eficacia protectora de la vacuna- solo uno de ocho macacos de ambos grupos vacunales, a los dos días tras la inoculación, tenían ARN subgenómico en fluido broncoalveolar frente a los ocho positivos que recibieron placebo. También a las 48 horas, en ninguno de los ocho que recibieron la dosis alta de virus se detectó virus en muestras nasales, en comparación con cinco de los ocho y seis de los ocho que recibieron la dosis de 10

microgramos o el placebo. Al cuarto día, solo uno de los del grupo de 100 microgramos tenían niveles bajos de ARN subgenómico en nariz. El pico de niveles entre el día 2 y el 7 tras el *challenge* fueron significativamente menores en los de 100 y en los de 10, respectivamente, en relación al grupo control, en lavado broncoalveolar y en fosas nasales. Además, resultó muy limitada la inducción de citoquinas inflamatorias a los 2 y 4 días en el BAL, lo que sugiere un rápido control del virus, suficiente como para limitar la innata activación inmune.

En un intento de evaluar los potenciales correlatos inmunes de protección clínica, los autores hallaron un aumento dosis-dependiente de la IgG específica frente a S en el BAL en relación a los animales del control. La respuesta de IgA específica frente a *spike* fue inferior, pero aumentada, en los de 100 microgramos. A las dos semanas tras la provocación, la IgG sérica frente a S y N (nucleoproteína) aumentó en el grupo control, **mientras que en los vacunados permanecieron estables, lo que se interpretó como que no existía respuesta anamnésica.**

En el capítulo de discusión-conclusiones, los autores destacan los aspectos siguientes:

- Prevención precoz de replicación vírica en la vía respiratoria alta y baja tras un inóculo alto de virus, lo que podría tener importantes repercusiones en la enfermedad y en la transmisión del SARS-CoV-2.
- La vacuna induce respuestas robustas de anticuerpos neutralizantes, estando pendientes los estudios de seguimiento a un año. Esta potente respuesta pudiera deberse a la estabilización de la proteína S en su conformación de prefusión, tal como se ha hecho con las vacunas frente a virus respiratorio sincitial, parainfluenza, virus Nipah, MERS-CoV y VIH, a lo que se añadiría la formulación, purificación y entrega del ARN mensajero.

– No se han podido, en este estudio, determinar los correlatos inmunes de protección, aunque la potencia de los anticuerpos neutralizantes se correlacionó negativamente con la carga vírica en la nariz. A la vista de la rápida resolución de la replicación vírica (24 a 48 horas) tras el *challenge* y a la detección de anticuerpos en los fluidos del BAL, postulan los investigadores que éstos son el mecanismo primario de protección vacunal.

– La vacuna mARN1273 induce respuestas Th1, sin respuestas Th2, y no se observaron cambios histopatológicos en pulmones a la semana del *challenge* que pudieran sugerir la aparición de un cuadro de VAERD (*Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease*).

– Se desconoce si el modelo de la vacuna en primates no humanos puede informar sobre el desarrollo clínico en humanos.

**Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.**

**Pediatra. Comité Editorial A.E.V.**

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

***Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente***