

# Las vacunas de ARN mensajero pueden constituir la piedra angular de la nueva vacunología (I)

09/09/2020

En la revista [Journal of the American Medical Association](#) aparece un gran artículo en la sección de *News and Analysis* bajo el título traducido: “COVID-19 y las vacunas de ARN mensajero: primer test para un nuevo abordaje”.

Consideramos fundamental la lectura de este *paper* habida cuenta que no muy tarde estas vacunas formarán parte, si todo sale como se prevé, del arsenal preventivo frente a la COVID-19. Debido a su extensión, tal y como se ha realizado con diverso material de esta sección, hemos estimado oportuno dividirlo en dos partes. He aquí la primera:

A los 66 días de que los chinos publicaran el genoma del SARS-CoV-2, unos voluntarios de los Estados Unidos recibían las primeras inyecciones de una vacuna de ARN mensajero (mRNA-1273) de la farmacéutica Moderna que contaba con el apoyo del NIAID. A la vista de los buenos resultados preliminares, el 27 de julio comenzó con los ensayos clínicos otra compañía, Pfizer-BioNTech con su vacuna BNT162b2. Actualmente, ambas se encuentran en fase III con alrededor de 60.000 voluntarios participantes. A pesar de esa velocidad sin precedentes -el ARN se fabricó aproximadamente en la semana posterior a la publicación del genoma del SARS-CoV-2- ninguna vacuna de ARN mensajero se ha ensayado a gran escala y ninguna de las comercializadas utiliza esa plataforma. Si se demuestra que esta tecnología funciona, la pandemia nos puede ayudar a pulsar el botón “*plug and play*” (enchufar y usar) en un nuevo abordaje de la Vacunología moderna.

## La ventaja genética

Las vacunas actuales frente a los virus son de dos tipos: basadas en proteínas o basadas en genes. En la primera se incluyen la vacuna de la gripe, la antipoliomielítica inactivada, las de subunidades (hepatitis B) y las de *virus-like particles* (papilomavirus).

Las basadas en genes van por otro camino. Transportan las instrucciones genéticas para que las células del huésped fabriquen el antígeno deseado, lo que hace que el proceso se parezca mucho a una infección natural. No suministramos la proteína inmunizante sino el material genético que instruye sobre cómo fabricarla. Este abordaje no es completamente nuevo ya que las vacunas de virus atenuados incorporan sus instrucciones genéticas para ofrecérselas al huésped. En estas nuevas vacunas basadas en genes o en vectores, los científicos sintetizan e insertan esas instrucciones del patógeno para inducir respuestas inmunes. El director del *National Institute for Allergy and Infectious Diseases* de los Estados Unidos ha declarado que **con estas plataformas la Vacunología ha cambiado radicalmente en los últimos diez años.**

Los vectores son virus no dañinos y, en general, no replicantes, que mediante técnicas de ingeniería genética transportan la información deseada. En los diseños de vacunas de ADN o de ARN se entrega el ácido nucleico desnudo, o más recientemente, encapsulado en un transportador lipídico. Con estas plataformas tan versátiles, el uso de los mismos métodos de producción y de purificación, así como las fábricas de producción, pueden utilizarse para elaborar vacunas frente a enfermedades distintas.

Estas dos adaptables técnicas estaban en “lista de espera” hasta que llegó la pandemia. Ahora lo único que tienen que hacer, básicamente, es averiguar qué parte del virus queremos

poner en la vacuna e ir hacia adelante, y todo ello debido a las investigaciones que comenzaron en 2002 con la aparición del SARS-CoV-1 y posteriormente, con el *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), en las que se puso de manifiesto el papel de la glucoproteína de superficie (*spike*). En aquellos momentos se supo de las modificaciones genéticas a realizar en ese antígeno para que quedara estabilizado en su configuración de prefusión, con la que se conseguiría una respuesta robusta y “segura” de anticuerpos. Los investigadores aprendieron, también, como purificar el ARNm para eliminar los contaminantes y cómo protegerlo de una rápida degradación en el citoplasma mediante la encapsulación con moléculas lipídicas transportadoras. Estas, adicionalmente, pueden ayudar a penetrar en la célula e, incluso, pueden tener un efecto adyuvante de inmunoestimulación. Al no precisar sustrato de huevo o de célula, y aunque nunca han sido producidas a gran escala, se fabrican con mucha rapidez al tratarse, simplemente, de compuestos químicos catalizados en tubos de ensayo en tanques.

### **¿Por qué el ARN mensajero?**

De las treinta vacunas que a 20 de agosto se encontraban en ensayos clínicos tanto génicas como proteicas, son las primeras las que potencialmente tienen más ventajas inmunológicas. Además de desencadenar la formación de anticuerpos y de células T CD4+ *helper*, reclutan células T CD8+ citotóxicas o *killer* mediante la vía del complejo mayor de histocompatibilidad clase I. Las células corporales solo despliegan proteínas víricas en su superficie mediante esa vía si son esas mismas células las que las han producido. Si inyectas una proteína o un virus muerto, no se procesa por el complejo mayor de histocompatibilidad y por tanto, no hay estímulo de las células T.

Incluso entre las plataformas de las vacunas génicas, algunas

tienen ventajas adicionales. Al contrario de las vacunas de vectores, las de ADN y las de ARN eliminan el riesgo de la inmunidad preexistente que puede limitar su efectividad. Esta inmunidad previa puede ser más frecuente en unas áreas geográficas respecto de otras, lo que implica que puede variar la efectividad de las vacunas de vectores -la prevalencia de anticuerpos neutralizantes frente al vector Ad5 puede oscilar entre el 69% en los Estados Unidos y el 80% en África-. Puede explicar, por ejemplo, por qué una vacuna de un vector no replicante de *CanSino Biologics Inc* indujese en la fase I un menor título de anticuerpos respecto de otras candidatas.

Respecto de estas vacunas de vectores, la del *Oxford Vaccine Group*, ChAdOx1, actualmente en fase III, utiliza un vector de chimpancé, pero aun así, sigue siendo posible una inmunidad cruzada preexistente.

Una ventaja de las de ARN sobre las de ADN radica en que en estas últimas el material genético debe entrar previamente en el núcleo de las células del huésped, donde se transcribe a ARN mensajero para pasar al citoplasma donde en los ribosomas se produce la proteína. Además, la información genética solo puede penetrar en el núcleo cuando se divide la célula, lo que hace al proceso muy ineficiente. Una manera de resolver esta contingencia consiste en administrar la vacuna utilizando impulsos eléctricos para aumentar la captación del ADN. Las de ARN obvian este paso y el 95% de las células que se enfrentan al ARN lo captan y elaboran proteínas, lo que constituye un proceso muy eficiente.

**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***

# **La India será el gran fabricante mundial de vacunas frente a COVID-19, pero ¿qué pasará con su población?**

09/09/2020

A medida que nos encontramos cerca de disponer de una vacuna frente a la COVID-19, las farmacéuticas indias se convertirán en las grandes suministradoras mundiales de las mismas, tal como ocurre con la mayoría de las vacunas que reciben los países en vías de desarrollo. A este respecto, muchos productores del país ya han llegado a acuerdos con grandes multinacionales farmacéuticas para fabricar sus vacunas (AstraZeneca, Novavax y Janssen Pharmaceuticals, entre otros), con la cláusula de reservar dosis para La India.

El gran problema al que se enfrenta el país radica en cómo distribuir los aproximadamente 400 millones de dosis (a un precio de tres dólares americanos por dosis) para las personas de mayor riesgo y cómo llegar a las áreas más remotas del Himalaya manteniendo la cadena de frío. Los responsables del programa de vacunación del país exponen como ejemplo las campañas de vacunación con triple vírica que han implementado para vacunar a 405 millones de niños durante los tres años que se han mantenido.

---

# Primer borrador de los grupos prioritarios a vacunar de la National Academy of Sciences

09/09/2020

Tal como se adelantó en esta sección en [Noticias COVID-19](#) del 3 de septiembre, la [National Academy of Sciences, Engineering and Medicine](#) de los Estados Unidos ha elaborado un borrador para discutir sobre la priorización de los grupos o colectivos a vacunar frente al SARS-CoV-2 una vez se disponga de vacuna, teniendo en cuenta que inicialmente la disponibilidad de dosis no va a ser muy elevada. La intención es la de ayudar a los gestores políticos de las comunidades a la hora de planificar una distribución equitativa de vacunas frente al agente pandémico.

En principio, este documento podría servir para informar de las decisiones a las autoridades sanitarias entre las que se incluiría el *Advisory Committee on Immunization Practices*. Los patrocinadores de esta iniciativa son el *Center for Disease Control and Prevention* y los *National Institutes of Health*. El marco de la asignación de vacunas se regirá por maximizar beneficios previniendo morbimortalidad, mitigando las inequidades en salud, y por la reducción de la transmisión, pero todo ello reconociendo las incertidumbres actuales en cuanto a la enfermedad, su diseminación, los tratamientos y las nuevas evidencias que puedan cambiar riesgos y prioridades.

El Comité de la Academia recomienda establecer una estrategia de cuatro fases, en función de las dosis disponibles de vacuna, y en cada una de ellas recomienda priorizar áreas

geográficas identificadas como socialmente vulnerables. Como síntesis, en la primera fase se incluirían los sanitarios de alto riesgo y los primeros respondedores, los de todas las edades con comorbilidades con alto riesgo y los adultos residentes en ambientes de alta concentración humana. En la dos se incluirían maestros, trabajadores críticos, personas sin hogar y en prisiones, en la tres irían adultos jóvenes y niños, y en la cuarta a todos los residentes en el país que no hubieran recibido la vacuna con anterioridad.

---

## La necesidad de financiación de vacunas desde el principio hasta el final

09/09/2020

Entrevista realizada a la Dra. Melanie Saville y publicada en el *Bulletin of The World Health Organization* acerca de la necesidad de financiación continuada para poder disponer de una vacuna frente a la COVID-19.

La Dra. Saville es especialista en virología y ha trabajado en la *Health Protection Agency* de Inglaterra para en 2017, unirse a la ONG *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) de la que es directora de investigación y desarrollo en vacunas. Actualmente lidera en esa organización un equipo que supervisa las vacunas que financia CEPI, incluidas nueve frente a la COVID-19.

**Pregunta. ¿Cuántas vacunas candidatas frente al SARS-CoV-2 están apoyadas por CEPI?**

Respuesta. Actualmente tenemos un portafolio de nueve

candidatas que se basan en cuatro plataformas distintas y, en este momento, realmente desconocemos cuál va a ser satisfactoria o si van a necesitarse múltiples plataformas. Necesitas tirar mucho a puerta para marcar un gol.

### ***¿Cuáles son los criterios de selección?***

Parte de las competencias de CEPI es la rápida respuesta, por lo que nos centramos en vacunas cuyas tecnologías puedan facilitar su producción a gran escala. Como ejemplo, financiamos vacunas basadas en ácidos nucleicos que permiten pasar a los ensayos clínicos en semanas en lugar de en años.

***En algunos casos, el regulatorio busca cómo acelerar el desarrollo introduciendo nuevas flexibilidades, como por ejemplo, permitir ensayos en paralelo en animales y en humanos. ¿Aumenta esta política el riesgo de hacer daño a los que participan en los ensayos?***

Es cierto que hay mucha presión para ir rápido, aunque nuestra postura es que son necesarias las pruebas para conocer la seguridad y la eficacia, y se tienen que hacer correctamente, lo que incluye las pruebas preclínicas. El nivel de estas dependerá del tipo de vacunas candidatas y del conocimiento que se tiene de las plataformas.

***Se estima que solo el 10% de las vacunas llegan a su comercialización, y por otra parte, carecemos de vacunas frente a ningún coronavirus, en las que incluyo al MERS. ¿Le preocupa esta situación?***

Por supuesto. No obstante, creo que podemos aumentar nuestras probabilidades de éxito revisando cuidadosamente las candidatas y evaluando cuáles tienen el perfil que ofrece mayores garantías. Aun llevando razón en lo referente al MERS, hay algunas candidatas en ensayo, y también, hemos aprendido mucho en su desarrollo, por lo que no es de extrañar que las más avanzadas frente al SARS-CoV-2 procedan de los laboratorios que han trabajado con ese patógeno -por ejemplo,

la de la Universidad de Oxford-.

***Si asumimos que al final hay una vacuna segura y efectiva, ¿cuáles serán los mayores retos para hacerla llegar a los miles de millones de personas que la necesitan?***

Muchos de los retos nos serán familiares, tales como asegurar la calidad en la fabricación del producto con todos los requisitos que ello supone. Sin embargo, para la vacuna frente al SARS-CoV-2 hay unos particulares como el de satisfacer la demanda de miles de millones de dosis sin demoras. Para ello, hay que comenzar a construir varias plantas para elaborar un producto del que no hay experiencias previas de fabricación, o lo que es lo mismo, “fabricar a riesgo”.

***¿Dónde se construirán las plantas?***

CEPI apoya las plantas que permitan fabricar a gran escala (*scaling-up*) y en varios lugares (*scaling-out*) para poder asegurar la mayor producción a escala mundial. Actualmente estamos indagando en las capacidades locales de fabricación de los ingredientes básicos y por los elementos necesarios para disponer del producto acabado: del tipo de viales, etiquetado y empaquetado. Las instalaciones existen, pero hay que acondicionarlas para el SARS-CoV-2.

Por supuesto que la compra, asignación y reparto de dosis también tienen que solucionarse en el corto plazo, y para ello, necesitaremos una estrategia *end-to-end*.

***¿A qué se refiere con una estrategia end-to-end?***

Se trata de aunar experiencias desde la investigación básica y desarrollo hasta la asignación final de las vacunas, y esta es la misión del [ACT Accelerator Initiative](#), que suma experiencias de CEPI, *The Vaccine Alliance*, *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (Gavi) y WHO.

***Según recientes publicaciones, para finales de junio solo se***

***habían comprometido 3.400 millones de dólares para esa Iniciativa, de los 28.000 que se necesitan. ¿Le preocupa esa situación?***

Sí, estamos preocupados teniendo en cuenta que tenemos el compromiso de proporcionar dos mil millones de dosis para finales del año próximo. Esta carencia de fondos está motivada porque muchos países han decidido adquirir vacunas por su cuenta llegando a acuerdos bilaterales con las farmacéuticas. Este hecho tiene dos grandes inconvenientes. Por una parte, dejan a la intemperie a gran parte de la población mundial que no tiene capacidad de llegar a esos acuerdos y, por la otra, al comprometerse con una o dos vacunas se corre el riesgo de que esos países hayan apostado por el candidato erróneo.

***¿Dónde estaremos dentro de un año, a partir de ahora?***

Presumo que tendremos una vacuna viable para dentro de un año, y en cantidades. No obstante, sufriremos de desabastecimientos periódicos y es por lo que resulta vital establecer un sistema de asignación de dosis ya mismo. Tenemos que asegurar que la tendrán aquellos que más la necesitan.

**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***

---

# Publicados los resultados de una vacuna hexavalente frente a streptococcus agalactie

09/09/2020

En la revista *Lancet Infectious Diseases* se publican los resultados de la fase I/II de una vacuna que contiene seis serotipos de estreptococo grupo B conjugados con la toxina diftérica atóxica CRM197 y adyuvados con hidróxido de aluminio. Los serotipos polisacarídicos que incluye la vacuna (Ia, Ib, II, III, IV y V) son los más prevalentes tanto en neonatos como en adultos a escala mundial. La vacuna, ensayada en adultos sanos, se mostró segura y desencadenó una robusta respuesta inmune de una duración mínima de seis meses.

Este estudio supone un importante paso desde que se iniciaron las investigaciones sobre la vacuna en el año 1980. El siguiente paso sería el de ensayar la vacuna en gestantes para comprobar si existe paso transplacentario de anticuerpos que sean capaces de proteger al neonato y a los lactantes de menos de tres meses, y así, comprobar si la vacuna es eficaz.

---

# La vacuna Sputnik V presenta buenos resultados en la Fase I/II

09/09/2020

En la edición *on-line* de la revista *The Lancet* se publican los resultados de la vacuna rusa Sputnik V basada en una estrategia de *prime-boost* heterólogo con plataformas de adenovirus no replicantes que vehiculizan la glucoproteína S obtenida por técnicas recombinantes. Analizan las presentaciones liofilizadas (2-8°C) y congeladas (-18°C). La vacuna fue producida por *N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology* de Moscú.

Participaron 76 adultos sanos de 18 a 60 años. 38 recibieron la vacuna congelada, de los que 9 fueron vacunados con una dosis de adenovirus 26, nueve con adenovirus 5 y 20 recibieron adenovirus 26 y adenovirus 5 a los 21 días. Otros 38 recibieron la liofilizada de los que 9 recibieron Ad26, 9 Ad5 y 20 Ad26 y Ad5 al día 21. En la fase I se midió solamente la seguridad y la fase II no comenzó hasta pasados cinco días de la fase I.

El perfil de seguridad fue aceptable en líneas generales. Todos los participantes produjeron anticuerpos y las tasas de seroconversión a los 42 días de IgG frente al *receptor binding domain* y de anticuerpos neutralizantes llegaron al 100% sin diferencias entre el preparado congelado y el liofilizado. Las respuestas de IgG GMT's fueron significativamente superiores respecto de los convalecientes de COVID-19. Todos los voluntarios presentaron respuestas celulares con un pico a los 28 días de células T helper (CD4+) y T killer (CD8+). Un dato importante es que la inmunidad preexistente a ambos adenovirus y potenciada por la vacunación no interfirió con las respuestas inmunes al SARS-CoV-2. Tampoco comprobaron

reactividad cruzada entre ambos adenovirus.

Una editorial acompañante subraya los puntos fuertes y las debilidades del ensayo clínico:

- Entre los primeros destaca el uso de un prime-boost heterólogo, con lo que teóricamente obviaría la interferencia en las respuestas inmunes al antígeno del SARS-CoV-2 como consecuencia de la inmunidad preexistente al adenovirus. Un segundo punto fuerte es el alto umbral considerado para medir los anticuerpos neutralizantes. La tercera fortaleza reside en la inducción de amplias respuestas inmunes incluyendo las Th1, y una cuarta, en el desarrollo de dos formulaciones: liofilizada y congelada. La primera sería válida para regiones rusas de difícil acceso y la congelada, para su producción a gran escala.
- Como limitaciones destacan que la preparación congelada solo se utilizó en militares, que se supone están en mejor estado que la población general, ausencia de aleatorización que provoca que los sexos estén distintamente representados, el corto periodo de seguimiento y el bajo número de participantes.

Finaliza la editorial insistiendo en la necesidad de completar la fase III para garantizar su seguridad y la eficacia a largo plazo y antes de comenzar con las campañas masivas de vacunación. Insisten en disponer de esos datos de eficacia, ya que si fuera subóptima, podría empeorar la pandemia al generar en la población vacunada una falsa sensación de protección

La vacuna ya se encuentra aprobada provisionalmente mediante Decreto del Gobierno de la Federación Rusa emitido en agosto y permite su uso, independientemente de que continúe la fase III, en personal de riesgo, que se llevará a cabo con 40.000 voluntarios de Rusia y probablemente de Emiratos Árabes, Arabia Saudí, Filipinas, La India y Brasil.

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*

---

# Episodio convulsivo afebril tras la dosis de vacuna de los cuatro meses

09/09/2020

**Respuesta del Experto a ...**

Episodio convulsivo afebril tras la dosis de vacuna de los cuatro meses

## **Pregunta**

Escribo desde Costa Rica con la esperanza de que puedan darme su valiosa opinión.

La semana pasada llevé a vacunar a mi bebé pues dos días antes cumplió sus 4 meses.

Le colocaron las siguientes vacunas:

- Haemophilus influenzae
- Polio

- DPT
- Pneumococa
- Rotavirus (tomada)

5 horas después sin presentar aumento de temperatura, sufre una convulsión de menos de un minuto, su cuerpo se puso rígido y sus 4 extremidades brincaban. Dejó de convulsionar pero su rostro que estaba rojo se puso pálido y luego dejó de respirar. tornándose azul y sin signos vitales.

Mi esposo le dio respiración y regresó pero de nuevo se iba y dejaba de respirar volviéndose azul otra vez.

Fuimos al hospital y no encontraron nada, excepto una actividad lenta en el cuadrante superior, por medio de un EEG. Eso sí, sus leucocitos estaban en 22 mil pero no encontraron infección.

Le dieron egreso y en 2 meses otro EEG . Qué debo hacer? A los 6 meses de nuevo le tocan vacunas y otro evento de estos me horroriza. Hay algún protocolo especial en estos casos?

Agradezco su atención.

### **Respuesta de José Antonio Navarro (06 de Septiembre de 2020)**

Buena tarde.

El cuadro que expone podría corresponder a las muy infrecuentes convulsiones asociadas temporalmente a la vacunación y generalmente a los componentes incluidos en la vacuna DTPa. Habiendo descartado la presencia de fiebre, el cuadro se podría etiquetar de convulsión afebril simple (1,2) cuya evolución convendría seguir por si representa el inicio de un cuadro neurológico más complejo. La presencia de leucocitosis podría representar un cuadro infeccioso que, aunque no aparente, podría haber provocado fiebre que desencadenara una convulsión febril.

La decisión de administrar la vacuna de los seis meses dependerá de la evolución neurológica hasta llegar a esa edad. La opinión del neuropediatra constituirá un elemento clave en la decisión.

## Referencias

<sup>1</sup> von Spiczak S et al. A retrospective population-based study on seizures related to childhood vaccination. *Epilepsia* 2011;52:1506-1512

<sup>2</sup> Jackson L et al. Retrospective population-based assessment of medically attended injection site reactions, seizures, allergic responses and febrile episodes after acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatr infect Dis J* 2002;21:781-785

---

# Sanofi Pasteur y GSK inician los ensayos clínicos de su vacuna frente al SARS-CoV-2

09/09/2020

Sanofi Pasteur y GlaxoSmithKline han iniciado la [fase I/II](#) de sus ensayos clínicos en once lugares de los Estados Unidos y esperan haberla finalizado para el mes de diciembre al objeto de comenzar con la fase III en ese mismo mes. Tienen previsto reclutar a más de 400 personas y en la fase I se vacunarán voluntarios de 18 a 49 años para establecer la dosis correcta de vacuna. Posteriormente se reclutarán 140 adultos de 50 o más años.

Al margen de las farmacéuticas chinas, esta vacuna es la primera que utiliza una tecnología ya usada para otras vacunas como es la correspondiente a la vacuna antigripal Flublok. La vacuna incluye un adyuvante producido por GSK, y como la mayoría de las vacunas, es muy probable que el esquema de vacunación sea de dos dosis. La vacuna se presenta en forma

líquida y al contrario de algunas vacunas de mRNA, se puede conservar entre 2 y 8 grados.

---

# La Dra. Kathryn Edwards analiza las incertidumbres de toda índole que rodean al desarrollo de las vacunas COVID-19

09/09/2020

En la prestigiosa publicación [Nature Medicine](#), la Dra. Kathryn Edwards, de la *Vanderbilt Vaccine Research Program* y coautora de la séptima edición del libro *Plotkin's Vaccines*, repasa, de una manera excelente, la situación actual de las vacunas frente a la COVID-19 y los retos a los que se enfrentarán una vez estén disponibles para la población.

A la vista del incremento de casos y muertes a escala mundial por COVID-19, son bienvenidas las recientes publicaciones de los resultados de la fase I de algunas vacunas. En [The New England Journal of Medicine](#), a los dos meses de haber secuenciado el genoma del SARS-CoV-2, comenzó la inoculación a voluntarios de una vacuna de ARN mensajero; en la revista [Nature](#) se publicaron datos de inmunogenicidad y seguridad de otra vacuna que utiliza una plataforma similar y en una reciente publicación aparecida en [The Lancet](#), se publican resultados de una vacuna basada en vectores de adenovirus no replicantes. La rápida generación de cada una de esas tres vacunas fue el resultado del desarrollo de trabajos previos en fase I frente al SARS-CoV-1 y MERS, así como de la evolución

de nuevas tecnologías de producción de vacunas aparecidas como respuesta a patógenos emergentes.

En cuanto a la vacuna de *Moderna*, ensayada en 45 voluntarios de 18 a 55 años, al margen de presentar un aceptable perfil de seguridad, aunque con incremento de reacciones tras la segunda dosis, generó, tras esa dosis, una respuesta de anticuerpos neutralizantes y respuestas celulares Th1. La de *Pfizer/BioNTech* también se administró a 45 adultos de 18 a 55 años en régimen de dos dosis, siendo las reacciones locales y sistémicas, generalmente, leves-moderadas y autolimitadas. La segunda dosis proporcionó una respuesta booster con génesis de anticuerpos neutralizantes cuyos niveles excedían los observados en un panel de suero de convalecientes de COVID-19. En el caso de la vacuna de adenovirus de chimpancé del *Oxford Vaccine Group-AstraZeneca* participaron 1.077 voluntarios; las reacciones locales-sistémicas fueron frecuentes y en los que recibieron una segunda dosis se generaron anticuerpos neutralizantes.

Las [tres vacunas](#) ya han comenzado la fase III para conocer la eficacia de la vacuna.

Un tema que preocupa a los investigadores está relacionado con los antiguos estudios de vacunas en animales, generalmente inactivadas de virus enteros, frente al SARS-CoV-1 y MERS, en los que se demostró que la exposición en vacunados a un *challenge* con virus salvaje produjo anticuerpos no neutralizantes y respuestas celulares Th2 que se asociaron con una patológica infiltración pulmonar de eosinófilos (*vaccine enhanced disease*). Los resultados de las tres vacunas comentadas proporcionan datos tranquilizadores ya que las características de la respuesta inmune -anticuerpos neutralizantes y respuestas Th1- difieren claramente de las observadas en animales. Además, estas mismas respuestas se han comprobado en primates no humanos [vacunados](#) y [provocados](#) con virus salvaje.

A la vista de estos alentadores resultados preliminares, la pregunta es: ¿qué hace falta para, en última instancia, vacunar a 8.000 millones de personas en el planeta con dos dosis? Pues lo más importante es completar la fase III para confirmar los datos de seguridad, inmunogenicidad y por supuesto, tener datos de eficacia. Según las guías de la [FDA](#) se aprobará una vacuna siempre que esa eficacia sea al menos del 50%. Por otra parte, antes de su comercialización, el comité independiente de expertos integrantes del *Vaccine and Related Biologics Products Advisory Committee* analizará todos los datos relativos a la seguridad y eficacia. En este sentido, la FDA se ha comprometido, por boca de su [director](#), a respetar todos los pasos previos a la comercialización.

Otro aspecto capital es el de los contratos gubernamentales en marcha para la construcción de instalaciones para estas vacunas, aunque todavía se encuentren en las fases iniciales de su desarrollo. Esta estrategia apoyará su producción rápida y a gran escala. Si las vacunas que utilizan otras tecnologías -ADN, de subunidades proteicas o inactivadas- resultan prometedoras, también comenzarán en breve los ensayos para conocer su eficacia. Se espera que todos estos estudios establezcan un correlato serológico de protección o un nivel de anticuerpos asociado con la prevención, de manera que se puedan aprobar otras vacunas en base a esos parámetros, sin llegar a la fase III.

En lo relativo a la priorización para recibir la vacuna, otro aspecto de vital trascendencia, la responsabilidad recaerá en el [Advisory Committee on Immunization Practices](#), que se verá apoyado por la [National Academy of Sciences, Engineering and Medicine](#).

A la vista de las actuales reticencias que han generado en la población las vacunas en desarrollo frente a la COVID-19, otra de las preguntas clave que surge es: ¿aceptará la población éstas u otras vacunas? El origen de las mismas reside en la falta de preocupación por la enfermedad y por sus

consecuencias, por la seguridad vacunal y por la resistencia a la vacunación obligatoria. Para conseguir altas coberturas, deben abordarse estas tres áreas a sabiendas de que supondrán todo un reto. La población debe estar convencida de que el SARS-CoV-2 supone un riesgo grave, de que las vacunas son seguras y de que deberán vacunarse por el bien general de su comunidad.

La Dra. Edwards aborda, en último lugar, la vigilancia postcomercialización de la fase IV. Para ello, todos los participantes en los ensayos se seguirán entre uno y tres años para monitorizar infrecuentes efectos adversos, por lo que se han potenciado las infraestructuras de monitorización de la seguridad vacunal de la FDA y de los USCDC; asimismo, el grupo *The Brighton Collaboration* ha recopilado información de la enfermedad para poder caracterizar las reacciones potenciadas por la vacuna.

**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 diferencias en la clínica de la COVID-19 según el sexo

09/09/2020

En la revista [Nature](#) se publican las evidencias acumuladas que indican que existen diferencias en los cuadros clínicos de COVID-19 según sexo, aunque siguen desconociéndose si existen respuestas inmunes distintas y si éstas podrían explicar la mayor susceptibilidad de los varones.

Los autores se centraron en pacientes con enfermedad moderada, observando que los hombres presentaban mayores niveles de citoquinas de inmunidad innata como IL-8 e IL-18, además de una respuesta más robusta de monocitos. Por el contrario, las mujeres desarrollaron una respuesta significativamente más potente de células T. Destacaron que una pobre respuesta T se asoció negativamente con la edad avanzada y peor pronóstico en hombres, pero no en mujeres. Curiosamente, los mayores niveles de citoquinas de inmunidad innata se asociaron en mujeres, pero no en hombres, con una peor progresión de la enfermedad.

Los hallazgos revelan una posible explicación a las diferencias observadas entre sexos, proporcionando las bases para desarrollar estrategias de tratamientos y de cuidados distintos según el sexo en pacientes con COVID-19.