REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):214-223

Estudio de algunos aspectos sobre las vacunas frente al SARS-CoV-2

San-Miguel-Hernández Ángel [a, b], San-Miguel-Rodríguez María

(a) Sanidad de Castilla y León – SACYL. Hospital Universitario Río Hortega. Servicio de Análisis Clínicos. Valladolid, España

(b) Universidad Internacional de La Rioja (UNIR). Logroño, España

Recibido el 13 de enero de 2021; aceptado el 1 de septiembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Coronavirus.
SARS-CoV-2.
Mutaciones.
Vacunas.

Resumen:
Una vez que se demuestra que una vacuna es segura y eficaz, deben ser aprobadas por los organismos nacionales de reglamentación y fabricarse con arreglo a normas precisas y distribuirse.
La OMS está colaborando con todos lo países del mundo para ayudar a coordinar las etapas clave de este proceso de fabricación y desarrollo de las vacunas. En particular para facilitar el acceso equitativo a vacunas contra la COVID-19 y que sean seguras y eficaces para los miles de millones de personas que las necesitan.
Son todavía muchas las incógnitas que se plantean sobre la pandemia provocada por el SARS-CoV-2 y sobre las vacunas. En este artículo se trata de ver alguna de las incognitas que se plantean con respecto a ellas.
© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Coronavirus.
SARS-CoV-2.
Mutations.
Vaccines

Study of some aspects about vaccines against SARS-CoV-2

Abstract:
Once a vaccine is proven to be safe and effective, it must be approved by national regulatory authorities and manufactured to precise standards and distributed.
WHO is collaborating with all countries of the world to help coordinate the key stages of this vaccine manufacturing and development process. In particular to facilitate equitable access to vaccines against Covid-19 and that are safe and effective for the billions of people who need them.
here are still many unknowns that arise about the pandemic caused by SARS-COV-2 and about vaccines. This article tries to see some of the unknowns that arise with respect to them.
© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Autor para correspondencia:asanmi@saludcastillayleon.es. (San-Miguel-Hernández Ángel).
© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Introducción

El SARS-CoV-2 es el agente causante de la pandemia producida por la COVID-19 que se produjo y extendió desde el mercado de Wuhan en China. Este virus pertenece al linaje B del género betacoronavirus, que son virus con ARN monocatenario, de aproximadamente 30 kb, de sentido positivo y con envoltura relativamente grande[1] (figura 1).

El SARS-CoV-2 está formado por una membrana oleosa repleta de instrucciones genéticas para hacer millones de copias de sí misma. Las instrucciones están codificadas en 30.000 letras de ARN que la célula infectada lee y traduce a muchos tipos de proteínas virales.

El genoma del SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales y otras proteínas accesorias o no estructurales, incluida la replicasa viral (pp1a-pp1ab), la proteasa similar a 3C (3CLpro), la proteasa similar a la papaína (PLpro) y el ARN-dependiente de la ARN-polimerasa RdRp[2, 3]. Las proteínas estructurales del SARS-CoV-2 son:

- Spike (S), que forma grandes estructuras triméricas que son esenciales para la entrada en las células huésped tras la unión del receptor y la fusión de la membrana. Las proteínas de pico son el objetivo de los anticuerpos neutralizantes del huésped.
- La envolvente (E), que solo está presente en pequeñas cantidades y lo más probable es que forme canales iónicos. Las proteínas E no son necesarias para la replicación viral, pero son esenciales para la infectividad y patogénesis.
- Matriz/Membrana (M), que es la proteína estructural más abundante del virus. Las proteínas M son responsables de la curvatura de la membrana de la envoltura viral, especialmente a través de su interacción con las proteínas E.
- La Nucleocapside (N), que se une al genoma del ARN viral y asegura el mantenimiento del ARN en una conformación como de cuentas en una cuerda.

Desarrollo de las vacunas

Hablando de forma general, las vacunas tienen el objetivo de prevenir el desarrollo de una infección. Se basan en la introducción en el organismo de un individuo un patógeno modificado para que el sistema inmunitario (SI) se defienda de él y genere la denominada '*Memoria Inmunológica*'. De forma que cuando aparezca la infección, el organismo podrá combatirla de manera efectiva sin que llegue a desarrollarse la enfermedad.

Para desarrollar cualquier vacuna, hay que seguir siempre los mismos pasos, como son: conocer su biología y el comportamiento del patógeno que causa la infección y la enfermedad; identificar los dominios o partes de ese patógeno capaces de inducir una respuesta inmunitaria en el organismo cuando se produce la infección; desarrollar un prototipo de vacuna que genere esta respuesta defensiva sin llegar a generar enfermedad; evaluar la seguridad, toxicidad y eficacia de este prototipo, una labor que realizan las autoridades sanitarias a través de agencias reguladoras -en España la AEMPS-; y fabricar las dosis necesarias de la nueva vacuna para ponerla a disposición de la población, siguiendo las decisiones de las autoridades sanitarias en torno a su uso.

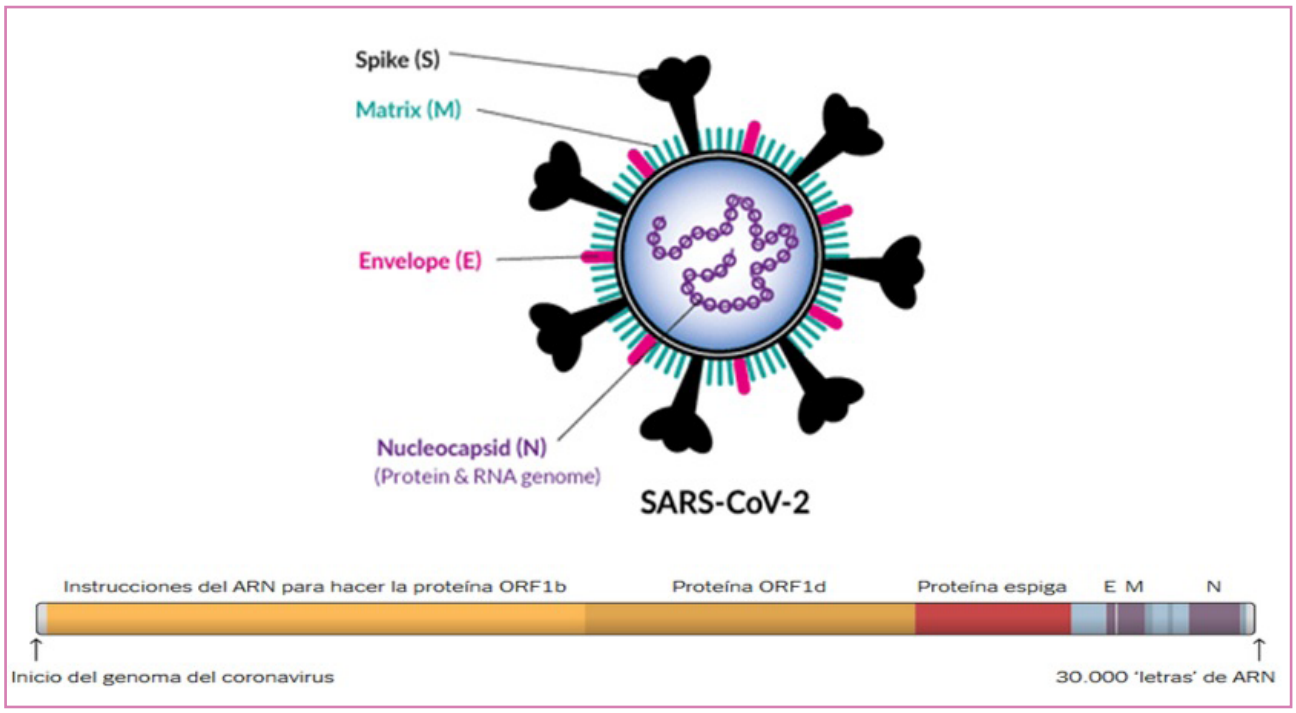

Figura 1. Estructura y genes estructurales del SARS-CoV-2.

Ya que la infección por SARS-CoV-2 y la consecuente pandemia por COVID-19 han colocado al mundo en una crisis sanitaria, económica y social sin precedentes, la comunidad científica y reguladora está analizando hasta qué punto sería factible agilizar el desarrollo de estas fases en la investigación, desarrollo y producción de las vacunas comercializadas. Se daba por hecho que al menos tardaría un año, pero el objetivo era flexibilizar los trámites necesarios para, garantizando la seguridad y eficacia, poder disponer de una vacuna frente al SARS-CoV-2 lo más rápidamente posible, dada la urgencia clínica y socioeconómica que está produciendo la pandemia.

En el SARS-CoV-2, el dominio del virus que induce la respuesta inmunológica se sabe que es el objetivo sobre el que actuar, que es la proteína pico de superfice (spike).

En cuanto al desarrollo de prototipos de vacunas, se puede diferenciar entre las investigaciones que se basan en vacunas clásicas o tradicionales, y las vacunas innovadoras que optan por otros métodos.

Los desarrollos tradicionales se agrupan en varios tipos: unos que trabajan con virus inactivados, los que lo hacen con virus atenuados y los que usan subunidades de proteínas del virus. Los más innovadores utilizan el material genético del virus para desencadenar la respuesta inmunitaria, bien en forma desnuda o bien introduciendo este material genético, ADN o ARN, en vectores, que son herramientas que permiten su transporte y distribución en el organismo.

Como en todos los desarrollos de vacunas, el proceso deberá seguir diferentes fases. Una vez se ha localizado, con estudios en laboratorio sobre el patógeno, la parte de la estructura del virus que va a desencadenar la respuesta inmunitaria sin causar la enfermedad, se procederá a realizar los estudios con modelos animales. Esta etapa se conococe como fase preclínica de la investigación. Si tiene éxito, el prototipo de vacuna se probará en personas, lo que se conoce como ensayo clínico, siguiendo las diferentes fases I, II, III y IV, a lo largo de las cuales se va evaluando la seguridad y la eficacia de la vacuna en grupos cada vez más amplios de pacientes.

Las iniciativas como los ensayos de exposición a la infección, entre otras posibles iniciativas, actualmente están abriendo debates bioéticos. Además, hay que tener en cuenta la complejidad que supondría lograr desarrollar con éxito una vacuna y abastecer a la población mundial en la que se recomiende su uso.

La capacidad de la industria para fabricar dosis puede ser limitada y, por otro lado, existe el debate en torno al acceso a una posible vacuna, protagonizado por cuestiones como las patentes y licencias, la equidad en el suministro y los precios.

Por tanto, hay que resumir que la vacunación es como un simulacro de infección, una forma de provocar al sistema inmunitario (SI) para que se active frente a un microorganismo determinado. Se basa en la capacidad del SI de generar la memoria inmunológica. Ya que el SI es, junto con el nervioso, los únicos capaces de recordar, aprender de si mismos y poder modificar su respuesta.

Cuando sufrimos una infección se generan linfocitos memoria que guardan el recuerdo frente a esa infección concreta. Este proceso requiere de varias semanas, pero tenemos la ventaja es que si el individuo se enfrenta de nuevo al mismo patógeno, el SI reacciona en los días posteriores con una respuesta inmunológica.

Generar una vacuna es un proceso muy largo, ya que, hasta ahora, las vacunas actualmente en uso tienen un proceso de desarrollo no inferior a cinco o diez años. Este proceso puede acelerarse, pero en base a los requisitos que han de cumplir para poder ser comercializadas, es difícil que sea inferior a varios años.

Estas etapas están claramente establecidas por los investigadores, compañías y agencias reguladoras de medicamentos y se pueden resumir en los siguientes puntos: conocer el germen causante de la enfermedad, su ciclo de vida y su estructura; identificar los dominios o partes de ese patógeno que inducen una respuesta inmune; preparar un prototipo basado en el que el virus induzca respuesta inmunitaria sin provocar enfermedad y evaluarlo, respecto a los aspectos de toxicidad y eficacia, para lo que las diferentes agencias reguladoras generan un procedimiento en el desarrollo de vacunas y una vez definido este prototipo eficaz, fabricar el número de dosis necesarias.

El esfuerzo que se ha realizado en el desarrollo de vacunas a nivel mundial con la actual pandemia es único y la inversión realizada tanto económica como intelectualmente frente al SAR-CoV-2 ha sido importantisima. Esta pandemia es una infección que no solo mata, sino que está cambiando la actual forma de nuestra vida social y la economía.

La investigación en el desarrollo de las vacunas se ha guíado por otros virus respiratorios en los que las vacunas generan protección por la inducción de anticuerpos neutralizantes que van dirigidos frente a la proteína de la envuelta; por tanto, la proteína spike del SARS-CoV-2 ha sido el objetivo, debido a la estructura de dicha proteína[4] y a la determinación de sus epítopos inmunogénicos. Diferentes estudios y trabajos de modelización han definido epítopos, tanto de los linfocitos B como los T, que serían la diana de respuestas humorales. Es decir, a anticuerpos o celulares de citotoxicidad[5,6].

Para generar una respuesta inmune específica frente al SARS-CoV-2, la vacuna ha de contener el virus completo o una parte de él.

Se pueden distinguir dos grandes grupos de vacunas, las clásicas o tradicionales, y las más avanzadas o innovadoras[7].

1. Vacunas tradicionales o clásicas, que son muy seguras pero que presentan inconvenientes.

Estas vacunas se agrupan en tres tipos: vacunas con virus inactivados, virus atenuados y subunidades de proteínas:

- Las vacunas inactivadas: son preparaciones de virus del SARS-CoV-2 que crecen en cultivos celulares y que se destruyen mediante calor o fijación por productos químicos. Este virus, una vez inyectado, inducirá una respuesta inmune frente a distintos componentes de su estructura. La ventaja de esta vacuna es que es muy segura y es fácil relativamente de fabricar. El principal inconveniente es que son poco potentes y que tienen que estar adecuadamente purificadas para su uso en humanos. Este abordaje está en desarrollo y se han

realizado ya ensayos en animales a los que esta vacuna parece proteger frente a la infección[9].

- Las vacunas atenuadas: son virus vivos modificados para no ser peligrosos. Para generar estas vacunas se requiere un conocimiento en profundidad del virus con el fin de conocer cuáles de sus genes son los que causan más daño. Estos se denominan genes de virulencia[10]. Una vez identificados se generan virus deleccionados o mutados en estos genes, un proceso complejo que requiere técnicas avanzadas de genética reversa. La ventaja de este abordaje es que las vacunas resultantes son muy potentes porque se reproduce la replicación viral. Por otro lado, presentan el inconveniente de que se requieren estudios de seguridad más exhaustivos para garantizar la atenuación viral perseguida.
- Proteínas recombinantes: en el caso de SARS-CoV-2, como se ha explicado previamente, la proteína diana es la de su superficie: la proteína S. Numerosos prototipos de vacunas se basan en la síntesis y expresión de esta proteína que sintetizan y expresan la proteína bajo distintas formas. La ventaja es que es una vacuna muy segura, pero su potencia puede ser baja o insuficiente cuando se suministra en forma de proteína soluble. Para potenciar su acción una estrategia es incorporarla anclada en una plataforma como las *Viral Like Particles* o nanopartículas que le confieren una estabilidad mayor y una mayor potencia en la presentación antigénica. En este tipo de vacunas es importante conocer muy bien la estructura de la proteína para inducir anticuerpos neutralizantes frente a la misma. Muchas proteínas virales tienen diferentes conformaciones, como son, nativa, intermedia, prefusión y se debe inmunizar con la estructura de la espicula más inmunogénica y que genera anticuerpos neutralizantes.

2. Las vacunas innovadoras o más anvanzadas, que son más arriesgadas, pero que tienen más ventajas.

Los prototipos seleccionados en la actualidad por China y EEUU, en colaboración con grandes compañías farmacéuticas que trabajan en vacunas, no son clásicos sino innovadores. En cada uno de estos prototipos se ha invertido muchísimo dinero. En estos modelos se utilizan como inmunógenos los ácidos nucleicos del virus, con ADN o ARN, en forma desnuda o insertados en vectores de expresión viral.

- ADN y ARN virales: tanto el ADN como el ARN desnudos son capaces de inducir inmunidad, pero a veces no generan respuestas inmunes suficientemente potentes. La mayoría de los prototipos en desarrollo codifican por la proteína S del virus. El ADN debe ser administrado mediante electroporación para ser introducido en la célula. El ARN suele encapsidarse en nanopartículas, mediante lipopartículas generalmente para ser internalizado en las células. Estos prototipos son muy seguros y su producción es sencilla, así como el escalado, lo que representa grandes ventajas para el desarrollo rápido y la urgencia que supone la obtención de una vacuna frente a SARS-CoV-2. Sin embargo, no se ha aprobado su uso para ninguna vacuna hasta el momento.
- Vectores virales: en este tipo de modelos, de entre los genes de SARS-CoV-2, el que codifica por la proteína S se inserta en vectores virales infecciosos que se utilizan como transportadores del gen, que es vehiculizado y expresado en el interior de la célula. Los vectores virales más utilizados son poxvirus (MVA, virus de Ankara modificado), sarampión y distintos adenovirus (AD5, Chimp-Adeno). Algunos de estos vectores son replicativos e inducen respuestas más potentes, pero requieren más estudios de seguridad. La duda que se plantea con este tipo de vacunas es el impacto de la respuesta frente al vector y si puede afectar a la respuesta frente al inserto.

En estos momentos se están desarrollando muchos prototipos. La mitad corresponden a la categoría de vacunas novedosas, como son las de vectores virales y ácidos nucleicos libres; un tercio son proteínas solubles y solo media docena de prototipos se basan en los modelos más clásicos de virus atenuados o inactivados.

Las agencias reguladoras de todo el mundo han generado todo un procedimiento en el desarrollo de vacunas, ya que deben valorar su seguridad, toxicidad y eficacia, para lo que tienen protocolos muy estrictos para aprobar una vacuna apta para el mercado. Y ya que se trata de un medicamento que se utiliza en población sana, en ocasiones de manera masiva, los efectos secundarios no son tolerables en el mismo grado en que se autoriza un fármaco.

Proceso de elaboración

Este proceso de elaboración de vacunas se puede realizar en las siguientes etapas o fases, que aparecen recogidas en la figura 2.

- Fase de ciencia básica: para el desarrollo de una vacuna eficaz, lo primero es definir un elemento del patógeno que induzca una potente respuesta del SI capaz de generar memoria. Esta primera fase se lleva a cabo mediante investigación básica, realizando estudios preliminares en el laboratorio mediante cultivos celulares. Una vez identificados los antígenos más inmunógenos, se deben caracterizar de manera exhaustiva para conocer todas sus propiedades fisicoquímicas, funcionales e inmunogénicas. A continuación, se deben purificar para aislarlos de otros componentes y se determinan las especificaciones de la vacuna. Finalmente, se decide la formulación, incluyendo los excipientes y adyuvantes más adecuados para mejorar la respuesta inmune.
- Fase de ensayos preclínicos: este tipo de estudios se realizan en modelos animales, generalmente ratones o monos, y permiten evaluar la seguridad de la vacuna y su capacidad de generar una respuesta humoral y/o celular adecuada. Los resultados obtenidos durante estos estudios avalan la investigación posterior de la eficacia y seguridad de la vacuna en humanos.
- Producción en condiciones aptas para el uso en humanos: durante la producción de la vacuna se deben seguir unos controles de calidad muy estrictos basados en buenas prácticas de manufactura, que aseguren la

Figura 2. Esquema básico de las fases del desarrollo de una vacuna. Tomada de https://corrientealterna.unam.mx/ciencia/cuales-son-las-fases-de-desarrollo-de-una-vacuna/.

consistencia de los lotes de producción y la estabilidad de las formulaciones durante el transporte y el almacenaje hasta su administración.

- Fase I de ensayos clínicos: consiste en probar la vacuna en un grupo reducido de no más de 100 adultos sanos, con el objetivo de determinar cuál es la seguridad de la vacuna y sus posibles efectos biológicos, incluida la inmunogenicidad. Durante esta fase se establece cuál es la dosis más segura, y cuál es la mejor vía de administración que, en el caso de una vacuna, suele ser por vía parenteral
- Fase II de ensayos clínicos: en la cual la vacuna es administrada a un grupo mucho más amplio de personas, generalmente entre 200-500 individuos sanos con el objetivo de comprobar la seguridad y la eficacia de la vacuna. Al aumentar el número de participantes, es posible determinar si la dosis y la vía de administración seleccionada son realmente las más adecuadas.
- Fase III de ensayos clínicos: son estudios multicéntricos que incluyen un mayor número de voluntarios, siguiendo criterios de inclusión en el estudio menos estrictos, con el objetivo de disponer de una muestra más representativa de la población general. Pueden ser varios miles de pacientes pertenecientes a distintos países, a distintos grupos de edad y también con factores de riesgo para la enfermedad, que se dividen en dos grupos: uno de ellos recibe la vacuna y el otro recibe un placebo que no tiene actividad farmacológica. Esta fase es previa a la aprobación de la comercialización de una vacuna.

En el proceso para definir el prototipo y la fabricación de dosis necesarias, se necesita una gran inversión biotecnológica y comprende hasta dos etapas de regulación:

- Fase de producción y escalado: una vez mostrada la eficacia de la vacuna, viene la fase de producción a gran escala, que se realiza en factorías altamente especializadas que reúnen requisitos de control de calidad de producto.
- Fase IV postcomercialización: una vez aprobada la llegada de una vacuna al mercado, se continúa la monitorización de sus efectos sobre los individuos dentro de una población de uno o varios países. Este estudio permite identificar, además de la eficacia real de la vacuna, posibles efectos adversos no detectados en las fases anteriores, al disponer de una población más amplia y variada para su análisis.

Este sería el proceso de aprobación para cualquier tipo de vacuna; pero ante la gravedad de la pandemia COVID-19 que estamos sufriendo y sus repercusiones sanitarias y económicas, ha existido y existe un debate, sobre una posible aceleración del proceso de desarrollo, aprobación y comercialización de una posible vacuna frente a SARS-CoV-2[11].

Entre otros frentes, están cuestiones como la bioética en el proceso científico, así como la posible regulación de ensayos basados en la infección controlada en humanos; el acceso equitativo a una posible vacuna; la capacidad de la industria de fabricarla a gran escala; las garantías de que llegue a la todo el mundo; etc. y el protagonismo de las patentes, las licencias y los precios si la vacuna consigue desarrollarse con éxito.

La OMS ha recordado los aspectos regulatorios que deben considerarse en el desarrollo de una vacuna frente al nuevo coronavirus[12]. En una reciente reunión de la Coalición Internacional de Autoridades Regulatorias (ICMRA), que agrupa entre otras a la OMS, FDA y EMA, se analizaron las etapas que podrían obviarse en este desarrollo[13], que no siempre tuvieron un acuerdo unánime. Según estas directrices, el paso a fases de ensayo en humanos pudo llegar a iniciarse, sin realizar estudios previos en animales, siempre que la seguridad estuviera garantizada. De hecho, tanto el prototipo de Cansino de la Academia de Ciencias China, como el de los NIH de EEUU con Moderna, han realizando estos estudios en paralelo al ensayo fase I en humanos.

Todos los estudios hablan de un mínimo de 18 meses para el desarrollo y puesta en el mercado de una vacuna frente a la COVID-19. Pero se han buscado vías para agilizar los pasos regulatorios y acelerar la aprobación de los distintos prototipos que han estado en marcha. Por supuesto, se han tenido en cuenta los estándares de calidad y seguridad y evaluado siempre la eficacia.

Los prototipos más avanzados son muy seguros y escalables a grandes producciones y, probablemente por este motivo, han sido seleccionados frente a los modelos clásicos para poder ser utilizados en humanos en caso de emergencia.

En la figura 3, se resumen los grupos de vacunas que se han desarrollado frente a la COVID-19 y como funcionan.

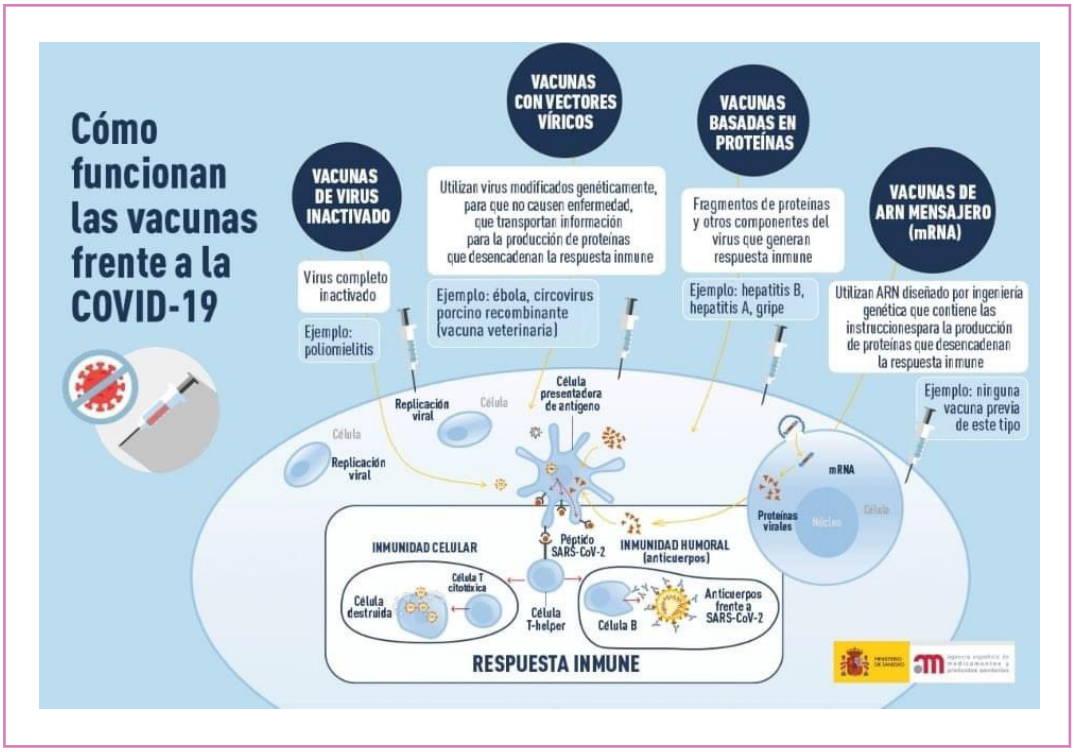

Figura 3. Esquema de los diferentes desarrollos de vacunas y su funcionamiento. Fuente: Ministerio de Sanidad.

Secuenciacion del genoma del SARS-CoV-2 y vacunas actuales

Todos los seres vivos estamos formados por diferentes tipos de macromoléculas, que incluyen los glúcidos, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Estos últimos están formados por la repetición de unidades básicas, llamadas nucleótidos, que se unen formando largas cadenas. Los ácidos nucleicos tienen una importante función, ya que contienen el código genético necesario para el desarrollo y funcionamiento de todos los seres vivos. Es decir, para la vida. Existen dos tipos principales de ácidos nucleicos: el ácido desoxirribonucleico (ADN), formado por dos cadenas de nucleótidos entrelazadas que forman una estructura de doble hélice; y el ácido ribonucleico (ARN) que está formado por una única cadena. La estructura básica de los ácidos nucleicos, el nucleótido, está siempre formada por tres elementos: un glúcido, una base nitrogenada y un grupo fosfato. Las bases nitrogenadas son las que diferencian unos nucleótidos de otros y, en el caso del ADN, pueden ser: adenina o A, timina o T, citosina o C y guanina o G.

La secuenciación genética es, por tanto, la determinación del orden de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico mediante procesos físicoquímicos. La secuenciación genética es una tecnología que permite conocer y descifrar el código genético que tienen todos los seres vivos. Por lo que se trata de leer ese código, que contiene la información imprescindible para su desarrollo y funcionamiento, como si de un libro de instrucciones genéticas se tratase. Estas señas de identidad, que definen las características y la firma genética de los organismos biológicos, vienen inscritas en moléculas llamadas ácidos nucleicos, que están formadas por nucleótidos.

La secuenciación genómica del SARS-CoV-2 ha sido desde su descubrimiento uno de los principales objetivos, ya que es la puerta de entrada para poder conocerlo y combatirlo. A lo largo del año 2020 se han conseguido secuenciar miles y milles de genomas completos del coronavirus, gracias al análisis de muestras de pacientes afectados por la COVID-19. Lograr esta secuenciación es fundamental para conocer mejor el virus y definir sus características y comportamiento.

También permitió clasificarlo, definirlo, e incluirlo como un nuevo miembro de las familias de virus ya conocidas, bautizándolo como SARS-CoV-2. Además, ha permitido averiguar su origen, saber cómo se transmite, investigar su capacidad de difusión y contagio y lograr información necesaria para el futuro desarrollo de fármacos y vacunas.

En la actualidad, los centros de investigación son capaces de hacer secuenciación genética. Hay diferentes tecnologías para llevarla a cabo. La secuenciación de Sanger fue una de las primeras en desarrollarse y para automatizar el proceso de secuenciación que se conoce hoy sigue siendo una referencia. A lo largo de los años han ido surgiendo nuevas tecnologías que permiten obtener más información del organismo secuenciado de manera más rápida. Algunas de las más destacadas son las tecnologías como: Illumina e IonTorrent -consideradas parte de la segunda generación de secuenciación genómica-, Pacific Bioscience y Oxford Nanopore -que forman parte de una tercera generación-.

La secuenciación genómica ha protagonizado uno de los grandes hitos científicos del siglo XXI, ya que la presentación del Proyecto Genoma Humano desveló nuestro código genético, ha revolucionado el estudio de nuestras características biológicas y la lucha contra diferentes enfermedades.

Entre las aplicaciones de la secuenciación están el mayor conocimiento de los orígenes de las especies, la detección precoz de síndromes y de genes asociados a enfermedades, y la identificación de personas en ciencia forense, entre otras.

Varios meses después de la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2, se empezaron a distribuir y a poner las vacunas contra la COVID-19. El día 5 de noviembre de 2020 eran varias decenas de vacunas frente al virus las que se encontraban en las fases I, II y III de ensayos clínicos. Por otra parte, seis de Rusia y de China las cuales se aplican en situaciones más restringidas[14,15].

Las plataformas y estrategias tecnológicas que se pusieron en marcha han sido muy diferentes. Unas se encuadran en las denominadas tradicionales, que son las inactivadas y atenuadas, recientemente comercializadas recombinantes y de vectores; y otras que nunca se han utilizado masivamente ADN y ARN.

De la decena de vacunas en curso, cuatro utilizan una plataforma de vectores de adenovirus no replicantes, cuatro utilizan la tecnología clásica de la inactivación vírica, dos ARN mensajero envuelto en una cobertura lipídica y una está basada en subunidades proteicas en forma de una nanopartícula recombinante con saponina como adyuvante[16].

Cuatro de ellas pertenecen a la República Popular China -CanSino Biological de vectores no replicantes y Sinovac y Sinopharm de vacunas inactivadas-, una a la Federación Rusa -Gamaleya Research Institute de adenovirus Ad26 y Ad5 en esquema de prime-boost heterólogo-, otra al Reino Unido -formada por adenovirus de chimpancé del Oxford Vaccine Group/AstraZeneca-, tres a los EEUU Moderna -Inc de ARN mensajero, Johnson & Johnson y Novavax de nanopartícula recombinante-, una a India -Bharat Biotech, vacuna inactivada-, y finalmente la vacuna de Alemania y EEUU -Pfizer/BioNTech de ARN mensajero-. En fases previas se encuentran vacunas de subunidades proteicas (virus like particles)[17,18]. En estos se ha medido tanto la inmunidad humoral y la celular.

Para la primera se utilizan los anticuerpos de unión (binding) del tipo de IgG, IgM e IgA que se fijan a proteinas purificadas del virus SARS-CoV-2 (RBD y/o Spike) y se miden mediante técnica ELISA. También se detectan los anticuerpos neutralizantes IgG que determinan su capacidad funcional para evitar la infección del virus in vitro. Las respuestas celulares se analizan mediante la evaluación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ con la expresión de citoquinas que pueden condicionar respuestas Th1, como IL-2, INF-Y y TNF-2 o respuestas Th2, es decir IL-4, IL-5 o IL-17, asociadas a fenómenos de inmunopatogenicidad[19,20].

Vacuna de Pfizer/BioNTech, Comirnaty

La Vacuna de Pfizer/BioNTech. BNT162b2, es una vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteina de superficie spike encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis separadas por 21 días. Tiene una reactogenicidad sistémica de moderada intensidad tras la segunda dosis que es menor en los de más de 65 años. Induce buenas respuestas inmunes humorales que mejoran tras la segunda dosis, incluidos los mayores de 65. Las respuestas celulares son de los linfocitos CD4+ y CD8+ con un perfil polarizado hacia los linfocitos Th1.

Las vías respiratorias altas y bajas de los primates no humanos vacunados quedaban protegidas tras la inoculación del virus intratraqueal e intranasal. El almacenamiento debe hacerse a muy bajas temperaturas (-20ºC) y es muy termosensible una vez descongelada, ya que solo se puede tener refrigerada sobre cinco días. La fase III ha incluido a 44.000 participantes de 18 o más años[21-23].

Vacuna de Moderna

La vacuna Vacuna de Moderna, Inc. mRNA-1273, es una vacuna de ARNm que codifica la glicoproteina de superficie Spike encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis en los días 0 y 29. La vacuna produce efectos sistémicos en una alta proporción de vacunados, que aumentan tras la segunda dosis. Son menos frecuentes en los mayores de 55 años.

Induce producción de anticuerpos frente a la glicoproteina de superficie S tras la primera dosis, y anticuerpos neutralizantes tras la segunda en menores y mayores de 55 años, incluso frente al clado 614G del virus. Induce respuestas inmunes celulares CD4+ con perfil de citoquinas Th1.

En primates no humanos vacunados previene la replicación en vías respiratorias altas y bajas tras la inoculación del virus, sin respuestas Th2 que pudieran sugerir la aparición de cuadros de enfermedad pulmonar aumentada y asociada a la vacuna (VAERD, *Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease*).

En esta vacuna el almacenamiento debe hacerse a muy bajas temperaturas (-80ºC), es muy termosensible una vez descongelada y se puede tener refrigerada durante 28-30 días. En su fase de desarrollo han participado 30.000 individuos mayores de 18 años[24-27].

Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19. AZD1222

Es una vacuna en la que la glicoproteina S se vehiculiza en un adenovirus de chimpancé no replicante. Su esquema de vacunación es de dos dosis de 5x1010 partículas víricas a los 0 y 28 días en voluntarios de 18 a 55 años. La reactogenicidad es ligeramente superior a la de la vacuna MenACYW-TT utilizada como placebo, mejora con paracetamol profiláctico, pero sin reducir la inmunogenicidad.

Esta vacuna produce anticuerpos frente a la proteina S y, tras la segunda dosis, anticuerpos neutralizantes en todos los participantes. Además, no se ha constatado interferencia entre la inmunidad previa antivector y la respuesta inmune a la primera y a la segunda dosis. Genera, también, respuestas inmunes celulares.

Los anticuerpos frente al vector generados tras la primera dosis no parecen influir en la respuesta humoral al *booster* homólogo, pero sí en la respuesta celular. En primates no humanos, la vacuna evita o reduce la replicación vírica en el tracto respiratorio inferior. Las condiciones de conservación son las habituales de los programas sistemáticos de vacunación. La fase III ha incluido a 30.000 participantes[28].

Vacuna de Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson

La vacuna de Janssen Vaccines & Prevention B.V./ Johnson & Johnson Ad26.COV2.S es una vacuna en la que la glicoproteina de superficie S se vehiculiza en un adenovirus humano 26 no replicante, con un esquema de vacunación con una dosis de 5x1010 partículas víricas.

El perfil de seguridad es aceptable, con menor reactogenicidad en mayores de 65 años. Una dosis de vacuna genera respuestas de anticuerpos neutralizantes en todas las edades, incluidos los individuos mayores de 65 años.

Induce, además, respuestas frente a los linfocitos CD4+ Th1 y CD8+ T, sin respuestas Th2 y en los animales vacunados no se aprecia, tras la inoculación del virus, una expansión de las respuestas neutralizantes y de células T, lo que sugiere una mínima o ausente replicación vírica en tracto respiratorio superior e inferior. Las condiciones de conservación son las habituales. La fase III del ensayo clínico esta formada por 60.000 participantes[29,30].

Vacuna Novavax

La Vacuna Novavax NVX-CoV2373 es una vacuna de nanopartículas que ha sido construida con la proteína S íntegra obtenida por técnicas recombinantes en baculovirus infectante de células de insecto Spodoptera frugiperda. Incluye como adyuvante una saponina Matrix-M1, con un esquema de vacunación es de dos dosis separadas por tres semanas.

La vacuna tiene un buen perfil de seguridad y genera respuestas de anticuerpos neutralizantes superiores a los que presentan los convalecientes de COVID-19. Además, induce adicionalmente respuestas celulares con perfil de citoquinas Th1. También permite observar si, tras una prueba de la inoculación del virus en primates no humanos, es muy escasa la presencia de virus replicante en el tracto respiratorio inferior y nula en el superior. Además, las condiciones de conservación de la vacuna son las habituales para las vacunas de los programas poblacionales (2-8ºC)[31,32].

Intercambiabilidad de las vacunas

Actualmente, los investigadores están llevando a cabo diferentes estudios y ensayos para contar con la evidencia suficiente que avale el uso de los diferentes tipos de vacunas contra el coronavirus. Hasta el momento no se cuenta con la evidencia científica suficiente para determinar la intercambiabilidad de los distintos tipos de dosis de las vacunas contra la COVID-19

Por ejemplo, el gobierno inglés ha advertido, ante una situación de riesgo inminente, del uso de una segunda dosis de otra vacuna, si la primera no estuviera disponible para la segunda administración. Ahora bien, no se recomienda optar por esta opción, ya que hasta el momento no hay pruebas que confirmen esta alternativa, si bien se están realizando estudios.

El Reino Unido autorizó el uso de emergencia de las vacunas Pfizer/BioNTech y la de la Universidad de Oxford/AstraZeneca con 28 días de diferencia entre una y otra.

En la actualidad, como en cualquier tipo de vacuna cuando se inicia ésta, se recomienda iniciar con una determinada marca y terminar con la misma marca, hasta que no haya más estudios que respalden la intercambiabilidad de las vacunas independientemente de su origen, ya que no está estudiada la respuesta inmune. Cuando eso se demuestre, va a haber evidencia científica de que se pueda empezar con una y terminar con otra marca comercial. No serían los efectos adversos los que contraindican la intercambiabilidad, sino la potencia de la respuesta inmune.

El gobierno británico solo respaldó el uso de dosis de vacunas de distinto diseño ante una situación de altisimo riesgo. Esto es así porque el organismo que trabaja sobre las vacunas (Vaccine Taskforce) y que

depende del gobierno del Reino Unido, indica que probarían administrar una dosis de un tipo de vacuna y luego un refuerzo con otro tipo diferente; ya que todas las vacunas aprobadas necesitan dos dosis para ser más efectivas en la prevención del nuevo coronavirus.

Debido a que las vacunas funcionan de diferentes maneras, recibir dosis de diferentes marcas podría maximizar la respuesta inmunológica y brindar una protección mejor y más duradera, a través del método conocido como *prime-boost* heterólogo.

Por otra parte, no es recomendable intercambiar o cambiar vacunas, principalmente porque el diseño de fabricación de las mismas es muy diferente. Debido, por ejemplo, a que la inglesa y la rusa están desarrolladas con vectores, en los cuales lo que se pretende es engañar al organismo con un adenovirus que entra con una proteína en su interior y que va a producir los anticuerpos.

Las dos vacunas norteamericanas son diferentes, ya que tienen una pequeña porción de la nanoglicoproteína del helicoide del ARN y lo inyectado con la vacuna,es lo que hace que se empiecen a producir anticuerpos.

La vacuna china, que utiliza el sistema tradicional de fabricación de vacunas donde los virus están atenuados, no se podrá intercambiar. Quien se ponga la primera dosis de una vacuna debe completarla con la argumentación científica de la segunda dosis de la misma vacuna, ya que incluso puede ocasionar un determinado daño al sistema inmume.

Los especialistas en vacunas, por ahora, solo recomiendan la utilización de un solo tipo de vacuna para evitar cualquier tipo de daño que se pueda generar en el sistema autoinmune

En todas las vacunas del calendario no siempre están las mismas marcas de vacunas y no hay problema con la intercambiabilidad, por lo tanto, seguramente en un futuro no muy lejano, si la evidencia lo respalda, habrá información para la intercambiabilidad con respecto a estas vacunas.

Cabe recordar que la tecnología que utiliza Pfizer es la del ARN que introduce en el cuerpo una secuencia que contiene instrucciones genéticas para que las propias células de la persona produzcan los antígenos y genere una respuesta inmunitaria. Por otro lado, la de Oxford inocula el gen del coronavirus en las células humanas para producir la proteína de la espicula de la COVID-19, única, ante la cual el sistema inmunológico desarrolla una respuesta si el virus real ingresa al cuerpo.

Estrategias en la vacunación

Se están siguiendo diferentes estrategias durante la vacunación frente a la COVID-19. Hay países, incluido el nuestro y también algunas comunidades autónomas, que, ante la llegada de las dosis de vacunas, apuestan por vacunar con la mitad de las dosis y reservar las siguientes para la segunda dosis. Mientras que, en otras, apuestan por vacunar con todas las dosis que llegan y vacunar a todas las personas que se pueda y esperar a la segunda dosis con la llegada de nuevas remesas de dosis. Ahora bien, no sabemos que pasaría ante un problema logístico y de distribución de nuevas dosis.

En la vacuna de Pfizer/BioNTech se recomienda que la segunda dosis se uministre a los 21 días, pero, ante cualquier problema que pudiera existir en los retrasos de entregas de estas vacunas, la segunda dosis ha de ponerse como máximo hasta los 42 días posteriores a la primera dosis. Así, el laboratorio se evitaría problemas de reclamaciones posteriores.

Al verificarse para algunas variantes del SARS-CoV-2, las vacunas en uso pueden verse afectadas en la protección que confieren. Un grupo de trabajo en Texas ya había propuesto los resultados de una vacuna de ARNm que codifica la glicoproteína S e induce la producción de anticuerpos neutralizantes en concentraciones similares a las de un panel de suero de personas convalecientes de la COVID-19. Esa vacuna, BNT162b2, en un ensayo clínico es fase II/III, mostró una protección del 95% frente a la COVID-19 en voluntarios mayores de 16 años que recibieron las dos dosis de la vacuna.

La forma que han llevado a cabo su estudio fue generando una cepa isogénica Y501 del virus SARS-CoV-2 con el esqueleto de la N501, que es de la que también procede la glicoproteína S de la vacuna BNT162b2. La enfrentaron al suero de 20 participantes, extraído de dos a cuatro semanas después de recibir dos dosis de la vacuna separadas por tres semanas mediante el test de neutralización por reducción de placa (PRNT50). En esa investigación se afirma que no existe reducción en la actividad de neutralización frente al virus portador de la mutación Y501. El virus Y501 no incluye todo el conjunto de mutaciones de las actuales cepas del Reino Unido y de Sudáfrica. De hecho, los autores piensan que la neutralización de ese virus por el suero humano es consistente con la neutralización de un panel de 15 pseudovirus portadores de glicoproteínas con mutaciones encontradas en otras cepas circulantes de SARS-CoV-2.

Con la aparición de estas nuevas variantes del SARS-CoV-2 en el Reino Unido, Sudáfrica, Brasil, etc, que comparten múltiples mutaciones en la glicoproteína de superficie spike mediante sustituciones N501Y, ha aumentado la preocupación, dado que se localiza en el "*Receptor binding domain*", que es el elemento mediante el que el virus penetra en la célula y hacia donde se dirigen los anticuerpos neutralizantes. Esa variante mejora la unión del virus SARS-CoV-2 al receptor celular ACE2 y se está diseminando a escala mundial con gran rapidez.

Así, la evolución permanente del virus precisa de una monitorización evolutiva continua de los cambios, a efectos de una buena protección de la vacuna. Esta vigilancia debe ir acompañada de la pertinente preparación por si fuera necesario un cambio en la composición de la vacuna, que estaría facilitada por la flexibilidad de la tecnología del ARN mensajero.

Conclusiones

En nuestro país, desde la Asociación Española de Vacunología se ha elaborado un documento con una serie

de argumentos a favor de la vacunación frente a la COVID-19, que es un decálogo para argumentar la tan necesaria vacuna, que es la única herramienta preventiva que se tiene para intentar finalizar la pandemia (figura 4).

Así, las diferentes vacunas se van suministrando y van llegando paulatinamente a todos los países, según se van aprobando por las diferentes agencias reguladoras internacionales y nacionales. Como vemos, todavía quedan muchas incógnitas por resolver con respecto al SARS-CoV-2, pero podemos estar seguros de que, gracias a los avances científicos que se están produciendo a nivel mundial por parte de todos los equipos de investigación que están trabajando, todas estas respuestas se irán aclarando.

Figura 4. Decálogo de la Asociación Española de Vacunologia con respecto a las vacunas de la COVID-19. Fuente: Asociación Española de Vacunología.