

21/11/2020

## **INFORME del GTM<sup>1</sup> sobre “VACUNAS FRENTE AL SARS-CoV-2 CAUSANTE DE LA COVID-19: CONCEPTOS Y DESARROLLOS”**

Estructura del informe:

1. Resumen ejecutivo
2. Introducción
3. ¿Qué son y cómo actúan las vacunas?
4. Tipos de vacunas frente a la COVID-19: ventajas e inconvenientes de cada estrategia y diseño
5. Ensayos preclínicos de vacunas
6. Ensayos clínicos de vacunas
7. Proceso de aprobación de una vacuna
8. Desarrollo de vacunas a nivel global frente al SARS-CoV-2 y consideraciones
9. Problemas en los ensayos clínicos y aceptación poblacional
10. Recomendaciones
11. Referencias

### **1. Resumen ejecutivo**

**La vacunación es la única herramienta práctica para detener la expansión y erradicar la pandemia COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que afecta a todos los países del planeta y es responsable de más de un millón de fallecimientos y de 35 millones de infecciones a 5 de octubre de 2020. En un tiempo récord, menos de un año, se han desarrollado cerca de 200 candidatos vacunales que utilizan distintas estrategias, de los cuales 42 han avanzado a fases clínicas I/II y 10 de ellos están en fase III. La mayoría de estos candidatos han demostrado capacidad para inducir respuestas inmunitarias que se consideran relevantes en protección como la inducción de anticuerpos neutralizantes y la activación de linfocitos T, ambos brazos del sistema**

---

<sup>1</sup> El Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM) asesora y apoya al Ministerio de Ciencia e Innovación en materias científicas relacionadas con la COVID-19 y sus consecuencias futuras. El [GTM](#) está compuesto por: José M. Ordovás (Presidente), Mariano Esteban, Rocío García-Retamero, Beatriz González López-Valcárcel, Alfonso Gordaliza, Marco Inzitari, Pedro Jordano, Itziar de Lecuona, Laura M. Lechuga, Ramón López de Mántaras, José Molero, Agustín Portela, Diego Puga, José Javier Ramasco, Francisco Sánchez-Madrid y Alfonso Valencia. Enric Banda actúa como observador, y Maria Sol Serrano Alonso como secretaria. Todos los componentes del GTM colaboran de forma desinteresada con el Ministerio de Ciencia e Innovación.



inmune encargados de eliminar el virus en circulación y a las células infectadas. La capacidad de estas vacunas para demostrar una alta seguridad y eficacia en la población durante la fase clínica III será determinante en su implementación a nivel global. Es predecible que tengamos varias vacunas con distintos niveles de protección por lo que su uso dependerá en cada país de las autoridades sanitarias y recomendaciones de la OMS. Se considerará importante para la mayor efectividad de la vacuna, el tipo de vacuna y rango de edad de los recipientes. En este documento informativo se hace un repaso sobre lo que son las vacunas, tipos de vacunas frente a la COVID-19, etapas preclínica y clínica, procedimiento de aprobación, desarrollo tecnológico y aplicación en la población.

Cuando este documento se estaba a punto de publicar se han descrito a primeros de noviembre los primeros resultados de las dos vacunas de mRNA de Pfizer/BioNtech<sup>2</sup> y de Moderna<sup>3</sup> en los ensayos clínicos de fase III. En ambos casos los resultados son muy esperanzadores pues la eficacia de estas vacunas en prevención de COVID-19 de cualquier gravedad es de un 95%. A falta de conocer los detalles clínicos parece que las dos vacunas reducen los casos de COVID-19 en adultos y en mayores y además reducen también de forma clara los casos de enfermedad grave y tienen un perfil de seguridad aceptable. Si la evaluación de estos datos por las Agencias de Medicamentos muestra un cociente beneficio/riesgo positivo, muy probablemente estas vacunas empezaran a administrarse de forma profiláctica en enero de 2021.

## 2. Introducción

Las vacunas constituyen el remedio más eficaz de control de enfermedades producidas por patógenos y representa uno de los avances más importantes en salud pública global (<https://www.historyofvaccines.org/es/content>). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cerca de 3 millones de vidas, mayoritariamente en niños/niñas se salvan anualmente gracias a los procesos de vacunación global (<https://www.who.int/publications/10-year-review/vaccines/en/index1.html>). Se considera que desde que se inició la vacunación, en 1796, se han salvado unos 1.500 millones de vidas de seres humanos y entre 2001-2020 las vacunas habrán salvado en los países en vías de desarrollo 20 millones de vidas, prevenido 500 millones de casos de enfermedad y ahorrado 350.000 millones de dólares. Actualmente se vacuna frente a distintas enfermedades infecciosas: difteria, tétanos, polio, sarampión, paperas, rubeola, tosferina, hepatitis B, bacilo de Pfeiffer, neumococo, meningococo C, varicela, gripe y papiloma humano. Sin embargo, aún hay muchas enfermedades causadas por virus, bacterias, parásitos para las que no tenemos vacunas eficaces aprobadas para

---

<sup>2</sup> <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>.

<sup>3</sup> <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>



uso humano, como el SIDA, causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), malaria, tuberculosis, hepatitis C, enfermedades producidas por virus causantes de fiebres hemorrágicas, como los virus Ébola, Lassa y Crimea-Congo, dengue, Zika, Nipah, valle del Rift, fiebre del Nilo Occidental, entre muchas otras. En particular, las enfermedades infecciosas víricas humanas causan más de 5 millones de muertes anualmente, representando un gran problema de salud pública mundial. En números, la pandemia del VIH ha causado más de 32 millones de muertes desde su aparición en 1981 y actualmente más de 700.000 personas fallecen anualmente; en el caso de la malaria, alrededor del 40% de la población mundial está en riesgo, con más de 400.000 muertes el último año. Incluso la tuberculosis produce más de un millón de muertes al año; alrededor de 71 millones de personas están infectadas con el virus de la hepatitis C (HCV), y más de 40 millones han sido infectadas hasta ahora por el coronavirus SARS-CoV-2, un nuevo virus emergente que es el agente causal de la pandemia COVID-19, que afecta actualmente a la población mundial y ha producido más de un millón de muertes.

Existe una gran preocupación a nivel global por la aparición de nuevas enfermedades emergentes y otras re-emergentes por lo que la OMS, la Coalition for Epidemics Preparedness Innovations (CEPI) y la Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI), y organizaciones filantrópicas como la Fundación Bill y Melinda Gates, colaboran estrechamente para prevenir infecciones con las vacunas ya desarrolladas. Además, con la finalidad de luchar contra el efecto letal de enfermedades como las producidas por el VIH, malaria y tuberculosis, la Fundación Mundial ha alertado de la necesidad de recaudar por los países más ricos la cantidad de 14.000 millones de dólares para la compra de vacunas y su implementación en los países donde más falta hacen y que carecen de recursos económicos suficientes. España aporta la cantidad de 100 millones de dólares. Para la lucha contra la COVID-19, la conferencia de donantes ha conseguido recaudar 7.400 millones de euros para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, terapias y vacunas, y España contribuye con 125 millones de euros.

Podemos considerar que la vacunación, como la entendemos hoy en día, surge con la primera descripción por el médico inglés Edward Jenner, quien en 1798 publica el famoso libro *"An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ"* (<https://www.iberlibro.com/servlet/BookDetailsPL?bi=30466731225>), demostrando que la vacunación contra la viruela era posible. Esta demostración fue clave para extender el procedimiento de "vacunación" (término que acuñó Louis Pasteur casi 100 años después) entre la población y que sirvió de base para que en 1803 el Rey de España Carlos IV promoviera la *"Expedición Filantrópica de la Vacuna"*, organizada por el médico de la corte, el Dr. Francisco Javier Balmis. Esta expedición, única en la historia, consiguió vacunar frente a viruela a varios cientos de miles de personas en los territorios de ultramar bajo la corona de España. Se considera la primera expedición sanitaria en la historia, unos 150 años antes de la existencia de la OMS. Este hito histórico fue saludado por Jenner quien dijo: *"No puedo imaginar en los anales de la historia un ejemplo tan noble de filantropía"*. Posteriormente, en 1825 el alemán Alexander von Humboldt resaltó que *"Este viaje permanecerá como el más memorable en los anales de la historia"*. Así, después de una colaboración muy estrecha a nivel internacional entre las autoridades sanitarias de distintos países para proceder a la vacunación masiva de la población en los distintos continentes, es en 1980 cuando la OMS declara la erradicación completa de la viruela de nuestro



planeta. La viruela es el primer y único caso de la erradicación de una enfermedad infecciosa humana, seguida en 2011 de la erradicación de la peste bovina, también a través de la vacunación. Otra enfermedad como la poliomielitis, está a punto de ser erradicada, con muy pocos casos actuales en Afganistán y Pakistán, y con un plan integral de eliminación completa ya en su fase final.

No obstante, aunque hemos erradicado la viruela, es importante asegurar que el reservorio viral de otros virus patogénicos está bajo control y que existen procedimientos de actuación rápida por si ocurriera algún episodio de infección en la población. Con la finalidad de desarrollar protocolos de máximo control, la OMS considera que se requieren tres estrategias: por un lado desarrollar procedimientos rápidos de diagnóstico del virus tan pronto como se sospeche alguna incidencia en la población mundial; segundo, disponer de vacunas seguras y eficaces que durante el programa de vacunación global protejan en un alto porcentaje y no produzcan efectos adversos en individuos; y tercero, disponibilidad de terapias (antivirales y anticuerpos) eficaces contra el patógeno. La OMS dispone de los medios necesarios para actuar con rapidez allá donde se reproduzca un solo caso de infección, y tratar de eliminar el foco en un tiempo rápido de actuación. Sin embargo, el grado de control dependerá de la disponibilidad de métodos de seguimiento de la infección y de la existencia de vacunas y terapias. Tenemos el ejemplo del coronavirus SARS-CoV-2, con aparición de la enfermedad que causa, la COVID-19, en diciembre de 2019 y a principios de enero de 2020 ya se conocía la secuencia completa del genoma del virus y en breve tiempo se desarrollaron procedimientos de diagnóstico rápido.

### **3. ¿Qué son y cómo actúan las vacunas?**

Las vacunas son el procedimiento más eficaz del que disponemos a nivel sanitario para controlar procesos infecciosos, y se utilizan fundamentalmente con carácter profiláctico, es decir, preventivo. Básicamente, las vacunas se componen de un extracto del patógeno inactivado, atenuado, proteína(s) purificada (sola o con adyuvante), o ácido nucleico (ARN o ADN), que al administrarse a un organismo por distintas vías (bien por escarificación, subcutánea, intradérmica, intramuscular o intranasal) va a producir un efecto inmunológico, que conlleva por un lado la activación de células del sistema inmune: células B productoras de anticuerpos (inmunidad humoral), y linfocitos T (CD4+ que colaboran en el desarrollo de la respuesta humoral y CD8+ capaces de destruir células infectadas) que forman parte de la inmunidad celular, y por otro lado el desarrollo de memoria inmunológica a largo plazo.

La inmunidad humoral garantiza el desarrollo de anticuerpos que prevengan la infección mediante la neutralización y la eliminación de los patógenos antes de que estos colonicen y ganen posiciones en los tejidos de entrada al organismo. Una buena vacuna es aquella que induce células B de memoria y células plasmáticas de larga supervivencia que producen anticuerpos de alta afinidad, lo que implica una reacción en los centros germinales que requiere la colaboración de la inmunidad celular, en concreto de los linfocitos T CD4+ cooperadores foliculares. La inmunidad celular juega un papel fundamental en la defensa contra los microorganismos intracelulares, como es el caso de los virus, ya que una vez infectan la célula del huésped, serán los linfocitos T y las NK las únicas herramientas de las que

disponemos para eliminar la célula infectada y, por tanto, parar la propagación del virus en el organismo. De particular interés son los linfocitos T específicos poli-funcionales, pues se ha demostrado que la presencia de esta población se asocia con un mejor control de algunas infecciones, y existe asimismo una correlación entre la inducción de porcentajes elevados de linfocitos poli-funcionales tras la vacunación frente a agentes diversos y el nivel de protección generado. Por otro lado, la memoria inmunológica garantiza la eficacia de la vacuna a largo plazo, en un periodo de tiempo que variará en función del microorganismo y el tipo de vacuna.

#### **4. Tipos de vacunas frente a COVID-19: ventajas e inconvenientes de cada estrategia y diseño**

Cuando el 12 de enero de 2020 se publicó por científicos chinos la secuencia completa del genoma, de alrededor de 30.000 nucleótidos, del SARS-CoV-2, y después de las noticias en China que indicaban la aparición de un nuevo virus, perteneciente a la familia de los coronavirus, como el causante de un síndrome respiratorio severo agudo (SARS), rápidamente la comunidad científica consideró prioritario el desarrollo de una vacuna contra este virus. Debido a que el SARS-CoV-2 pertenece a la familia de coronavirus, de los que se conocen actualmente 7 tipos que infectan a los humanos, 4 de ellos son muy comunes produciendo catarros y otros 3 tipos (SARS-CoV-1, MERS y SARS-CoV-2) son patogénicos con altas tasas de mortalidad (10-35%), la mejor opción era focalizar como antígeno de elección a la proteína S (Spike), que se proyecta desde la membrana externa del coronavirus formando la corona y que previamente se la había considerado como el mejor antígeno inductor de anticuerpos neutralizantes frente a otros miembros de la familia. Además, la proteína S se une al receptor celular (que, en el caso de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, es una proteína llamada enzima convertidora de la angiotensina 2 -ACE2-) y es la que media la fusión de la membrana del virus con la de la célula que va a infectar. Por ello, ha sido la proteína S la elegida mayoritariamente para desarrollar vacunas frente a la COVID-19, ya que si se neutraliza con anticuerpos una o las dos funciones principales de esta proteína se neutralizaría la capacidad de infección del virus. En muchos casos se está usando la proteína S completa, pero hay también desarrollos en marcha utilizando un fragmento de la misma que es el que contiene la región de la proteína que se une al receptor ACE2, conocida como dominio de unión al receptor (RBD, del inglés "Receptor Binding Domain").

De esta forma, los investigadores han optado por varios procedimientos vacunales, como vacunas basadas en el virus completo atenuado o inactivado, en vectores virales no relacionados, como los adenovirus, en ácidos nucleicos (ARN y ADN) y Varias de estas vacunas han iniciado las fases clínicas.

De momento hay ya mas de 320 candidatos vacunales, de los cuales 35 han entrado en fases clínicas I/II y 10 están en la fase clínica III, pero aún en octubre de 2020 no se ha demostrado con ninguna de las vacunas su eficacia clínica frente al SARS-CoV-2 ([https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/)). Las más avanzadas son las basadas en virus inactivado, vectores adenovirales, en forma de subunidades (proteína S) o basadas en ARN mensajero (ARNm).



Para las vacunas basadas en virus inactivado por métodos físicos o químicos, como calor o tratamiento con beta-propiolactona o formalina, tienen la ventaja de que al incluir todos los componentes virales en la vacuna, ésta va a inducir una respuesta más amplia que si sólo incluyera un componente (como la proteína S). Se desconoce si en los vacunados y posteriormente infectados, este tipo de vacuna puede conferir efectos adversos con incremento de la infección por la inducción de anticuerpos no neutralizantes, su posterior unión al virus y entrada a la célula por receptores celulares distintos a ACE2.

En el caso de coronavirus atenuado, estas vacunas tienen más complejidad pues hay que asegurarse de que el virus no revierte a estirpe virulenta. Por ello, los investigadores están desarrollando SARS-CoV-2 atenuado por eliminación de las secuencias en el genoma del virus que confieren su virulencia. La ventaja es que al infectar a las células produce todos los componentes del virus, menos los de virulencia, por lo que la respuesta inmune es más amplia y duradera que cuando se utiliza un solo antígeno o virus inactivado. En este caso hay que asegurar que no se produce reversión con otro coronavirus en circulación en la población y que la vacuna es segura.

Desde un punto de vista inmunológico, las vacunas que utilizan virus no relacionados (ej. adenovirus, poxvirus, sarampión, entre otros) como vectores de expresión de los antígenos de interés, tienen la importante ventaja de que inducen respuestas inmunitarias robustas, incluyendo la respuesta humoral y la celular, además de su estabilidad, seguridad y almacenamiento. Tienen sin embargo la posible limitación de desviar la respuesta inmunitaria hacia el vector viral.

En el caso de las vacunas basadas en ARNm tienen la ventaja de que son fáciles de producir, actúan rápidamente una vez en el interior de la célula, facilitado por su acoplamiento y estabilidad en nanopartículas o emulsiones, produciendo la proteína del coronavirus y una respuesta inmune humoral y celular dirigida sólo frente a este antígeno. La desventaja es que al tratarse de un producto nuevo de ARNm, no se conocen los efectos a largo plazo; también son poco estables y su almacenamiento requiere de temperaturas muy bajas. Para incrementar su duración en el entorno celular se están evaluando también vacunas de ARNm autoreplicativo, con la capacidad de producir miles de copias del ARNm inicial dentro de la célula con un considerable aumento en la cantidad del antígeno por célula.

En el caso de vacunas basadas también en ácido nucleico como el ADN, tienen la ventaja de ser fáciles de producir, más estables que las de ARNm, producen respuestas inmunes humorales y celulares, aunque dirigen la respuesta inmune mayoritariamente a la activación de células T. La desventaja es la posibilidad de que el ADN se integre en el cromosoma celular y produzca efectos adversos a largo plazo.

Las vacunas basadas en subunidades como la proteína S purificada y administrada con adyuvante, tiene la ventaja de que induce respuestas inmunes muy específicas con producción de altos niveles de anticuerpos. La desventaja es que producen una limitada respuesta inmune de células T CD8.

Todas estas vacunas se están administrando por ruta intramuscular, por lo que su efecto sobre un virus respiratorio como el SARS-CoV-2 se puede ver reducido al

inducir menos respuestas inmunes en mucosas, la ruta natural de entrada del coronavirus.

Cuál de estas vacunas llegará a su fase final se verá en el transcurso de la pandemia en función del grado de seguridad y de eficacia que se observe en los ensayos clínicos fase III actualmente en curso con varias de las vacunas.

En esta “carrera” por la vacuna, los proyectos más avanzados en el mes de octubre de 2020 son **cuatro vacunas**, dos basadas en adenovirus, una producida por AstraZeneca y otra por Janssen que expresan la proteína S, y otras dos basadas en ARNm sintético, encapsulado en nanopartículas lipídicas, que expresan la proteína S, una de la empresa Moderna y otra desde Pfizer/BioNtech, respectivamente. Las cuatro han demostrado en fases clínicas I/II que son seguras y que producen buenas respuestas inmunitarias, con producción de anticuerpos neutralizantes y activación de linfocitos T. Dichas vacunas ya están en la fase III con decenas de miles de voluntarios sanos para demostrar eficacia y confirmar seguridad e inmunogenicidad. También hay otras vacunas que están avanzando con rapidez, como las basadas en virus inactivado (Sinovac, Sinopharm), Ad5 de Cansino, la vacuna rusa (Ad5+Ad26) y proteína de Novavax

*(se adjunta Tabla con las vacunas más avanzadas en desarrollo; Lee TT, et al., 2020).*

## **5. Ensayos preclínicos de las vacunas**

Una vez desarrollado el prototipo vacunal, como el que produce la proteína S completa, lo primero que hay que demostrar es si el candidato vacunal cumple con una serie de requisitos en cultivos celulares, como que la vacuna produce la proteína S, sin mutaciones, forma oligómeros (trímeros), está glicosilada, se localiza en la membrana de la célula, y que la secuencia del gen S no se ve alterada y se mantiene de forma estable durante múltiples crecimientos y pases sucesivos. Lo mismo se aplica a cualquier otro antígeno viral que se quiera estudiar e incluir en la vacuna.

El siguiente paso, es demostrar la inmunogenicidad de la vacuna, al menos en dos modelos animales experimentales, como ratón y macaco, bien administrada en una o dos dosis separadas por dos a cuatro semanas y comparando con grupos control. Al cabo de 10-14 días después de la última dosis, se obtiene sangre y tejidos como el bazo y órganos linfoides, para analizar la producción de anticuerpos en suero y la respuesta de células T, respectivamente. Para que los resultados obtenidos sean prometedores deben de demostrar que la vacuna produce anticuerpos frente a la proteína S, así como dirigidos frente a la región RBD y otros dominios de la proteína S, y que estos anticuerpos son neutralizantes frente al virus SARS-CoV-2. También se debe demostrar que en órganos linfoides de los animales (como en el bazo o los ganglios linfáticos) se producen células T con capacidad para reconocer a una célula infectada por el coronavirus SARS-CoV-2 y destruirla. La eficacia de las vacunas frente a la COVID-19 se está demostrando principalmente en tres modelos de animales: ratón humanizado expresando el gen ACE2 humano, hámsters y macacos, todos ellos susceptibles a la infección por el SARS-CoV-2. En estos modelos hay que demostrar que la vacuna confiere protección frente al SARS-CoV-2.

En el caso de las vacunas basadas en adenovirus, en ARNm o en virus inactivado, los resultados obtenidos en modelos de ratón y macacos demuestran que dichas

vacunas inducen respuestas inmunitarias específicas del tipo Th1, con producción de anticuerpos neutralizantes, activación de células T y control de la infección por SARS-CoV-2 mayoritariamente en las vías respiratorias bajas, con reducido efecto sobre el virus en las vías respiratorias altas. Se desconoce si estas vacunas confieren inmunidad duradera, aunque todo indica que para mantener la respuesta inmunitaria se necesitan dosis de recuerdo de forma periódica, algo que ya se está experimentando en los ensayos clínicos.

En el caso de las vacunas españolas, la más avanzada corresponde al trabajo que se realiza en el CNB-CSIC con un vector de poxvirus altamente atenuado, denominado virus vaccinia modificado de Ankara (MVA), que expresa la proteína S completa del SARS-CoV-2. Dicho candidato vacunal ha demostrado en modelo de ratón que produce una respuesta inmunitaria robusta, con generación de altos niveles de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2, así como una amplia inducción de diferentes poblaciones de células T específicas frente al coronavirus. Además, la vacuna de MVA dirige más la respuesta inmune hacia el fenotipo Th1 con altos niveles de anticuerpos frente a la región RBD, indicadores esenciales para que la vacuna funcione bien en humanos. La ventaja del vector MVA es que ha demostrado su alta seguridad en la campaña de erradicación de la viruela, donde se utilizó como vacuna frente a dicha enfermedad sin mostrar efectos adversos en más de 120.000 personas vacunadas, y su eficacia en múltiples ensayos preclínicos y clínicos. De hecho, el grupo del CNB-CSIC ha demostrado previamente en modelos animales que vectores basados en MVA expresando antígenos de los virus ébola, chikungunya y zika confieren una amplia protección (80-100%) frente a estos patógenos. También, al ser un virus no replicativo en células humanas, el grado de respuesta inmunitaria frente al vector es reducido por lo que se pueden administrar varias dosis de recuerdo que incrementan los niveles de respuesta inmunitaria generada. La otra aproximación en el CNB-CSIC es la generación de una vacuna que incorpora todos los genes del SARS-CoV-2 a los que se ha eliminado zonas responsables de la virulencia y que se administra como ARN en forma de replicón, lo que amplifica el número de copias; tiene además la ventaja de que se administra por ruta intranasal de mucosas y que vectores semejantes pero de otros coronavirus patogénicos como SARS-CoV-1 y MERS inducen respuestas inmunitarias amplias con protección frente a los coronavirus. Los trabajos de eficacia en modelo de ratón humanizado con las vacunas del CNB-CSIC se están realizando actualmente en el Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA), del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), un centro de alta seguridad con categoría NCB-3. De forma adicional, se llevarán a cabo ensayos de inmunogenicidad y eficacia en hámster y macacos. Hay otros proyectos españoles de vacunas en progreso utilizando aproximaciones variadas, como ARNm modificado, ADN, vectores virales y subunidades, aunque están pendientes de llevar a cabo los ensayos preclínicos.

## **6. Ensayos clínicos de vacunas**

Los indicadores de que la vacuna puede proseguir a las fases clínicas son, en primer lugar, la demostración en dos modelos animales, particularmente ratón y macaco, de que la vacuna actúa de forma correcta, es decir con inducción de anticuerpos neutralizantes y activación de linfocitos T específicos para el SARS-CoV-2, y que, por tanto, confiere protección frente al virus después de un desafío. En segundo lugar,





que no produce efectos adversos como incremento de la capacidad infectiva del virus en los vacunados.

Para llevar a cabo los ensayos clínicos en humanos el primer paso es la producción de lotes de fabricación de la vacuna por una empresa en condiciones de buenas prácticas de fabricación (GMP). La producción de las vacunas basadas en vectores virales utiliza células en cultivo, bien primarias o estables, que se infectan con el vector viral y después de varias etapas de fraccionamiento se obtiene la vacuna que se distribuye en viales, bien en solución o en forma liofilizada, que contienen la dosis adecuada para administrar en las personas. Para mayor facilidad de distribución de la vacuna, lo óptimo sería que la vacuna sea estable en condiciones que no requieran mantener la cadena de frío. En el caso de los vectores de ARNm, utilizan un sistema de amplificación del gen S del coronavirus basado en un plásmido (elemento circular de cadena doble) que contiene el gen S bajo el promotor de la polimerasa T7 y que al añadir dicha enzima produce millones de copias en forma de ARNm que se purifican fácilmente. Para el ADN, se parte de un plásmido que se purifica también fácilmente en células bacterianas como *E. coli*. En el caso de virus inactivado se procede a la infección de células sensibles al SARS-CoV-2, posterior purificación del virus y su inactivación por métodos físicos o químicos. Para subunidades como la proteína S, ésta se obtiene a partir de la incorporación del gen S bien en células eucariotas con liberación al sobrenadante y purificación por métodos de fraccionamiento de proteínas; alternativamente se obtiene la proteína S a partir de cultivos de células de insecto infectadas con un baculovirus que expresa dicha proteína.

El proceso de producción de las vacunas en condiciones GMP es un proceso largo que requiere, según la Farmacopea europea, de la validación de la vacuna y seguridad de que está libre de agentes no deseables para que pueda ser utilizada en los ensayos clínicos de fases I/II/III. La fase I incluye un número reducido de personas sanas, normalmente decenas de personas para demostrar la seguridad de la vacuna, incluida la inmunogenicidad y efecto de dosis; en la fase II el número de personas se incrementa a unos cientos de voluntarios sanos para confirmar la seguridad y al mismo tiempo determinar la inducción de respuestas inmunitarias, anticuerpos neutralizantes y activación de linfocitos T con capacidad para reconocer y destruir a la célula infectada. Si los datos son positivos, es decir que la vacuna no produce efectos adversos y confiere inmunidad con producción de anticuerpos neutralizantes y activación de linfocitos T (CD4+ y CD8+) específicos frente al SARS-CoV-2, se podrá continuar a la siguiente fase clínica. La fase III se realiza con varios miles de voluntarios comparando los que reciben la vacuna en relación a los que se les administra un placebo (solución inocua no relacionada con la vacuna), para determinar la seguridad, ya en una amplia población, y su capacidad de proteger frente al coronavirus en comparación con el grupo control (placebo). En general los ensayos en Fase III son doble ciego, multicéntrico, de manera que ni los sanitarios que administran la vacuna, ni los voluntarios participantes saben lo que reciben. Además, la fase III requiere de un número amplio de personas sanas en zonas con altas incidencias de infección por el coronavirus, para obtener datos estadísticos que sean significativos a la hora de estimar la eficacia de la vacuna. Esta fase es la más crítica y donde pueden descartarse candidatos vacunales que están actualmente en experimentación.

## 7. Proceso de aprobación de una vacuna

Antes de que un medicamento se pueda comercializar en un país necesita estar autorizado por una Agencia de Medicamentos. En España se puede autorizar medicamentos bien tras la aprobación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o tras la opinión positiva de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Las vacunas son medicamentos y como tales les aplica la misma normativa que aplica a cualquier medicamento. El proceso de autorización de medicamentos está muy regulado y regido por una extensa normativa legal que se puede encontrar en la página web de la Comisión Europea ([https://ec.europa.eu/health/human-use/legal-framework\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/legal-framework_en)) y en la página web de la AEMPS (<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/legislacion/>).

Hay dos aspectos diferentes del proceso de autorización de una vacuna que se van a repasar, por un lado el expediente de registro y por el otro el procedimiento de autorización. El expediente de registro es la documentación que la compañía debe presentar para demostrar que su vacuna cumple los requisitos adecuados de calidad, seguridad y eficacia. Con el paso de los años se ha ido armonizando a nivel mundial cual es la documentación que debe presentar la compañía para cada uno de estos tres aspectos. De hecho, gracias a la labor que se ha desarrollado desde “The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use” (<https://www.ich.org/>) los datos que se aportan en el expediente de registro están armonizados y es el mismo que se presenta en una gran mayoría de los países (incluyendo la Unión Europea, E.E.U.U., Canadá, y Japón, entre otros). El expediente de registro consta de 5 módulos, numerados del 1 al 5 ([https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)). El módulo 4 describe toda la experimentación preclínica que se ha realizado en animales y que demuestra que la vacuna no es tóxica y que induce una respuesta inmunitaria en modelos animales, y además, si hay un modelo animal adecuado, que la vacuna induce protección frente a la enfermedad en dicho modelo. El módulo 5 describe la experimentación clínica en humanos que debe demostrar que la vacuna es efectiva en prevenir los efectos clínicos más graves de una enfermedad (p.e: hospitalizaciones, secuelas graves o muerte). El proceso de fabricación se describe en el módulo 3 y la Compañía debe aportar información que demuestre que ha puesto a punto un proceso de fabricación reproducible y muy bien controlado que asegura que todos los lotes que se fabrican tienen las mismas propiedades. Esto asegura que todos los lotes que se fabriquen van a comportarse con el mismo perfil de eficacia y seguridad que el mostrado por los lotes que se utilizaron en los ensayos clínicos que demostraron que la vacuna era eficaz y segura. El módulo 2 recoge un resumen de los módulos 3, 4 y 5. El módulo 1, que es el único que es específico de cada país o región geográfica, recoge datos administrativos y el prospecto y ficha técnica propuestos por la Compañía. La ficha técnica es un prospecto ampliado con toda la información que es relevante para los profesionales sanitarios y las autoridades de Salud Pública. Las fichas técnicas de todos los medicamentos autorizados en España se puede consultar en la aplicación CIMA de la AEMPS (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>). Es decir, la documentación del expediente de registro de los módulos 2 a 5 es la misma cuando la Compañía lo presenta para aprobación a la Agencia Europea (EMA), a la agencia de E.E.U.U.

(FDA) o a las de Canadá y Japón. La información en los módulos 3, 4 y 5 sobrepasa con facilidad las 30.000 páginas y lo que hacen las Agencias de Medicamentos es, tras evaluar esta información, resumirla en un documento de unas 30 páginas que es la ficha técnica, que va a recoger entre otros datos, la composición, indicación, posología, contraindicaciones y datos de eficacia y seguridad obtenidos en los ensayos clínicos.

El segundo aspecto es el procedimiento de evaluación y autorización. Hay tres procedimientos en la Unión Europea (UE) por el que se pueden autorizar vacunas y cualquier otro medicamento: el procedimiento nacional, el reconocimiento mutuo/descentralizado y el procedimiento centralizado ([https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en)). En el primer caso es la agencia nacional, en España la AEMPS, la que evalúa el expediente registro y determina si se puede autorizar o no la vacuna; en el segundo caso, la compañía solo quiere comercializar la vacuna en una serie de países de la UE y hay un país que toma el liderazgo y hace una evaluación inicial. Tras esta evaluación los otros países pueden opinar si finalmente esa vacuna también se aprueba en esos países o no. Finalmente, el procedimiento más utilizado en vacunas es el centralizado por el cual la evaluación la realiza la EMA, y hay dos países que toman el liderazgo de la evaluación, si bien todos los países de la UE pueden opinar sobre esta vacuna (<https://www.ema.europa.eu/en/human-medicines-regulatory-information>). El procedimiento centralizado es obligado para todos los medicamentos utilizados por tecnología del ADN recombinante. En los tres procedimientos el tiempo establecido para que la correspondiente Agencia de Medicamentos dé una opinión sobre el medicamento es de 210 días desde que el expediente de registro presentado por la compañía esté validado. Si bien, a veces este procedimiento suele durar 1 año pues como se menciona a continuación en alguna de las rondas de preguntas-respuestas los plazos se pueden alargar. Tras validar la documentación, la Agencia prepara un primer informe que se envía a la compañía al día 120 del procedimiento con aquellas dudas que se han planteado en la evaluación. Se distinguen en este informe aquellas objeciones mayores que si no se resuelven no se puede autorizar la vacuna, de aquellas otras menores que la Compañía puede resolver incluso tras la autorización pues no se consideran críticas para asegurar la seguridad y eficacia de la vacuna. Hay una segunda ronda de preguntas-respuestas y finalmente el Comité correspondiente de cada Agencia, en función del procedimiento elegido, da una opinión que puede ser positiva o negativa. Esta opinión se basa en el cociente beneficio/riesgo, es decir beneficio en términos de protección frente a la enfermedad que quiere proteger y riesgos debido a los efectos adversos observados en las personas vacunadas. En el caso de que se siga el procedimiento centralizado la opinión positiva del Comité de la EMA se remite a la Comisión Europea que es quién finalmente autoriza la comercialización de esa vacuna en toda la UE.

Las agencias regulatorias no entran a valorar, y además no tienen las competencias, el precio que va a tener esa vacuna ni si va a incluirse en el calendario de vacunación de un determinado país.

## **8. Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2 a nivel global y consideraciones**



Es indudable que empresas con gran capacidad económica conseguirán producir la vacuna para cientos de millones de personas, aunque algunas ya señalan su capacidad para producir miles de millones de dosis, a través de consorcios con empresas en distintos países. En Europa se ha creado una asociación de países, entre ellos España, para obtener suficientes dosis de la vacuna que demuestre eficacia, sobre todo para personal expuesto como son los sanitarios y personas mayores.

De todos modos, en España no podemos permanecer al margen en el desarrollo de vacunas, pues no sabemos si las vacunas que van más avanzadas serán las más eficaces o si tendremos que esperar la llegada de otras vacunas más potentes. De hecho ya hay una serie de grupos en España involucrados en el desarrollo de vacunas que utilizan distintas aproximaciones. Una limitación importante es que no disponemos de los animales de experimentación necesarios (macacos) en los dos centros de experimentación animal con nivel de seguridad NCB-3 en España (CISA en Madrid y CReSA en Cataluña) lo que dificulta la rapidez con la que se pueden realizar los experimentos requeridos por las agencias reguladoras para poder obtener las aprobaciones necesarias para la realización de los ensayos clínicos. La opción de ponerse en lista de espera en otros centros internacionales que disponen de estos animales, no solo supone un retraso considerable, si no que dificulta la progresión de las vacunas en nuestro país. Otra limitación es que las empresas españolas que trabajan en vacunas son muy pocas y dedicadas principalmente a vacunas de uso veterinario. Es necesario que España disponga de la capacidad para producir vacunas de uso humano. Al menos dos de las vacunas en las que se trabaja en España se están realizando mediante convenios con las empresas CZ Vaccines/Biofabri S.L. (Grupo Zenda) e Hipra, S.A., lo que supone un valor añadido en el desarrollo de vacunas de uso humano en nuestro país. Esta necesidad de la empresa española en la producción de vacunas de uso humano viene avalada recientemente por los acuerdos que las empresas Biofabri S.L. y Rovi, S.A. han establecido con empresas americanas para la producción de sus vacunas de SARS-CoV-2 en España.

Indudablemente la vacuna es el remedio más eficaz de control, por lo que los países más avanzados tienen el deber y la obligación de contribuir al desarrollo de medidas de contención de la pandemia. Parece probable que no habrá una sola vacuna, si no varias que se puedan administrar en distintos países, al margen de su riqueza. Por ello, varias organizaciones mundiales, entre ellas GAVI y la Fundación Bill y Melinda Gates, están recaudando fondos para comprar las vacunas necesarias para administrarlas en las zonas más necesitadas y marginadas de nuestro planeta. A la velocidad que se está avanzando en el desarrollo de vacunas (320 candidatos) y su valoración en ensayos preclínicos y clínicos, nos da la confianza como para decir que sí que tendremos una o varias vacunas eficaces contra el SARS-CoV-2 de aplicación global bien avanzado el año 2021.

A nivel nacional, y debido a la alta exposición de España como país de interconexión y migraciones con África, América del Sur y países asiáticos, es indudable que nos tenemos que proteger frente a los virus causantes de nuevas enfermedades. Por ello, la I+D+i sobre aspectos tan relevantes desde el punto de vista de prevención como son el desarrollo de vacunas, métodos diagnósticos, tratamientos y labores de vigilancia debe ser una prioridad y no estar supeditada a que en un momento dado la aparición de un virus letal, como ocurrió en 2014 en España con el primer

diagnóstico de ébola fuera de África, nos pueda afectar sin que tengamos las medidas adecuadas de actuación rápida.

## **9. Problemas en los ensayos clínicos y aceptación poblacional**

Debido a que la pandemia del SARS-CoV-2 continúa con visos de seguir infectando de forma continuada durante tiempo, predecible de al menos dos años, la sociedad demanda que las vacunas en desarrollo se apliquen a la población cuanto antes. Como en todo proceso de vacunación se requiere de una media de cinco años para llegar desde la fase inicial de desarrollo del candidato a la final de aplicación en personas. En el caso del SARS-CoV-2 se está avanzando como nunca antes se ha hecho y reduciendo los tiempos, con algunas previsiones optimistas de su uso en humanos a finales del 2020, lo que está generando mucha expectación en la sociedad. Tenemos el ejemplo reciente de la vacuna de AstraZeneca que por anunciar un efecto adverso, mielitis transversa, un trastorno neurológico por inflamación de la médula ósea, y comunicar a las autoridades sanitarias que paralizaba momentáneamente el ensayo, esto se ha tomado por la prensa como una alarma, lo que en realidad viene a ser un proceso normal de funcionamiento (ya la empresa ha comunicado que el caso no tiene relación con la vacuna y se reiniciaron los ensayos de fase III con los participantes). Lo mismo ha ocurrido con la vacuna de Janssen, reportando otro efecto adverso con la consiguiente paralización temporal del ensayo clínico. A su vez, estos sucesos vienen a dar más validez a la demostración del seguimiento riguroso que se lleva a cabo de todos los que participan en los ensayos clínicos, lo que viene avalado por el reciente acuerdo entre las mayores empresas de vacunas de que no aplicarán la vacunación en las personas hasta demostrar en la fase III de que cumplen con los preceptos legales y sanitarios de seguridad y eficacia.

Es predecible que se produzcan efectos adversos de distinta naturaleza con las distintas vacunas a medida que se administran a un número creciente de la población, pero es muy importante informar de los casos graves y establecer si tienen o no relación directa con la vacuna. Uno de los efectos adversos de la vacunación es si favorece la infección al inducir un tipo de anticuerpos no neutralizantes que se unen al virus y facilitan su infección por unión a receptores Fc (FcRs) expresados en distintas células del sistema inmunitario como monocitos, macrófagos y células B. Este tipo de aumento en la infectividad por anticuerpos (*antibody-dependent enhancement, ADE*) se observó inicialmente con una vacuna inactivada del virus sincitial respiratorio humano (RSV) en la década de los años 60 del siglo pasado y se ha confirmado también en otras vacunas como aquellas contra el virus del dengue. No obstante, en los ensayos preclínicos con las distintas vacunas frente a SARS-CoV-2 no se ha observado dicho efecto. Está pendiente de ver si este proceso de ADE se observa o no en las personas vacunadas en los ensayos de eficacia de fase III y que hayan sido posteriormente infectados con el virus.

Un aspecto importante en la implementación de las vacunas es su efecto en las distintas capas poblacionales. De hecho, los ensayos clínicos de fase I a III van dirigidos a personas mayores de 18 años sin tope superior de edad para tener un rango que permita definir el grado de respuesta inmunitaria y protección en función de la edad de las personas. Se está observando en los ensayos clínicos con algunas vacunas que personas mayores de 60 años siguen respondiendo con producción de

anticuerpos aunque tardan mas en generar respuestas inmunes. Debido a que la enfermedad COVID-19 tiene una mayor agresividad y virulencia en las personas mayores, es fundamental el llevar a cabo ensayos clínicos mas extensos entre dicha población, no solamente con personas sanas, sino también en personas con patologías, como diabetes, cardiovasculares y otras, ya que en dichas personas prevalecen patologías multifuncionales y son de alto riesgo. También se debe de vacunar la población con edades inferiores a los 18 años, pues aunque mas resistentes a la infección por tener un sistema inmune mas robusto, sin embargo actúan como transmisores del coronavirus. A medida que se va conociendo el comportamiento de las vacunas actuales se podrá implementar de forma mas dirigida la vacunación en la población a nivel global.

Con la expansión de la pandemia a raíz de la segunda oleada que sigue extendiéndose en el otoño de 2020, se está observando que la población con edades comprendidas entre los 18 a 40 años tiene un alto grado de infección, debido a una mayor interacción entre las personas sin respetar las medidas de protección establecidas (uso de mascarilla, distancia de unos 2 metros, lavado frecuente de manos, y aislamiento entre otras medidas). La mayoría de esta población joven es asintomática, y se recuperan sin necesidad de hospitalización. No obstante, es muy importante frenar esta expansión con medidas de restricción en la movilidad de la población en las zonas más afectadas. Lo que está ocurriendo en España con la segunda ola y en otros países con el incremento exponencial en el número de casos de infección y muertes, sólo una vacuna eficaz podrá frenar la pandemia.

## **10. Recomendaciones**

- La vacuna contra el SARS-CoV-2 será una herramienta necesaria y esencial para el control de la pandemia COVID-19.
- El uso de una determinada vacuna en la población viene condicionado por la demostración en los ensayos clínicos fase III de su grado de eficacia y seguridad.
- Se deben de establecer los rangos de edad en la población en los que la vacuna haya demostrado mayor eficacia clínica.
- Los primeros en recibir la vacuna deben de ser los grupos de mayor riesgo de muerte o de sufrir una enfermedad grave (entre otros, personas mayores y personas de cualquier edad con factores de riesgo) y otros colectivos que por su profesión tienen un mayor riesgo de exposición al virus (por ejemplo, personal sanitario y socio-sanitario, fuerzas y cuerpos de seguridad, etc.) y esta actividad debe contar con una programación a nivel nacional.
- Se debe de potenciar la I+D+i nacional en vacunas, terapias y sistemas de diagnóstico para estar preparados frente a esta y otras epidemias/pandemias que sin duda ocurrirán en el futuro.
- Se debe de incrementar a nivel nacional la colaboración público-privada en el desarrollo de vacunas, terapias y sistemas de diagnóstico.
- Se debe de fomentar el disponer de las infraestructuras científicas y del personal especializado en el desarrollo de vacunas, terapias y sistemas de diagnóstico,



necesarios para el estudio y control de enfermedades infecciosas humanas, tanto en centros de investigación como en los hospitales del sistema nacional de salud.

## 11. Referencias

Vacunas- referencias muy recientes:

Amanat F and Krammer F. SARS-CoV 2 vaccines: status report. **Immunity** 2020 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>

Krammer, F. SARS-CoV2 vaccines in development. **Nature** 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

Le TT, et al., **Nat. Rev Drug Discov** 2020, Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. 68 | october 2020 | volume 19. <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00151-8>;

Inmunología COVID-19:

Vabret et al., Immunology of COVID-19: Current state of the science. **Immunity** 16: 910-941, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>

Tay MZ et al., The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol.** 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

Iwasaki A and Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. **Nat Rev Immunol.** 2020. <https://doi.org/s41577-020-0321-6>

Leyanathan et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. **Nature Reviews Immunology**, volume 20, pages 615–632(2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>