



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Preguntas y respuestas

Vacunas contra el coronavirus

Coronavirus vaccines



L. Urbiztondo^{a,*}, E. Borràs^b y G. Mirada^c

^a Agencia de Salud Pública de Cataluña

^b Agencia de Salud Pública de Cataluña

^c CIBERESP Agencia de Salud Pública de Cataluña

Cada día aparecen noticias que anuncian la aparición casi inminente de vacunas que solucionarán la pandemia por SARS-CoV-2. ¿Cuándo se podrá disponer de vacunas?

Es difícil aventurar cuándo se podrá disponer de vacunas contra la infección por coronavirus SARS-CoV-2. La aparición de la COVID-19 ha hecho pensar en las vacunas como la mejor manera de poder prevenirla, como ocurre habitualmente cuando aparece una nueva enfermedad infecciosa. En los medios de comunicación generalistas aparecen continuamente noticias que prevén que habrá vacunas en pocos meses; sin embargo, en la prensa científica los artículos sobre este tema son relativamente escasos.

Evidentemente, hay gran interés por conseguir vacunas contra esta enfermedad y hay numerosas empresas e instituciones académicas de todo el mundo que trabajan para conseguirlo. En el borrador proporcionado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con finalidad informativa, actualizado el 11 de abril, constan 70 productos candidatos a vacunas en evaluación: 3 vacunas en evaluación clínica y 67 en evaluación preclínica. La mayoría de estos productos se están desarrollando en laboratorios de investigación básica; si superan las primeras fases, deberán pasar a las industrias farmacéuticas con capacidad para realizar los ensayos clínicos necesarios para garantizar su eficacia y seguridad y el escalado de producción necesario para poner las vacunas al alcance de la población que las necesita. Más que de meses, la

escala temporal para conseguir esto normalmente es de años. No obstante, el enorme impacto humanitario y económico de la pandemia de COVID-19 está impulsando la evaluación de las plataformas de tecnología de vacunas de próxima generación a través de nuevos paradigmas para acelerar el desarrollo. De hecho, el primer candidato a la vacuna entró en evaluación clínica con una rapidez sin precedentes el 16 de marzo de 2020, teniendo en cuenta que la secuencia genética del SARS-CoV-2 se publicó el 11 de enero de 2020. Por esta razón, diferentes organismos sanitarios internacionales estiman en 12-18 meses el tiempo necesario para disponer de una vacuna frente al SARS-CoV-2.

¿Se pueden coordinar esfuerzos para conseguir avanzar con más rapidez en la obtención de vacunas contra la COVID-19?

La Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), una alianza fundada en Davos en 2017 por los gobiernos de Noruega e India, la Fundación Bill y Melinda Gates, el Wellcome Trust y el Foro Económico Mundial con la misión de acelerar el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas emergentes y permitir el acceso equitativo a estas vacunas para las personas durante los brotes, está trabajando con las autoridades sanitarias mundiales y los fabricantes de vacunas para apoyar el desarrollo de vacunas contra COVID-19.

En un mundo caracterizado por el aumento de la densidad de población, la movilidad humana y el cambio ecológico, las enfermedades infecciosas emergentes representan una amenaza real y creciente para la seguridad sanitaria mundial. Las enfermedades epidémicas afectan a todos y no respetan las fronteras. Y los costos de las enfermedades

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.urbiztondo@gencat.cat (L. Urbiztondo).
<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.04.002>

1576-9887/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

infecciosas emergentes son enormes, tanto en términos humanos como económicos. Las vacunas son una de las herramientas más poderosas en la lucha para superar las epidemias. Sin embargo, históricamente el desarrollo de vacunas ha requerido un esfuerzo arriesgado, largo y costoso. La planificación de enfermedades infecciosas emergentes es especialmente desafiante, dado que el potencial de mercado para las vacunas contra estas enfermedades es limitado —no en este caso— y es difícil probar dichas vacunas. Es necesario un mejor sistema para acelerar el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas emergentes. El CEPI se ha movido rápida y urgentemente para coordinarse con las autoridades sanitarias mundiales y los socios para desarrollar rápidamente vacunas candidatas contra la enfermedad. Su enfoque incluye salvar los puntos críticos entre las múltiples organizaciones implicadas en el desarrollo e investigación, la financiación de plataformas de tecnologías nuevas e innovadoras con potencial para acelerar el desarrollo y la fabricación de vacunas contra patógenos previamente desconocidos en un corto espacio de tiempo, así como el apoyo y la coordinación de las actividades para mejorar la respuesta colectiva a las epidemias. La COVID-19 está poniendo en práctica y a prueba estos conceptos.

¿Qué tecnologías se están utilizando en la investigación de las vacunas contra la COVID-19?

La CEPI está estudiando desde el mes de febrero el panorama de candidatos a la vacuna COVID-19 mediante el uso de todo tipo de fuentes que incluyen los productos candidatos a vacunas en evaluación de la lista autorizada y continuamente actualizada por la OMS, pero además la información procedente de convocatorias, comunicaciones directas con desarrolladores de vacunas, bases de datos de ensayos clínicos y financiadores, comunicados de prensa y literatura disponible públicamente.

A fecha de 8 de abril de 2020 recogen información de 115 productos candidatos a vacunas que se encuentran en diferentes etapas de desarrollo, 78 de los cuales están confirmados como activos y 37 que no están confirmados. Los proyectos incluyen una amplia gama de plataformas tecnológicas, con enfoques tradicionales y novedosos. La mayoría se encuentran en etapas exploratorias o preclínicas. Sin embargo, 5 de los productos candidatos ya han pasado al desarrollo clínico:

- mRNA-1273. Vacuna de ARNm que codifica la proteína S encapsulado en nanopartículas lipídicas (Moderna).
- Ad5-nCoV. Vector de adenovirus tipo 5 que expresa la proteína S (CanSino Biologicals).
- INO-4800. Plásmido de ADN que codifica la proteína S administrada por electroporación (Inovio Pharmaceutical).
- LV-SMENP-DC. Células dendríticas modificadas con vector lentiviral que incluyen minigenes que expresan dominios conservados de proteínas estructurales y proteasas (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute).

- aAPC específico de patógeno. Células presentadoras de antígeno modificadas con vector lentiviral (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute).

Se debe destacar que, en concreto, Moderna comenzó las pruebas clínicas de su vacuna basada en ARNm solo 63 días después de la identificación de la secuencia genética del virus.

Quizá la característica más sorprendente del abanico de vacunas en desarrollo para COVID-19 es la amplia gama de plataformas tecnológicas que se están evaluando, algunas de ellas todavía no autorizadas por las agencias reguladoras, como son las vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y las de vectores virales (replicantes y no replicantes). En concreto, ninguno de los proyectos que ya están en fase clínica lo hace en plataformas autorizadas para la fabricación de vacunas preventivas, pero la experiencia en campos como la oncología está alentando a los desarrolladores a aprovechar las oportunidades que ofrecen estos enfoques de próxima generación para conseguir una mayor velocidad de desarrollo y capacidad de fabricación. No obstante, la mitad de candidatos en fase preclínica utilizan tecnologías convencionales (proteínas recombinantes, virus vivos atenuados, virus inactivados y partículas similares a virus [VLP]), destacando en primer lugar los que utilizan subunidades de proteínas recombinantes, en concreto la proteína S recombinante purificada (obtenida por ingeniería genética), bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión.

Para algunas plataformas, los adyuvantes podrían mejorar la inmunogenicidad y permitirían usar las dosis más bajas, posibilitando así la vacunación de más personas. Al menos 10 desarrolladores han mostrado planes para desarrollar vacunas adyuvadas contra COVID-19, y algunos de los grandes desarrolladores de vacunas, como GlaxoSmithKline, Seqirus y Dynavax, se han comprometido ofrecer sus adyuvantes (AS03, MF59 y CpG 1018, respectivamente) para vacunas desarrolladas por otros.

Aunque varios grandes desarrolladores de vacunas multinacionales (como Janssen, Sanofi, Pfizer y GlaxoSmithKline) se han involucrado en el desarrollo de la vacuna COVID-19, muchos de los principales desarrolladores son pequeños y/o no tienen experiencia en la fabricación de vacunas a gran escala. Por lo tanto, será importante garantizar la coordinación de la fabricación de vacunas y la capacidad de suministro y la capacidad para satisfacer la demanda.

El tiempo que se necesita habitualmente para hacer una vacuna es muy largo, de más de 5 o 10 años. ¿Se pueden acortar los plazos?

La necesidad de desarrollar rápidamente una vacuna contra el SARS-CoV-2 llega en un momento en que los conocimientos básicos de genómica y de biología estructural pueden hacer posible una nueva era en el desarrollo de vacunas. En la última década se ha pedido a la comunidad científica y a la industria de las vacunas que respondan urgentemente a las epidemias de gripe H1N1, Ébola, Zika y ahora SARS-CoV-2. Aunque la vacuna monovalente contra la gripe H1N1 no estuvo disponible antes de que la pandemia alcanzara su punto máximo en

el hemisferio norte, se consiguió relativamente rápido, principalmente porque la tecnología de las vacunas contra la gripe ya estaba bien desarrollada y las agencias reguladoras tenían previamente establecido el procedimiento para autorizar los cambios de cepa. La cepa pandémica pasó a formar parte de las vacunas estacionales. En otros casos, como en las epidemias de SARS y Zika, estas terminaron antes de que se completara el desarrollo de la vacuna, dejando a los fabricantes con pérdidas financieras y retrasando otros programas de desarrollo de vacunas.

Las etapas generales del ciclo de desarrollo de una vacuna son:

- Etapa exploratoria.
- Etapa preclínica.
- Desarrollo clínico.
- Revisión reglamentaria y aprobación.
- Fabricación.
- Control de calidad.

El desarrollo clínico es un proceso trifásico. Durante la fase I pequeños grupos de personas reciben la vacuna de prueba. En la fase II el estudio clínico se expande y la vacuna se administra a personas que tienen características (como la edad y la salud física) similares a aquellas para las que está destinada la nueva vacuna. En la fase III la vacuna se administra a miles de personas y se prueban su eficacia y su seguridad. Muchas vacunas se someten a estudios formales de fase IV (postcomercialización), después de que la vacuna ha sido aprobada y autorizada.

Todo este proceso es largo y costoso; la mayoría de los productos que inician la etapa preclínica van cayendo en las diferentes fases y solo unos pocos llegan a ser comercializados. Debido al costo y a las altas tasas de fallos, los desarrolladores suelen seguir una secuencia lineal de pasos, con múltiples pausas para el análisis de datos y comprobaciones del proceso de fabricación. Desarrollar una vacuna rápidamente requiere un nuevo paradigma de pandemia, con un inicio rápido y muchos pasos ejecutados en paralelo antes de confirmar el éxito del resultado de otro paso, lo que comporta un riesgo financiero elevado. Por ejemplo, antes de ensayar una vacuna en humanos era siempre necesario tener información abundante procedente de experimentación preclínica en animales. Actualmente se puedan iniciar ensayos en fase I en humanos mientras se completa el paquete de experimentación preclínica en animales. Esto ha permitido iniciar ensayos en fase I en adultos sanos de varios productos candidatos sin que aún hayan completado los datos preclínicos.

¿Es seguro acortar los plazos?

Si tomamos como ejemplo la primera vacuna que ha iniciado la investigación clínica, se puede afirmar, a partir de la experiencia con vacunas para oncología, que la plataforma basada en ARNm es segura en humanos, pero no que esta vacuna COVID-19 lo sea. El *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), que colabora con Moderna en el desarrollo de la vacuna, argumenta que el riesgo de retrasar el avance de

las vacunas es mucho mayor que el riesgo de causar enfermedades en voluntarios sanos. Pero no hay un acuerdo unánime; Shibo Jiang, que ha trabajado para desarrollar vacunas y tratamientos para coronavirus desde 2003, afirma que «debemos desarrollar urgentemente medidas para enfrentar el nuevo coronavirus, pero la seguridad siempre es lo primero», y opina que los protocolos estándar son esenciales para salvaguardar la salud.

Una preocupación concreta para esta vacuna es la posibilidad de que se pudiera producir una exacerbación de la enfermedad pulmonar en algunos de los vacunados, debido a una respuesta inmunitaria anómala. Este efecto adverso puede estar asociado con la respuesta de anticuerpos, que el virus puede aprovechar para ayudar a la infección, o también a inflamación alérgica mediada por linfocitos Th2. Hace décadas, las vacunas desarrolladas contra otro coronavirus, el virus de la peritonitis infecciosa felina, aumentaron el riesgo de que los gatos desarrollen la enfermedad causada por el virus. Se han observado fenómenos similares en estudios con animales para otros virus, incluido el coronavirus que causa el SARS; en este caso se observaron respuestas inmunes preocupantes en hurones y monos, pero no en ratones. Además, algunos fragmentos de proteínas virales pueden provocar respuestas inmunes más potentes o menos arriesgadas que otras, y tiene sentido aprender esto en estudios con animales antes de probarlos en personas.

Desde la década de 1960, las pruebas de candidatos a vacunas para enfermedades como el dengue, el virus sincitial respiratorio (RSV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) han mostrado un fenómeno paradójico: algunos animales o personas que recibieron la vacuna y luego estuvieron expuestos al virus desarrollaron una enfermedad más grave que los que no habían sido vacunados. Resulta apremiante comprender cómo interactúa el sistema inmunitario no solo con el patógeno sino también con la vacuna en sí misma, ideas cruciales cuando se intenta desarrollar una vacuna segura y efectiva.

¿Cómo es posible que en tan poco tiempo ya se disponga de prototipos de vacuna contra el SARS-CoV-2?

La gripe nos ha aportado experiencia científica en la posibilidad de aparición de pandemias gripales imprevistas en el tiempo. Por ello los laboratorios desarrolladores de vacunas han trabajado intensamente y en diferentes líneas de producción de vacunas con el fin de anticiparse a estas posibles situaciones. Lo mismo ha sucedido con otros virus potencialmente pandémicos. Los laboratorios han estado trabajando intensamente con moléculas candidatas a vacunas contra estos virus. Además, la tecnología en vacunas ha evolucionado significativamente tanto en formas de selección de las moléculas candidatas como en las técnicas de cultivo y síntesis para la producción, así como en los sistemas de liberación-administración.

La rapidez con la que se ha conocido la secuencia genética del SARS-CoV-2 y el aprovechamiento de líneas ya existentes de desarrollo de nuevas vacunas contra otros virus han propiciado la rápida aparición de dichas vacunas candidatas contra

el SARS-CoV-2. Estudios previos con SARS-CoV-1 y MERS-CoV contribuyeron en el conocimiento del mecanismo infectivo del SARS-CoV-2 y a la elección de moléculas candidatas para las posibles vacunas.

Se están desarrollando múltiples plataformas. Entre los que tienen el mayor potencial de velocidad se encuentran las plataformas basadas en ADN y ARN, seguidas por las que desarrollan vacunas de subunidades recombinantes. Las vacunas de ARN y ADN se pueden hacer rápidamente porque no requieren cultivo ni fermentación, sino que se utilizan procesos sintéticos. La experiencia de los desarrolladores y reguladores con estas plataformas para vacunas oncológicas personales puede facilitar las pruebas y la disponibilidad rápida de vacunas.

¿Qué se está investigando en España?

El Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) tiene en marcha dos

proyectos. Sonia Zúñiga, del equipo de Luis Enjuanes e Isabel Sola, está desarrollando una vacuna de virus completos. Esta vacuna podría proporcionar una respuesta más amplia que la de las vacunas de subunidades. Otro equipo del CSIC, que lidera el científico Mariano Esteban, trabaja en una vacuna de subunidades y quiere crear vectores virales modificados de Vaccinia que contengan la proteína S de la superficie del SARS-CoV-2.

En Cataluña, un consorcio formado por el IRTA, el Irsi-Caixa y el Barcelona Supercomputing Center y un equipo de la farmacéutica Grifols, liderado por Bonaventura Clotet i Oriol Mitjà desde el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Germans Trias, pretende desarrollar una vacuna universal contra todos los coronavirus en base a la subunidad 1 de la proteína S de la envoltura del coronavirus que es la región que consideran más útil para diseñar la vacuna.