

MEDICAMENTOS BASADOS EN EL ARN MENSAJERO

Diciembre 2022

Notas estratégicas
del Instituto Choiseul

www.choiseul.es

INSTITUTO CHOISEUL

PARA LA GEOECONOMÍA Y LA INTELIGENCIA ECONÓMICA

Nuevos avances en biotecnología: medicamentos basados en el ARN mensajero

Notas Estratégicas
del Instituto Choiseul

El Instituto Choiseul es un centro de investigación independiente dedicado al análisis de los grandes temas económicos, políticos y estratégicos internacionales. Sus acciones se dirigen a dar luz sobre los asuntos estratégicos europeos y de sus principales actores.

Las Notas Estratégicas contribuyen a facilitar el debate nacional y europeo sobre los temas de mayor interés.

Índice

1. Presentación: un nuevo Think Tank	7
2. Síntesis de las actividades del Think Tank	11
3. ARN Mensajero: una visión global	19
4. ARN Mensajero: más allá de las vacunas	27
5. Superar la pandemia pero no olvidarla	35
6. Vacunas basadas en vectores virales vs. vacunas basadas en ARN mensajero	41
7. Impacto de la COVID-19 en personas con enfermedades crónicas	45
8. La tecnología mRNA: una gran oportunidad terapéutica	51
9. Políticas sanitarias frente a la COVID-19	55
10. Conclusiones de la Nota Estratégica	63

Presentación: un nuevo Think Tank

Eduardo Olier
Presidente del Instituto Choiseul España

En 2020, surgió con virulencia una nueva pandemia producida por un virus que, desde China, se extendió con rapidez por todo el mundo. Se trataba, como ya es bien conocido, del agente etiológico SARS-CoV-2, más conocido como enfermedad COVID-19.

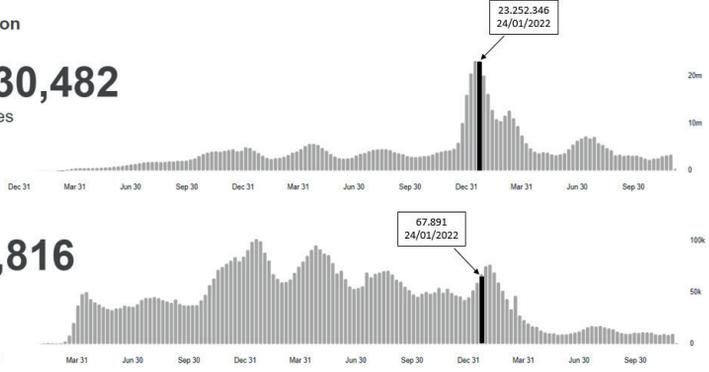
La explosión de casos y su rápida transmisión llevaron a todos los países a tomar medidas de contención para evitar los contagios. En un principio, ante la falta de medios se decidió, de manera general, confinar a la población en sus domicilios mientras se trataba de luchar en los centros asistenciales y en los hospitales contra una enfermedad contra la que, en principio, no parecía haber soluciones rápidas. Se llegó incluso a confinar enfermos en otros lugares, dedicando algunos hoteles a dicha función, mientras que las residencias de ancianos padecían lo más crudo de la enfermedad.

Hay que resaltar que, siendo la incidencia de casos confirmados hasta la fecha muy por encima de los 645 millones de personas a nivel global (Figura 1), los fallecimientos han estado hasta la fecha, de acuerdo con los datos que presenta la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el orden del 1,03 por ciento, con la circunstancia del pico de casos en enero de 2022 que, el 24 de ese mes, estuvieron por encima de 23 millones de casos a nivel mundial, con un índice de fallecimientos reportados de 67.891, una cifra muy pequeña que tiene que ver con los procesos de vacunación seguidos en casi todos los países del globo. Lo que viene a recordar la efectividad de las nuevas vacunas contra esta enfermedad pandémica.

Global Situation

645,630,482

confirmed cases



<https://covid19.who.int/>

Figura 1. Incidencia en casos de COVID-19 respecto de fallecimientos (OMS).

Es relevante indicar que las estrategias seguidas en el desarrollo de vacunas contra la enfermedad fueron diferentes según los distintos países y las diferentes tecnologías desarrolladas por los laboratorios. En un caso se desarrollaron vacunas, digamos, tradicionales, y en otros, se pusieron en marcha nuevos conceptos biotecnológicos que se encontraban en marcha desde hacía ya años. Nos referimos en este último caso a los ensayos de medicamentos basados en ARN mensajero (ARN-m), una nueva técnica que permitió un rápido desarrollo de vacunas de enorme efectividad. De ahí, la relación entre casos detectados y fallecimientos. Tanto es así, que actualmente la sociedad en su conjunto parece haber pasado página de lo sucedido. Siendo, hoy en día, COVID-19, en general, una enfermedad similar a la gripe, si se pudiera hablar así.

En el caso de Europa, la puesta en marcha de un procedimiento coordinado a nivel de la Comisión Europea con los mecanismos de evaluación desarrollados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), demostraron, al menos, dos efectos: (1) el rápido abastecimiento de nuevas vacunas para contener la enfermedad; (2) coordinación a nivel europeo de las políticas sanitarias como nunca se habían llevado a cabo. El uso de mascarillas, los controles aeroportuarios y la exigencia de certificados de vacunación COVID-19 para transitar por Europa, fueron elementos adicionales de esa coordinación global en suelo europeo.

Si la incidencia de vacunación a nivel global ha ido disminuyendo, las vacunas más usuales en Europa (incluido este fenómeno de disminución vacunal) se ha repartido principalmente entre dos empresas biotecnológicas: Pfizer y MODERNA (Figura 2).

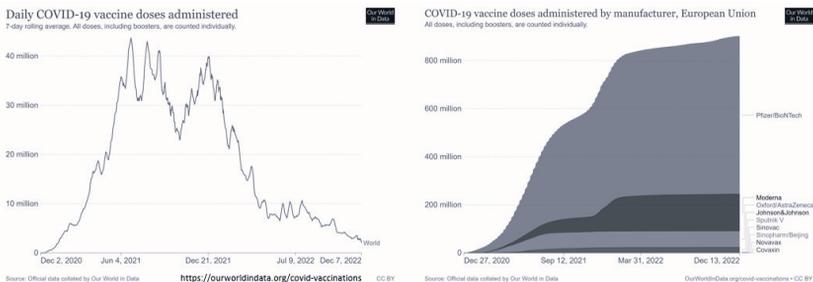


Figura 2. Incidencia de vacunación a nivel global vs. distribución de vacunas en Europa.

Sin embargo, independientemente de lo que se refiere a nuevas vacunas basadas en ARN-m, el hecho relevante ha sido que el mundo se encuentra en la actualidad con la posibilidad de aplicar este tipo de nuevas tecnologías a múltiples aplicaciones más allá de la vacuna contra COVID-19. Un hecho de tanta relevancia y trascendencia que viene a cambiar muchas de las actuales terapias contra múltiples enfermedades. Tal es el caso, por ejemplo, de la utilización de la tecnología basada en el ARN-m en cierto tipo de cánceres, cuyos resultados aparecen ya muy prometedores según ha comunicado recientemente la biotecnológica MODERNA¹.

Con este preámbulo, el Instituto Choiseul España, siempre atento a los avances tecnológicos, y en particular a los avances en terapias médicas, decidió poner la atención en estas nuevas vacunas, más aún, en estos nuevos desarrollos que la biotecnología pone ya a disposición de las políticas sanitarias en un proceso que, si bien, lleva muchos años de desarrollo, representa una realidad incuestionable.

Son muchas las actividades que se llevan a cabo en el sector de la salud desde otro tipo de instituciones, tanto públicas como privadas, sin embargo, en el hacer del Instituto Choiseul se considera que es preciso desarrollar un grupo de pensamiento que abarque la discusión y la comunicación posterior en los entornos más selectivos posible a la hora de poner en marcha una política de influencia que llegue a los grupos de decisión que, al final, son los que pueden determinar el futuro de estas nuevas terapias. Y esto es lo que hemos denominado como Think Tank

1. The Wall Street Journal. *MODERNA's mRNA Cancer Vaccine Shows Promise in Preliminary Study*. 13 de diciembre de 2022. <https://www.wsj.com/articles/modernas-mrna-cancer-vaccine-shows-promise-in-preliminary-study-11670906379>

Choiseul ARN-m, cuyas actividades, como se indica en esta Nota Estratégica comenzaron con una serie de reuniones (a puerta cerrada) que se irán ampliando en los próximos meses.

Esta Nota Estratégica Choiseul, como otras muchas que se han desarrollado en el pasado en sectores considerados estratégicos, tiene el objetivo de poner en perspectiva la importancia de los nuevos desarrollos biotecnológicos alrededor del ARN-m. No se trata por tanto de un análisis en profundidad, pues son quizás, ya hoy, cientos las publicaciones médicas y técnicas sobre estos desarrollos. El objetivo es tener un instrumento que permita nuevas actividades en este importante y crucial entorno biomédico, donde la tecnología cambiará el panorama que se ha conocido hasta ahora.

El **Think Tank Choiseul ARN-m** ha comenzado su andadura como se puede ver en el interior de estas páginas con una serie de reuniones en las que, de manera, multidisciplinar, han participado personas relevantes de diferentes organizaciones e instituciones y, en particular, se ha contado con la importante presencia de MODERNA que, entendemos, está en este momento en la vanguardia mundial de estos desarrollos. Seguiremos en el futuro poniendo en marcha actividades alrededor de este importante Think Tank.

Síntesis de actividades del Think Tank sobre vacunas ARN mensajero

Carmen Gárate, MD¹

Managing Partner, GROSS Consulting & Advisory

En los días 14 y 26 de septiembre de 2022 se llevaron a cabo dos sesiones de trabajo como consecuencia de los análisis que el Instituto Choiseul España venía realizando alrededor de los nuevos medicamentos basados en el ARN mensajero. A tal fin, y para abrir la discusión con reconocidos expertos en este nuevo tipo de avances de la Medicina, se llevaron a cabo dichas sesiones de trabajo en presencia de un grupo multidisciplinar de distintos expertos a fin de que sus opiniones pudieran ofrecer puntos de vista complementarios desde ángulos distintos, incluyendo los aspectos de investigación, los aspectos asistenciales, las necesidades concretas de los pacientes, los problemas económicos, la visión relativa a la política sanitaria, las necesidades de colectivos vulnerables, etc., etc.

Adicionalmente, dado que la empresa biotecnológica MODERNA ha sido una de las que ha proporcionado con sus avances tecnológicos soluciones a la problemática específica de la pandemia de la COVID-19, se invitó a algunos responsables de esta firma para que ampliaran la información que, normalmente, queda reducida a comunicados científicos con frecuencia confidenciales.

Entre los expertos invitados a estas sesiones se encontraban los siguientes: Fernando Carbajo (Jurista, Catedrático de la Universidad de Salamanca); Carina Escobar (presidenta de la Plataforma de Organizaciones de Pacientes - POP); Isabel Galán (MD, responsable del Servicio de Prevención y Salud Laboral en Hospital Universitario Fundación Alcorcón);

1. La Doctora Gárate ha coordinado este Nota Estratégica actuando como Directora Científica del instituto Choiseul para este caso.

Amós José García Rojas (MD, ex-presidente de la Asociación Española de Vacunología y representante de la OMS en España); Angel Gil de Miguel (Catedrático, director del Departamento de Especialidades Médicas y Salud Pública de la URJC); Marisol Gimeno (directora de Market Access & Policy de MODERNA); Luis Enrique Martín Otero (ex director de la red de laboratorios VISAVET); Marta Molina Olivas (MD, subdirectora General de Prevención y Promoción de la Salud de la CAM); Ignacio Para (presidente de la Fundación Bamberg); Beatriz Pascual-Teresa (Catedrática de la Universidad CEU San Pablo, ex Decana de la Facultad de Farmacia); Estanislao Nistal (Profesor Titular, Facultad de Farmacia Universidad CEU San Pablo); Rolando Pajón (PhD, Scientific and Medical Director, LATAM Head, MODERNA); Ana Pastor (MD, ex ministra de Sanidad); Fernando Riaño (director de Sostenibilidad/ESG y Relaciones Institucionales en Grupo Social ONCE); Boi Ruiz (MD, ex consejero de Sanidad de la Generalitat de Catalunya). Por causas sobrevenidas, aunque se han mantenido en contacto con los miembros de este grupo de trabajo (Think Tank) alguna de las personas referidas no pudo asistir a las deliberaciones.

Las reuniones se llevaron a cabo de acuerdo con el mayor sentido de confidencialidad siguiendo el “Modelo Chatham House”, según el cual los aspectos considerados confidenciales durante las sesiones quedaban al margen de su transmisión a terceros.

RESEÑA SOBRE ROLANDO PAJÓN, PhD

Dado que el Dr. Pajón, que vive normalmente en Estados Unidos, se acercó el día 26 de septiembre a impartir una breve conferencia sobre el proceso de investigación que mantiene alrededor de los nuevos medicamentos basados en ARN-m, conviene hacer una breve síntesis de su currículo, sin desmerecer de ninguna manera los currículos profesionales de los otros componentes del Think Tank que son más conocidos, sin embargo, en España.

Respecto de Rolando Pajón, se trata de un ejecutivo internacional que desarrolla su trabajo en el ámbito de la ciencia clínica, con más de 27 años de experiencia en las áreas de vacunas, enfermedades infecciosas e inmunoterapia. Ha sido el creador y líder de grupos globales para la generación de BLAs (Biologic License Applications) que permiten la generación de datos. Tiene extensa experiencia en el ciclo completo, que nace en la investigación, para moverse hacia el desarrollo y llegar a la evaluación clínica de vacunas (SARS-CoV-2, Meningocócica, Neumocócica, HepB, HepC,

HPV, VIH, Dengue, Gripe, CMV, Zika, hMPV, basadas en ARN), Inmuno Oncología (K-RAS, Check-Point, Oncolítica) y productos inmunoterapéuticos (basados en ARN y Proteínas/huMab). El Dr. Pajón es un experto en desarrollar y liderar proyectos estratégicos clave con equipos interfuncionales para la generación de datos, interpretación y comunicación de datos clínicos y de investigación, con amplia presencia mediática en radio TV e Internet. Es un colaborador natural con una amplia red profesional en el espacio de las vacunas (OMS, OPS, Reino Unido, Estados Unidos y América Latina), con más de 70 artículos publicados de alta repercusión científica y 14 solicitudes de patentes. Algunas de las publicaciones del Dr. Rolando Pajón, se pueden encontrar en Google Scholar: https://scholar.google.co.uk/citations?user=MPnG8_4AAAAJ&hl=en.

BREVE INFORMACIÓN SOBRE EL INSTITUTO CHOISEUL ESPAÑA

El Instituto Choiseul para la geoeconomía y la inteligencia económica, es un centro de investigación independiente especializado en el análisis del contexto internacional, incluyendo las diferentes estrategias políticas y económicas que se dan en el marco de la globalización económica. Su casa matriz está en París (Francia).

Se trata de uno de los más relevantes think tanks europeos con enorme proyección internacional, estando asociado con otras prestigiosas instituciones, como son: el Instituto de Asuntos Internacionales de Singapur, el Banco Interamericano de Desarrollo (BID), la Fundación Europea para el Desarrollo Sostenible de las Regiones (FEDRE), el Instituto para el Asia del Este, el Consejo Mexicano de Asuntos Internacionales (COMEXI), el Instituto Tomás Moro y el Centro Tucídides de París.

En el plano intelectual el Instituto Choiseul se inscribe en una línea de pensamiento que concibe las relaciones internacionales desde una posición multicultural donde se imbrican los fenómenos políticos, económicos y sociológicos.

Los valores defendidos por el Instituto Choiseul se enmarcan en la responsabilidad individual, los valores democráticos, la libre empresa y la defensa de los intereses nacionales y europeos, considerando el papel fundamental que ostentan los Estados, las instituciones públicas y las empresas en el contexto de la economía y políticas globales.

El Instituto Choiseul contribuye a dar nuevas luces a las realidades actuales mediante publicaciones, foros de discusión abiertos a todas las

opiniones, publicaciones y actividades públicas o privadas que ofrecen los elementos imprescindibles para entender los fenómenos internacionales actuales.



Sin ser exhaustivos, se dan aquí algunos ejemplos de las actividades del Instituto Choiseul en España y en Francia dentro de algunas problemáticas relacionadas con la salud y la gestión sanitaria.

Son de resaltar igualmente los cursos internacionales que se llevaron a cabo con la participación de prestigiosos conferenciantes, como fue el impartido durante los días 4 a 6 de julio de 2016 en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo en Santander, o las conferencias internacionales llevadas a cabo en julio de 2017 en el Museo Lázaro Galdiano en Madrid, combinando la discusión científica con otras actividades culturales.

APROBACIÓN DE VACUNAS BASADAS EN ARN-M POR LA EMA. CASO MODERNA

La European Medicines Agency (EMA), al igual que en algún otro caso, procedió a la aprobación de la vacuna de MODERNA del COVID-19, según el procedimiento nº EMEA/H/C/005791/0000 el 11 de marzo de 2021². Las conclusiones del informe se demostraron favorables según certifica en siguiente texto:

Basándose en la revisión del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de los datos sobre calidad, seguridad y eficacia, el CHMP considera por consenso que el balance riesgo-bene-

2. European Medicines Agency (EMA). *Assessment Report. COVID-19 MODERNA*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previous-ly-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf

ficie de la vacuna COVID-19 Moderna es favorable de acuerdo con la siguiente indicación: “La vacuna COVID-19 Moderna está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el virus del SARS-CoV-2 en individuos de 18 años o más”.

En su informe de 169 páginas, al igual que en otros casos similares, el CHMP recomienda la concesión de la autorización de comercialización condicional sujeta a una serie de condiciones y obligaciones específicas como suele ser habitual en este tipo de análisis.

Por otro lado, Europa, de acuerdo con la OMS³ (Organización Mundial de la Salud) ha sido la región con más casos acumulados desde el inicio de la pandemia, contando con el 42% de los casos Sin embargo, América, sin tener tanta incidencia (29% del total) acumula un mayor número de fallecimientos (43% del total), lo que indica las diferencias entre América del Norte y América del Sur, Central y Caribe, con las diferencias que existen en las políticas sanitarias en ambos lados del continente (Figura 1). Una circunstancia que hace de la región europea un lugar donde la prevención ante la pandemia y la subsiguiente endemia que produce el virus de la COVID-19 sea un asunto de la mayor relevancia. De aquí que las firmas de biotecnología, como es el caso de MODERNA, presten

WHO Region	New cases in last 7 days (%)	Change in new cases in last 7 days *	Cumulative cases (%)	New deaths in last 7 days (%)	Change in new deaths in last 7 days *	Cumulative deaths (%)
Europe	1 459 654 (54%)	-23%	259 685 070 (42%)	3 525 (41%)	-24%	2 110 275 (32%)
Western Pacific	812 828 (30%)	-5%	92 535 787 (15%)	1 234 (14%)	-8%	275 361 (4%)
Americas	365 303 (14%)	2%	179 627 426 (29%)	3 468 (41%)	-1%	2 853 216 (43%)
South-East Asia	34 905 (1%)	-4%	60 410 703 (10%)	245 (3%)	-13%	798 460 (12%)
Eastern Mediterranean	13 973 (1%)	-9%	23 137 354 (4%)	73 (1%)	9%	348 619 (5%)
Africa	3 961 (<1%)	-41%	9 351 867 (1%)	17 (<1%)	-72%	174 676 (3%)
Global	2 690 624 (100%)	-15%	624 748 971 (100%)	8 562 (100%)	-13%	6 560 620 (100%)

Figura 1. Datos de incidencia de la COVID-19.

3. World Health Organization. *COVID-19 Weekly Epidemiological Update*. 26 de octubre de 2022. file:///C:/Users/eduar/Downloads/20221026_Weekly_Epi_Update_115%20(1).pdf

una atención singular al marco europeo. Siendo, además, un compromiso estratégico de esta sociedad desarrollar particularmente en España toda una arquitectura científica y de producción que se irá ampliando en el futuro, aparte de la alianza que existe actualmente con un laboratorio español ubicado en la Comunidad de Madrid.

Como muestra la Figura 2, a fecha 17-23 de octubre de 2022, Europa es todavía una de las regiones más castigadas por la pandemia, lo que demuestra el interés de compañías como MODERNA de establecer un modelo de producción y de desarrollos científicos que puedan ser extendidos a otras regiones.

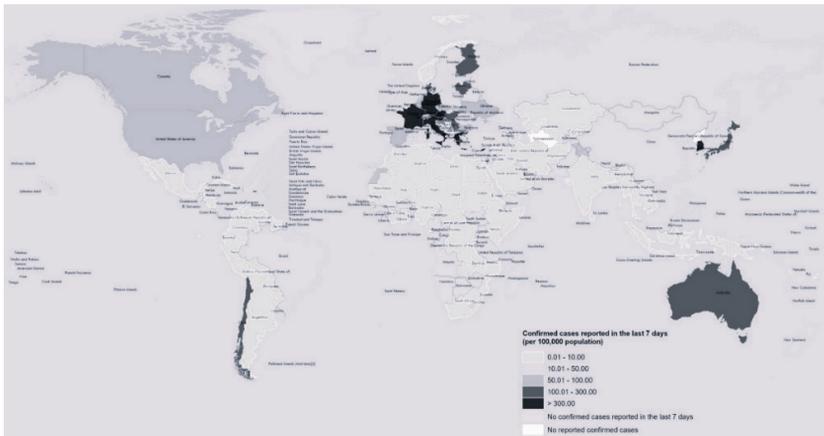


Figura 2. Casos de incidencia por países del COVID-19 (OMS, octubre 2022).

ALGUNAS OBSERVACIONES REALIZADAS DURANTE LAS SESIONES DEL THINK TANK

Uno de los temas más urgentes en el contexto de la pandemia producida por el COVID-19 fue su impacto sobre los colectivos más vulnerables. En este caso, tanto la ONCE, como la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), pusieron de manifiesto la necesidad de atender a estos colectivos que, normalmente, tienen en muchos casos deficiencias de movilidad o causas similares, lo que les hace más dependientes de una atención personalizada. La ONCE, por ejemplo, con 73.000 personas en su organización, puso en marcha, dentro de la libertad de cada miembro de la organización, un procedimiento específico de atención que le llevó a establecer un concepto de “hoteles mecanizados” para atender a

las necesidades generales de la población, aparte de sus propios empleados. En cuanto a la POP, teniendo en cuenta el enorme número de sus afiliados en todo el territorio español, que agrupa a 1.500 asociaciones que suman un colectivo de 915.000 asociados, llevó a cabo una serie de informes sobre el impacto del COVID-19 para lograr, de acuerdo con su propia misión, incidir en las políticas públicas y sociales para que se garanticen los derechos y se cubran las necesidades reales de los pacientes en España. Y, con respecto a la COVID-19, sus informes revelaron que, durante 2021, más del 57% de los pacientes crónicos estaban insatisfechos con la atención sanitaria recibida. A lo que se añadía el hecho de que casi el 43% de dichos pacientes habían manifestado un empeoramiento de su salud desde el inicio de la pandemia.

Basado en su amplia experiencia en la dirección de la política sanitaria, por un lado, y en el asesoramiento, así como en su amplia actividad docente, el Doctor Boi Ruiz puso de manifiesto la imprescindible coordinación de los tres elementos clave en la gestión de los medicamentos y, en particular, de las vacunas: prescriptor, paciente y financiador, que constituye el gran reto cara a nuevas situaciones pandémicas que podrían sobrevenir. Y es aquí donde surge el papel del regulador que es el elemento esencial en la financiación.

Adicionalmente, surge el gran problema de la comunicación a la sociedad. Uno de los defectos del sistema. En el caso de la pandemia del SARS-COVID-2, el programa de vacunación fue forzado por las autoridades sanitarias de manera coordinada, a lo que se unió un programa de financiación igualmente dirigido desde la Unión Europea en el caso de Europa. Sin embargo, posteriormente a la situación más crítica, después de tres ciclos de vacunación, se echa en falta un programa de farmacovigilancia y de información adicional que, informe a la población, por ejemplo, de la duración de la inmunidad de los nuevos medicamentos, o de la necesidad de continuar suministrándolos a los pacientes inmunodeprimidos. Una situación que conduce, por un lado a la ambigüedad, y por otro al cansancio de la población que no acaba de entender los protocolos sanitarios, especialmente en un momento en que la pandemia producida por la COVID-19 se transforma en una posible enfermedad endémica.

Hay que resaltar, sin embargo, el hecho según el cual el ARN mensajero, como se indica en un artículo en el interior de esta Nota Estratégica, una vez transmitido es perfectamente detectable durante las 72-96 horas posteriormente a su inoculación, habiendo desaparecido totalmente alrededor del quinto día. Una nueva tecnología que, al decir del Dr. Rolando Pajón, es una plataforma biotecnológica que, aparte de su aplicación

contra el virus de la COVID-19, tiene muchas otras aplicaciones, siendo, según él, similar a las aplicaciones que se desarrollan para los teléfonos inteligentes actuales. Este es el caso de las nuevas vacunas bivalentes que incorporan (e incorporarán) protección para virus de diferentes tipos, al igual que dichas plataformas permitirán desarrollar tratamientos médicos frente a ciertos tipos de cánceres. Unas soluciones que ya están en algunos casos muy avanzadas. Con la consideración que las nuevas tecnologías y plataformas basadas en ARN mensajero serán capaces de aportar soluciones médicas dirigidas a pacientes específicos, según el antiguo concepto médico según el cual no existen enfermedades sino enfermos.

ARN mensajero: una visión global

Carmen Gárate, MD

Managing Partner, GROSS Consulting & Advisory

La pandemia del COVID 19, que ha sido causada, según la OMS, por una variante del grupo de los Coronavirus (CoVs), pertenece a una gran familia de virus capaz de causar enfermedades de pronóstico leve como el resfriado común, así como severas enfermedades que afectan gravemente al sistema respiratorio en los seres humanos, como el SARS (Síndrome Agudo Respiratorio Severo), que fue detectado en el año 2002, o el MERS-(CoVs): Síndrome Respiratorio de Oriente Medio, un virus detectado en el año 2012. Ambos tienen un índice alto de mortalidad. En el SARS el porcentaje de mortalidad entre toda la población fue de un 10% (aunque en el tramo de edad de mayores de 65 años aumentó hasta el 50%). La tasa de mortalidad del MERS-(CoVs) fue mucho más alta, en este caso llegó al 35%. Tanto en el SARS como en el MERS-(CoVs), se identifica al murciélago como el reservorio natural del coronavirus, y como hospedadores intermediarios en el caso del SARS a la civeta, y el camello en el caso del MERS-(CoVs), siendo ambos virus considerados como enfermedades zoonóticas.

Los primeros casos notificados de COVID-19, nombre de la enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2, se produjeron en China. La OMS fue informada el día 31 de diciembre de 2019 de un brote de neumonía en la ciudad de Wuhan, y a partir de este momento empezó a extenderse la enfermedad hasta convertirse en pandemia. Según la OMS, este comienzo de la expansión del COVID-19 se produjo a través de un animal salvaje, posiblemente un murciélago, transportador del virus, que se hubiera introducido en el Mercado de Wuhan. No se ha establecido aun definitivamente el hospedador intermediario, pero se supone que debe

existir debido a que en la época que comenzó la pandemia los murciélagos estaban en tiempo de hibernación y por estas circunstancias la OMS, también lo ha clasificado como una enfermedad zoonótica. Se supone, aunque no se tienen pruebas, que el hospedador intermediario podría tratarse del pangolín, algún tipo de serpiente o algún tipo de tortuga. El coronavirus pertenece al orden de los *Nidovirales* y a la familia de los *Coronaviridae* que se divide en cuatro géneros: *Alfa*, *Beta*, *Gamma* y *Delta*. Los dos primeros se originan en murciélagos e infectan a mamíferos y los otros dos, *Gamma* y *Delta*, en aves y en algunos genes de porcinos.

Hasta el año 2000 se sabía de seis coronavirus capaces de infectar a seres humanos y a partir de esta pandemia, el SARS-CoV-2 se considera el séptimo coronavirus capaz de infectar al género humano. Este coronavirus —el virus SARS-CoV-2— pertenece al grupo de *betacoronavirus*, dentro del subgénero *Sarbecovirus*, al que también pertenecen los virus SARS y MERS-(CoV)s, todos ellos son causantes de diversas enfermedades respiratorias en los seres humanos. Este virus, el Sars-Cov-2, tiene una capacidad de transmisión muy alta incluso en pacientes asintomáticos, y la inmunidad natural solo se consigue después de varias infecciones. Debido a estas dos características, la infección creció rápidamente a través de todo el mundo y produjo una situación angustiosa en toda la población.

Las enfermedades infectocontagiosas en la especie humana han tenido unas consecuencias terribles, la Peste Bubónica producida por la bacteria *Yersinia Pestis* y transmitida por pequeños roedores a través de picaduras de pulgas, arrasó Europa en el siglo XIV (1347-1351) y es considerada como posiblemente la pandemia más dañina de todos los tiempos, que acabó con la vida, entre 25 y 40 millones de personas, en Europa, reduciendo su población entre el 30% y el 60%. La gripe, mal llamada “española” que, entre los años 1918-1920, causó una gran mortalidad (más de 40 millones de fallecimientos), se fue extendiendo por todo el mundo, según un estudio de la UNESCO. Las pandemias por gripe no son muy frecuentes, pero si son recurrentes y, en el siglo XX, se produjeron tres: además de la gripe de 1918, tuvo lugar otra pandemia de gripe en el año 1957 con más de 2 millones de muertes, y la pandemia de 1968, también de gripe, con un número de muertos cercano al millón. Actualmente la vacunación constituye uno de los pilares de la Salud Pública frente a enfermedades epidémicas. Las vacunas son los fármacos de elección, ya que han demostrado de manera preventiva, a lo largo de su historia, de ser capaces de controlar e incluso de erradicar algunas enfermedades como la viruela, y de reducir al mínimo otras como la poliomielitis o el sarampión.

Las vacunas convencionales, basadas en el uso directo de los agentes patógenos (virus y bacterias), se han utilizado de dos maneras diferentes, por un lado con agentes patógenos atenuados, reduciendo la virulencia del agente pero manteniéndolo con vida, o inactivados, es decir sin vida. Para esto se usa el calor, la radiación o ciertos productos químicos, y siguen siendo de un grandísimo valor, ya que estas vacunas ofrecen protección duradera, aunque algunas de ellas, las de menor carga viral, necesiten varias dosis, sobre todo las vacunas de patógenos inactivados. Las vacunas salvan en todo el mundo entre 2 y 3 millones de vidas anualmente, de las que aproximadamente 2 millones y medio son niños menores de cinco años. La mortalidad infantil bajó en el año 2012 el 47% con relación al año 1990 gracias a las vacunas, cubriendo unas 30 enfermedades que han podido ser erradicadas.

La investigación y la innovación alrededor de las capacidades en lo relativo a las vacunas, con el desarrollo de la biotecnología, que tiene una gran importancia en este campo, la bioinformática, cuyo desarrollo ha sido también enorme, junto con la genómica, han hecho posible incrementar la velocidad en la consecución de las secuencias completas de los virus y bacterias, que son básicas para hacer frente a los bacilos capaces de propagar enfermedades infecciosas. Actualmente hay más de 150 genomas de microorganismos patógenos secuenciados, con los que se puede trabajar con mucha mayor rapidez para conseguir con mayor celeridad las vacunas adecuadas, como ha ocurrido con las vacunas de ARN-m (ARN mensajero) con la pandemia del COVID-19.

Otras maneras de preparar vacunas son las siguientes:

- Vacuna de vector viral. En este tipo de vacuna, el material genético del virus se coloca en una versión modificada de un virus diferente (virus vector). Cuando este virus modificado entra en las células, entrega el material genético del virus. En el caso del SARS-CoV-2 la información genética se transmite a las células del cuerpo para producir la proteína de la espícula. El virus modificado es inofensivo, y su función es la transmisión de la información genética para producir la proteína específica del virus Sars-CoV-2. Después de la vacunación con la vacuna de vectores virales, los glóbulos blancos producen anticuerpos que se dirigen a la proteína. En el caso de la vacuna Janssen el virus vector es un Adenovirus, un virus que produce el catarro común, y para evitarlo, se modifica eliminando en el laboratorio su material genético e impidiendo su multiplicación en las células.

- Vacunas de subunidades proteicas. Sólo incluyen las partes del virus o de la bacteria que estimulen mejor el sistema inmunitario. Para ello se utilizan fragmentos específicos de los virus o de las bacterias, que después se reproducen artificialmente. Dichos fragmentos llamadas subunidades antigénicas, suelen ser proteínas o hidratos de carbono, y tienen que ser reconocidos por el sistema inmunitario. La mayor parte de este tipo de vacunas están en el calendario infantil de vacunación protegiendo de enfermedades como difteria, tosferina, tétanos, meningitis meningocócica, etc. En el caso de utilizarse contra la COVID-19 contienen proteínas de la espícula inofensivas. Cuando el sistema inmune reconoce estas proteínas, crea anticuerpos y glóbulos blancos de defensa.
- Vacunas de ARN-m, también llamadas vacunas de ácido nucleicos. Se usa material genético. El ARN-m se modifica genéticamente para que las células reconozcan como dañinas a las proteínas de las espículas de la cubierta del virus del COVID-19. Este ARN-m es un tipo de ARN de cadena única que participa en la síntesis proteica. Se genera a partir del ADN pero no entra nunca en el núcleo sino en el citoplasma. En el proceso de transcripción las moléculas de ADN y ARN-m proporcionan las instrucciones para fabricar las proteínas específicas que, en este caso, es la proteína *Spike* o S, una glicoproteína que se encuentra en la cubierta del SARS-CoV-2, y se piensa que dicha proteína podría ser una gran diana antigénica. El código del ADN se transduce en ARN-m y se usa como plantilla para fabricar las proteínas específicas.

Como ejemplo, una vez inoculada la vacuna de MODERNA (que pertenece a este tipo de vacunas ARN-m) sobre células del cuerpo humano (con preferencia de las musculares), estas comienzan a producir las proteínas específicas —espículas— y a ubicarlas en la superficie celular. Así se producen los anticuerpos. De hecho, a las seis horas aparece la proteína S (se puede detectar entre 72 y 96 horas). Una vez producida la formación de la proteína de las espículas del virus, el ARN-m se descompone y desaparece. MODERNA codificó la proteína de la espícula de longitud completa, y después la encapsuló en nanopartículas lipídicas. El ARN-m puede ser encapsulado en nanopartículas lipídicas como terapia o como vacuna. La plataforma basada en ARN-m es segura en humanos, pues se ha demostrado en la experiencia de las vacunas contra el cáncer, en las que (si bien, aún no estaba reconocido por encontrarse en la fase III de un ensayo clínico) se había comprobado su inocuidad. MODERNA

comenzó las pruebas clínicas de su vacuna basada en el RNA-m a los 63 días después de la identificación de la secuencia genética del virus SARS-CoV-2. El ARN-m es capaz de hacer distribución de otro tipo de fármacos, como por ejemplo enzimas y, actualmente, en MODERNA, son capaces de conseguir vacunas válidas para su aplicación en solo dos meses, aunque hayan sufrido mutaciones diversas.

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de Vacunas ofrece a la OMS orientación sobre la seguridad de las vacunas. Una de las ventajas de las vacunas del ARN-m es su perfil de seguridad muy alto debido a que no se integra en el genoma celular (no es una molécula infecciosa) y su degradación es muy rápida por la actuación de las *ARNsas* citoplasmáticas.

Siguiendo con MODERNA, esta empresa biotecnológica comenzó las pruebas clínicas de su vacuna basada en el ARN-m 63 días después de la identificación de la secuencia genética del virus, recibándose las primeras vacunas de ARN-m 1273. El día 30 de abril de 2021, la OMS incluyó la vacuna de MODERNA en la lista de uso en emergencias. El subcomité de la COVID-19 del Comité Consultivo de Seguridad Vacunal llegó a la conclusión en octubre de 2021, de que las vacunas ARN-m contra la COVID-19 tienen claros beneficios en todas las franjas de edad, reduciendo en gran manera las hospitalizaciones y los fallecimientos. Una de las ventajas en el desarrollo de estas vacunas es la rapidez de su consecución comparados con las vacunas tradicionales. En el caso de la pandemia del COVID-19 del tipo ARN-m, hablamos de meses que, si al principio de la pandemia eran de aproximadamente 9 meses, ahora se consiguen en 60 días, y en las vacunas tradicionales puede ser entre 10 y 15 años. El factor tiempo es por tanto muy importante para luchar contra la propagación del agente patógeno.

A partir de la pandemia, este tipo de vacuna basada en el ARN-m, produjo unas expectativas muy grandes, no solo por su enorme efectividad, que llega al 95%, sino también por la facilidad de hacer frente a las mutaciones del virus. La combinación de vacunas mejora además la producción de anticuerpos y aumenta la inmunidad celular. Así aparecieron las vacunas heterólogas, combinando las plataformas de las vacunas disponibles y las posibilidades que se abrían nuevamente en relación con la oncología.

En una de las reuniones del **Think Tank sobre vacunas RNA-m**, el Dr. Rolando Pajón indicó que MODERNA trabaja en la producción de vacunas que ofrezcan protección anual con una sola dosis con todas las variantes del virus SARS-Cov-2 que existan y las que puedan aparecer.

La primera vacuna bivalente se hizo con la variante Omicron junto con la vacuna Moderna1273. La respuesta inmune fue superior y aumentó la durabilidad con la vacuna bivalente. Ahora está en desarrollo otra vacuna, en este caso polivalente, con la cepa del virus de la gripe, de la Covid y del virus sincitial respiratorio. En realidad, este tipo de desarrollos se fundamenta en la “fabricación” de una plataforma biotecnológica cuya primera acción es codificar la proteína del virus en cuestión, para protegerla mediante su encapsulado con nanopartículas lipídicas a fin de proteger su estabilidad. Dicha plataforma modifica su secuencia al producir el ARN-m. Un sistema, si se puede hablar así, similar a las aplicaciones (APPS) que se incorporan en los actuales teléfonos inteligentes. El tiempo de producción de estas vacunas basadas en ARN-m tienen mucho que ver con el diseño de esta plataforma.

Desde mediados del siglo pasado, el ARN-m estaba siendo estudiado como un material que pudiera ser válido para luchar contra el cáncer. Con la tecnología del ARN-m se elaboran mejores vacunas, y se podrán hacer vacunas personalizadas contra el cáncer y otras enfermedades. Uno de los objetivos, se dirige al manejo de ciertas enfermedades raras, y también al de las llamadas enfermedades ultra raras. Las vacunas dedicadas al tratamiento del cáncer van dirigidas a aumentar las defensas del sistema inmunitario. Actualmente, se lleva a cabo un ensayo clínico donde se proponen vacunas personalizadas en las que, en primer lugar, se realiza una biopsia para secuenciarla después, y las proteínas que han mutado son las que forman las vacunas. Estas mutaciones se introducen en el ARN-m.

MODERNA observa “resultados esperanzadores en su vacuna contra el cáncer”. El uso de la vacuna de MODERNA como adyuvante del medicamento *Keytruda*, reduce en un 44% el riesgo de recaída o fallecimiento si se compara con el uso exclusivo del tratamiento actual, ayudando a evitar la reaparición del melanoma, un tumor epitelial debido al crecimiento descontrolado de los melanocitos que se propaga con rapidez a otros lugares del cuerpo, y por tanto es más peligroso que otros tumores de piel.

En este ensayo clínico, “Keynote-942” fase II, se valora si la combinación ARN-m4157 con pembrolizumab es superior al pembrolizumab en monoterapia. *Keytruda* (pembrolizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción entre PD-1 y PD-L1 y PD-L2, aumentando la capacidad del sistema inmunitario contra las células tumorales y activando de esta manera los linfocitos T. El otro agente es la vacuna de MODERNA ARN-m4157/V940 que utiliza la tecnología de

ARN-m, usada en las vacunas de la COVID-19. En este caso la vacuna aquí utilizada estimula al sistema inmunitario basándose en las células que han mutado en el tumor del paciente.

Los resultados de este estudio son la primera demostración de un tratamiento oncológico que utiliza la tecnología ARN-m de la vacuna de la COVID-19. Los resultados son muy alentadores en el tratamiento del cáncer, según se comenta en las informaciones al respecto. El ARN-m ha sido transformador en la COVID-19, y ahora se ha demostrado el potencial del ARN-m en el resultado del ensayo clínico aleatorizado del melanoma.

“Los resultados de hoy son muy alentadores para el campo del tratamiento del cáncer. El ARN-m ha sido clave en el tratamiento de la COVID-19 y, ahora, por primera vez, hemos demostrado el potencial del ARN-m para influir en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado en melanoma”. Son declaraciones de Stéphane Bancel, CEO de MODERNA. A lo que añadió: “Comenzaremos estudios adicionales en relación con el melanoma y otras formas de cáncer con el objetivo de ofrecer a los pacientes tratamientos verdaderamente individualizados. Esperamos publicar el conjunto completo de datos y compartir los resultados en un próximo congreso médico de oncología, así como con las autoridades sanitarias”. A estas declaraciones se sumó el Dr. Dean Y. Li, presidente de Merck Research Laboratories, añadiendo que: “Estos resultados positivos representan un hito importante en nuestra colaboración con MODERNA. Durante los últimos seis años, nuestros equipos han colaborado estrechamente combinando nuestros respectivos conocimientos en ARN-m e inmuno-oncología con el objetivo de mejorar los resultados de los pacientes con cáncer. Estamos deseando hacer avanzar este programa hacia la siguiente fase de desarrollo”.

Como ejemplo quizás extremo, otras de las aplicaciones de gran porvenir utilizando las plataformas RNA-m, tienen que ver con las enfermedades raras. Un caso sería el síndrome de CN-1 (síndrome Crigler-Najjar tipo 1). Una enfermedad hereditaria, *ultra rara*, en la que también MODERNA piensa otorgar su licencia al ILCM (Institute for Life Changing Medicines) para el desarrollo del mRNA-3351 que constituye una terapia potencial para esta rara enfermedad que viene causada por la mutación de un gen que no permite la eliminación de la bilirrubina.

Finalmente, otro ejemplo del potencial tan extraordinario de esta nueva plataforma biotecnológica tiene que ver con el tratamiento de la fibrosis quística. Una conocida enfermedad, hereditaria y degenerativa, que afecta principalmente a los pulmones y al aparato digestivo. La alianza de la farmacéutica Vertex con MODERNA en el desarrollo de una

solución basada en ARN-m son actualmente muy prometedoras, ya que los enfermos que sufren esta dolencia pueden abstenerse de la constante necesidad de los fármacos actuales a intervenciones semanales mediante la aplicación de lípidos nanopartículas en combinación con el apropiado ARN-m. Otro ejemplo del potencial de este tipo de plataforma.

Con este panorama, las plataformas basadas en ARN-m demuestran ser una solución altamente prometedora en muchas enfermedades, no sólo en el desarrollo de vacunas contra la COVID-19, sino en un enorme campo terapéutico en el que otros laboratorios y otros medicamentos podrán aumentar su eficacia de una manera personalizada a múltiples enfermedades. Es futuro del ARN-m es desde luego, como puede verse, altamente prometedor.

ARN mensajero: más allá de las vacunas

Rolando Pajón

Scientific & Medical Director, LATAM Head, MODERNA

Lo que sigue ofrece algunas informaciones técnicas sobre la situación real de las vacunas ARN mensajero (ARN-m) y su eficacia contra la COVID-19, así como otras consideraciones¹.

ALGUNOS DATOS SOBRE SPIKEVAX (MODERNA. VACUNA COVID-19, ARN-M 1273)

Los ensayos en curso (datos a 26 de septiembre de 2022) evalúan la vacunación heteróloga en serie primaria y el refuerzo heterólogo con las vacunas COVID-19 autorizadas. Tanto los regímenes primarios heterólogos como el refuerzo con vacunas de ARN-m se ha observado que inducen una mayor inmunogenicidad frente a regímenes homólogos. El dolor en el lugar de la inyección, la fatiga, la cefalea y la mialgia fueron los acontecimientos adversos más comunes tras el refuerzo heterólogo^{1,2}. En el ensayo Com-COV-2, las reacciones fueron más frecuentes tras la vacunación de serie primaria heteróloga con ARN-m 1273 en comparación con los regímenes homólogos BNT162b2 o ChAdOx1 n-CoV193. Estos ensayos se pueden obtener en *The Lancet*².

-
1. Lo que sigue es un resumen muy limitado de varios estudios extensos llevados a cabo por el Dr. Pajón en MODERNA. Los especialistas interesados pueden ponerse en contacto con esta sociedad para obtener una información más completa.
 2. Ver: A.P.S. Munro *et al.* *Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomized, controlled, phase 2 trial.* [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02717-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02717-3/fulltext).

Un estudio de control de casos negativos de adultos en Inglaterra desde septiembre de diciembre de 2021 evaluó la eficacia de las vacunas de refuerzo, resultando (la eficacia de la vacuna con ARN-m 1273 fue consistente en todos los grupos de edad (18 a 49 años y mayores de 50 años):

- Más del 95% de eficacia de la vacuna, observada en los 14-34 días tras un refuerzo del ARN-m heterólogo 1273.
- Entre el 87% y el 95% de eficacia relativa de la vacuna, en comparación con la segunda dosis, se observó en los 14-34 días después del refuerzo heterólogo del ARN-m 1273.

En un análisis separado de la eficacia de la vacuna contra la variante Omicron en Inglaterra se obtuvieron los siguientes datos:

- Se observó una eficacia de la vacuna entre el 60% y el 75% entre 2 y 4 semanas después de una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas de ARN-m y se redujo entre el 25% y el 40% a las 15 semanas de la dosis de refuerzo.
- Se observó, sin embargo, una eficacia de la vacuna entre el 90% y el 95% contra la hospitalización hasta 9 semanas después del refuerzo del ARN-m heterólogo 1273.

En el caso de Singapur, la dosis de refuerzo demostró la reducción del riesgo con un 73% menos de incidencias y un 95% menos de impactos severos del COVID-19, de acuerdo con el análisis realizado en más de 700.000 pacientes y más de 13.000 pacientes con PCR positiva e incidencias de COVID-19 severo. Con la circunstancia de que el ratio de incidencia de infección severa de los adultos entre 70 y 79 años respecto de los individuos entre 60 y 69 años fue tres veces mayor, llegándose a nueve veces en los mayores de 80 años.

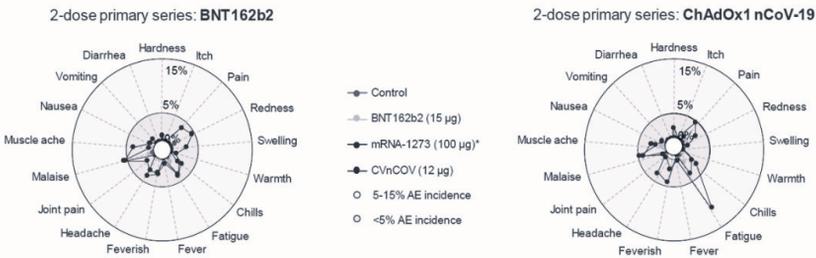
En los estudios llevados a cabo en el Reino Unido respecto de la seguridad e inmunogenicidad de los refuerzos vacunales con ARN-m dieron como resultado:

- De los 2878 participantes que recibieron previamente una serie de dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 o BNT162b2, que recibieron posteriormente una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19, tuvieron como efectos secundarios fatiga y dolor de cabeza, con dolor local como reacción más frecuente, independientemente de

la vacuna de refuerzo recibida. La reactividad fue mayor en las personas de 30 a 69 años frente a los mayores de 70 años.

- La inmunidad se reforzó 4 semanas después de todas las combinaciones de refuerzo evaluadas, según las mediciones de la IgG anti-pico y los ensayos de neutralización. Las vacunas de ARN-m mostraron una mayor inmunogenicidad y respuestas celulares frente a otros refuerzos probados.

La fatiga y el dolor fueron las reacciones sistémicas y locales más comunes observadas tras las dosis de refuerzo en adultos de más de 30 años. La siguiente figura muestra los resultados; observándose un aumento de los EA sistémicos y locales en los participantes que recibieron vacunas de ARN-m frente a otras vacunas de refuerzo. En todas las vacunas de refuerzo probadas, la reactogenicidad fue mayor en las personas de 30 a 69 años frente a los mayores de 70 años.



Las limitaciones de estos estudios pueden, sin embargo, sintetizarse de la siguiente manera:

- Debido al diseño de los grupos, no se pudieron aleatorizar todas las vacunas de refuerzo juntas, lo que limitó la capacidad de comparar las vacunas entre los grupos.
- El estudio no probó un refuerzo de 50 µg de ARN-m 1273; la dosis de 100 µg de ARN-m 1273 se comparó con media dosis (15 µg) de BNT162b2.
- Sólo se estudió el refuerzo tras las series primarias de ChAdOx1 nCoV 19 y BNT162b2 de 2 dosis; ARN-m 1273 y otros regímenes de series primarias de vacunación no fueron evaluados.
- La generalización a poblaciones más jóvenes fue limitada, ya que sólo se reclutaron participantes de más de 30 años.

- Cabe destacar que se observó que la reactogenicidad era generalmente inversamente proporcional a la edad en todo el rango de edad de los participantes en el ensayo.
- La población del estudio era predominantemente blanca, lo que limita la generalización a la población mundial.
- El intervalo entre la serie primaria y la dosis de refuerzo utilizada en el estudio no fue coherente con los programas de refuerzo de ARN-m autorizados y aprobados (unas 12 semanas, aproximadamente, en lugar de más de 6 meses para los refuerzos autorizados a partir de diciembre de 2021).

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE POBLACIONES ESPECIALES PARA SPIKEVAX (VACUNA MODERNA COVID-19, ARN-M 1273)

Hay que resaltar que existen poblaciones especiales de pacientes con mayor riesgo de contraer COVID-19 debido a que dichas poblaciones sufren un estado de permanente inmunosupresión, incluyendo, por ejemplo: personas embarazadas, pacientes con cáncer, pacientes de VIH, personas con problemas autoinmunes, o personas que han sufrido trasplantes. Se está investigando, por ejemplo, en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas y en enfermos renales, observándose en un metaanálisis de la seropositividad tras la vacunación con dos dosis de ARN-m, una tasa de seroconversión positiva un 48% menor en los pacientes inmunodeprimidos (N=3207) frente a los controles sanos (N=1726; $P < 0,01$).

En el caso de embarazadas y personas lactantes, las respuestas de los anticuerpos y de las células T CD4/CD81 estuvieron presentes tras la vacunación con ARN-m. Se detectaron además anticuerpos provocados por la vacuna en la sangre del cordón umbilical de los bebés y en la leche materna. También se han observado células T dirigidas a la proteína de espiga del SARS-CoV-2 en leche materna de mujeres lactantes vacunadas. Asimismo, las vacunas de ARN-m fueron generalmente bien toleradas entre las personas embarazadas y lactantes. Un estudio retrospectivo encontró probabilidades similares de vacunación reciente con COVID-19 entre las mujeres que experimentaron un aborto espontáneo y aquellas con embarazos en curso. Hay que resaltar de los resultados adversos del embarazo neonatal en las embarazadas vacunadas que fueron, sin embargo, similares a las incidencias registradas en mujeres embarazadas antes de la pandemia de COVID-19.

Respecto de las probabilidades de aborto, un estudio retrospectivo analizó las probabilidades de tal suceso al recibir la vacuna COVID-19 en los 28 días anteriores al aborto espontáneo frente a recibir la vacuna COVID-19 en los 28 días anteriores a las fechas índice de los embarazos en curso. Los resultados se muestran en la figura siguiente, que demuestra unas probabilidades en ambos casos (N indica la muestra de pacientes).

N=264,104 pregnancy periods; December 2020 to June 2021	
Receipt of COVID-19 vaccine within 28 days prior to a spontaneous abortion	Adjusted odds ratio (95% CI)
Full population	1.02 (0.96-1.08)
Vaccinated with mRNA-1273	1.03 (0.94-1.11)

En el caso de pacientes con cáncer, dos dosis de vacunación con ARN-m produjeron altas tasas de seroconversión en la mayoría de los pacientes con cáncer, observándose que una tercera dosis de vacuna con ARN-m aumenta los niveles de anticuerpos. La respuesta de los anticuerpos a la vacunación se ve, sin embargo, afectada por el número de dosis de vacuna recibidas, el tipo de cáncer, el tipo de tratamiento y el estadio de la enfermedad. Se evaluó asimismo la seguridad del ARNm-1273 en pacientes que recibían quimioterapia, inmunoterapia o quimio-inmunoterapia para tumores sólidos (N=791). Hay que resaltar que se produjeron acontecimientos adversos graves (de grado 3 o peor) en menos del 2% de los pacientes, no observándose muertes relacionadas con la vacuna.

En pacientes con trasplantes sólidos, se puede indicar lo siguiente respecto de la incidencia después de la vacunación contra COVID-19:

- Reducción del 80% en la incidencia sintomática de COVID-19 en los pacientes vacunados frente a los no vacunados.
- 65% de los receptores de trasplantes de órganos sólidos desarrollaron una respuesta humoral o celular después de ser administrados con una dosis de ARN-m 1273.
- El 90% de los receptores de corazón e hígado desarrollaron una respuesta humoral o celular, siendo los efectos secundarios locales y sistémicos fueron en su mayoría leves o moderados.
- Se ha observado una mayor inmunogenicidad en los receptores de trasplantes que habían recibido una tercera dosis de vacuna de ARN-m, en comparación con que recibieron dos dosis.

Entre las personas que viven con el VIH y que recibieron la vacuna de ARN-m, se observó una menor respuesta de anticuerpos en aquellos que tenían un menor recuentos de células CD4+ o carga viral no suprimida (>200 copias/mL). Por otro lado, las personas que viven con el VIH con cargas virales indetectables debido a tratamiento antirretroviral exitoso pueden ser capaces de desarrollar respuestas inmunitarias casi normales a las vacunas contra COVID-19.

Para enfermos con dolencias autoinmunes tratados con tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT) se ha comprobado que las vacunas ARN-m no afectan a la inmunogenicidad de dichos tratamientos. Sin embargo, los pacientes tratados con una terapia anti-CD20 pueden generar respuestas celulares robustas a las vacunas COVID-19 basadas en ARN-m³.

En pacientes con diálisis, las tasas de incidencia de COVID-19 y de hospitalizaciones relacionadas con el virus fueron numéricamente más altas en los pacientes con diálisis no vacunados que en los pacientes totalmente vacunados. Dichas tasas fueron más altas tanto antes (entre el 1 de febrero de 2021 y el 26 de junio de 2021) como durante (del 27 de junio de 2021 al 27 de agosto de 2021) durante el aumento de la variante Delta. Resultándose que las vacunas de ARN-m proporcionan más protección contra COVID-19 en pacientes en diálisis. Como datos se observó que la seroconversión falló en el 33%, 2% y 4% de los pacientes vacunados con Ad26.Cov2.S, mRNA-1273 y BNT162b2, respectivamente. Un segundo estudio encontró que la falta de serorespuesta fue del 63%, 4% y 13% para AD26.Cov2.S, mRNA-1273 y BNT162b2, respectivamente. Adicionalmente, las vacunas de ARN-m difieren en eficacia en los pacientes en diálisis. Los pacientes en diálisis vacunados con ARN-m 1273 tenían títulos de anticuerpos anti-S, 2,98 veces más altos ($P < 0,0003$) que en los pacientes vacunados con BNT162b2.

Cuando se consideran los efectos de la variante Omicron, hay que resaltar que:

- Las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 atenúan potencialmente la gravedad de la enfermedad en mujeres embarazadas a través de las respuestas específicas a los picos de Omicron. En este caso, se compararon las respuestas de anticuerpos inducidas por la vacuna

3. N. Madelon *et al.* *Patients treated with anti-CD20 therapy can mount robust T cell responses to mRNA-based COVID-19 vaccine.* <https://doi.org/10.1101/2021.07.21.21260928>.

en mujeres embarazadas que recibieron el régimen completo de dos dosis de dosis de BNT162b2 o mRNA-1273. Las muestras se obtuvieron 2-4 semanas después de la segunda dosis. Se observó, sin embargo, una pérdida significativa de los títulos de anticuerpos específicos de Omicron RBD y de la unión al receptor Fc, conservándose la unión de anticuerpos específicos de Omicron.

- En las personas de edad avanzada se observó una protección inadecuada contra las infecciones de ruptura de Omicron a pesar de refuerzo de ARN-m. En comparación con los trabajadores sanitarios, se observaron títulos de anticuerpos neutralizantes significativamente más bajos contra Omicron en personas mayores que vivían en una comunidad residencial entre 1 y 2 meses después del refuerzo; no todos los participantes mayores tenían anticuerpos neutralizantes contra la variante de Omicron.
- Personas viviendo bajo esclerosis múltiple, las respuestas de las células T específicas de S son menores contra Omicron. Las células T CD8+ específicas de estaban presentes en el 60% (vacuna de S), el 50% (S Delta) y el 45% (S Omicron) de los pacientes antes del refuerzo. Tras la dosis de refuerzo, la fracción de respondedores aumentó hasta el 70%-75%, pero la diferencia no fue significativa. La frecuencia de pacientes con respuestas detectables de células T CD4 fue del 45%-50% antes de la tercera dosis, La frecuencia de pacientes con respuestas detectables de células T CD4 fue del 45% antes de la tercera dosis, y aumentó al 70%-75% para la vacuna S y el S Delta, pero se mantuvo en el 55% para el S Omicron después del refuerzo.
- En pacientes trasplantados, el refuerzo de ARN-m mejoró la respuesta de los anticuerpos contra todas las variantes, excepto en la variante Omicron en SOTRs La mayoría de los SOTR (Sore Throat Medicine) no respondieron adecuadamente a la serie inicial de vacunas. Aunque los títulos de anticuerpos aumentaron contra las diferentes proteínas del COV-2 del SRAS y a la actividad neutralizadora de los sueros policlonales, la exposición a Omicron reveló disminuciones significativas en la mediana de los títulos de anticuerpos anti RBD y títulos de anticuerpos anti S1.

Superar la pandemia, pero no olvidarla¹

Boi Ruiz García, MD

Profesor de la UIC, presidente de Know How Advisers

Más que preguntas sobre la gestión directa o indirecta de los servicios sanitarios, con un debate de poco sustento sobre los resultados de un modelo u otro y su por qué, a muchos ciudadanos, profesionales y gestores les surge una inquietud, tras la experiencia vivida.

Esa inquietud es la capacidad de nuestros servicios de Atención Primaria y de Atención Hospitalaria para dar respuesta a los afectados de volver a repetirse una pandemia a consecuencia de la COVID-19 o una de sus variantes. Esa capacidad debe entenderse en poder atender a todos ellos con los mejores resultados posibles, tanto en la esfera clínica como en la afectiva, sin desatender a aquellos aquejados de otras enfermedades.

Ese resurgir de la pandemia sería consecuencia de que las medidas de prevención primaria, fundamentalmente las de vacunación, que condujeron a una drástica reducción de los contagios ya no son efectivas ante variantes que pudieran aparecer y que se sigue sin disponer de un tratamiento eficaz. También por no haber alcanzado la necesaria inmunidad de grupo.

Volveríamos pues a esa afectación simultánea de una población, de crecimiento exponencial y superior a lo esperable, que se da en una epidemia/pandemia y que conlleva la saturación de los servicios sanitarios disponibles y sobrepasa su organización convencional y la del propio sistema sanitario en su conjunto. Y más, si se acompaña de una alta mortalidad.

1. Originalmente publicado en el *New Medical Economics*.

Con lo consabido y lo aprendido, las actuaciones deben establecerse en dos ámbitos. En primer lugar, y simultáneamente, en el de la contención de la progresión de la enfermedad y en el de la atención de sus afectados y, en segundo lugar, en la atención del resto de las enfermedades y de su prevención y cuidado. Especialmente las enfermedades crónicas.

A partir de la experiencia vivida, debidamente informada y registrada, así como de la evaluación de las medidas tomadas, deben establecerse los oportunos planes de contingencia y la financiación requerida.

Habrà que añadir de nuevo medidas de prevención, lo más eficaces posibles aún en comparación con las anteriormente tomadas, destinadas a evitar que más personas enfermen y, por tanto, a reducir la presión de demanda de atención sanitaria por COVID-19. Deteniendo los contagios se persigue también acortar la duración de la pandemia y de sus consecuencias sociales y económicas.

Las medidas físicas e higiénicas de prevención primaria, de haber desaparecido en su totalidad, deberán reactivarse. Esta prevención primaria individual se basa en mecanismos de protección personal como la mascarilla, de higiene como la limpieza de manos y de mantenimiento de una distancia preventiva entre personas que una enfermedad respiratoria de transmisión aérea requiere.

La prevención primaria requiere en una primera instancia también de un abordaje poblacional colectivo para minimizar los contagios. Ese abordaje poblacional pasa por medidas generales o locales, como el confinamiento de la población, las restricciones horarias en la movilidad o la limitación de actividades y su aforo. La adecuación de los tiempos, así como los ámbitos poblacionales deben ser la base para acotar su duración.

La medida fundamental de prevención primaria que es la vacunación requerirá de nuevas investigaciones que mejoren su eficacia y alcanzar nuevamente un muy alto porcentaje de población vacunada en aras de alcanzar la inmunidad de grupo.

Se deberán tomar las llamadas medidas de prevención secundaria, cuya finalidad es diagnosticar precozmente la enfermedad. Mediante la realización masiva de pruebas diagnósticas fiables se podrá establecer el grado de afectación poblacional, su contención o su progreso. Ello servirá también para determinar la duración y evaluar todas las medidas de prevención primaria destinadas a evitar los contagios. Esa valoración condicionará el mantenimiento o reducción de las medidas iniciales de reducción de la movilidad fuera del domicilio, el barrio, la ciudad, la región o el país.

Los servicios asistenciales necesarios y su dotación son un requisito del que ya hemos extraído la adecuada experiencia.

Los planes de actuación deben contemplar la capacidad asistencial requerida para dar respuesta a ese crecimiento exponencial añadido de la demanda, mediante la planificación de los servicios asistenciales requeridos por las necesidades de la población de cada Área Básica de Salud. Estos servicios deben dar respuesta de atención inmediata, ingreso y posterior seguimiento, así como de diagnóstico precoz y la revacunación, sin desatender a la asistencia a otras patologías ni a su diagnóstico precoz.

Es importante tener presente que la capacidad de los servicios asistenciales de la red sanitaria de responsabilidad pública ya tiene un nivel de respuesta inferior a la demanda ordinaria. Ello se manifiesta en las listas de espera o en los colapsos estacionales que las epidemias de gripe llegan a ocasionar.

Establecidos y revisados por parte de los Servicios de Salud de las CCAA (Comunidades Autónomas) la respuesta a dar en la Atención Primaria y en la Atención Hospitalaria al conjunto de la demanda, se impondrá nuevamente la necesidad de dotar de mayor capacidad asistencial y de resolución a esos servicios de Atención Primaria y hospitalaria de responsabilidad pública. Esta vez estas medidas podrán gozar de mayor predictibilidad atendiendo a la información acumulada durante la primera pandemia. Todo ello con la autonomía de gestión requerida en el ámbito de su gestión en la primera línea.

La sobresaturación de los servicios sanitarios por el alto volumen de pacientes con una infección respiratoria a atender de pronóstico grave e incierto requiere de respuesta prioritaria tanto inmediata como de seguimiento. Esa asistencia prioritaria debe darse sin menoscabo de otras enfermedades en fase de riesgo vital.

Inicialmente la respuesta organizativa de choque llevará a concentrar los recursos humanos disponibles de los servicios sanitarios en esa actividad, así como a habilitar espacios. Todo ello estableciendo rigurosos mecanismos de prevención primaria para evitar el contagio de los profesionales sanitarios, así como de los otros pacientes. También los criterios de prioridad afectarán a toda la atención diferible, sin riesgo vital para el paciente.

Esta respuesta deberá ser la inicial, como en cualquier epidemia/pandemia. Pero su mantenimiento no es sostenible en el tiempo por el efecto sobre otras patologías.

Disponer de mayor capacidad resolutive pasa por añadir progresivamente recursos humanos, físicos, tecnológicos y terapéuticos a los ser-

vicios asistenciales de responsabilidad pública. Como también disponer de la colaboración de los recursos de titularidad privada en el marco de esa responsabilidad.

Todos esos recursos deberán estar predeterminados en los planes de contingencia establecidos, partiendo de la explotación de la información disponible de la experiencia anterior. Cabe destacar la previsión de stocks de seguridad para la disponibilidad inmediata y suficiente de medios como los equipos de prevención individual o de ventilación asistida.

Por otro lado, la utilización de todos los medios disponibles requiere de una conducción de los flujos de pacientes a los servicios adecuados y una coordinación eficaz entre estos, que debe realizarse en base a principios de gestión clínica y con una gestión de proximidad.

Todo lo expuesto requiere de la financiación suficiente para cubrir el gasto corriente y el extraordinario de la contingencia de la pandemia.

La financiación necesaria para atender con carácter universal y equitativo a toda la población con un amplio catálogo de prestaciones debe permitir cubrir el coste de satisfacerlas. Esa financiación es y ha sido insuficiente desde el nacimiento de nuestro SNS y no digamos el satisfacerla a nivel de coste medio europeo. Pese a ello hemos conseguido una sostenibilidad a precario, acompañada de buenos resultados en atención sanitaria y salud.

Esa sostenibilidad ha venido dada por una constante contención de los costes básicos de las prestaciones. Pero no hay suficiente con la contención del importe salarial y de la cuantía de los recursos humanos, del gasto farmacéutico o del monto de las inversiones.

Para que el sistema pueda soportar el coste de atender a toda la demanda, se produce un mecanismo de racionamiento de la atención con criterios de prioridad clínica y también de impacto en la calidad de vida. Es lo que conocemos como listas de espera.

Aún con todo ello, la satisfacción de la demanda con los recursos asignados procedentes de los presupuestos públicos, cuya fuente son los impuestos directos e indirectos recaudados, no es suficiente y se acude de forma ordinaria al endeudamiento.

Este contexto de insuficiencia crónica en la financiación y sus manifestaciones en la cobertura de los costes de las prestaciones sanitarias se vio aún más acentuado por el impacto de la crisis económica iniciada en el año 2008, por lo que supuso en la reducción de la recaudación de impuestos y por tanto en los ingresos públicos. A ello se añadió la limitación en el acceso al crédito.

El coste directo de la atención en los servicios sanitarios a la pandemia padecida se ha financiado, en parte, mediante su priorización sobre otras patologías. De producirse una nueva pandemia la situación podría repetirse, de no abordarse una mejora rigurosa cualitativa y cuantitativa de la financiación sanitaria en España. Debe plantearse el paso de los recursos extraordinarios aportados a categoría de ordinarios.

La pandemia ha puesto en evidencia el valor de disponer de un sistema sanitario universal gratuito y equitativo como respuesta al reconocimiento al derecho a la atención sanitaria y a la protección de la salud. Pero también dos de sus debilidades crónicas y progresivas que lo amenazan seriamente: su infrafinanciación y endeudamiento y la necesidad de disponer en el mercado de profesionales sanitarios llegado el momento de precisarlos.

La “*sobreapreciación*” de la posición de nuestro sistema sanitario en determinados rankings sin valorar lo que miden, nos aleja a veces de un análisis adecuado de sus debilidades. Entre estas no están como mayores su modelo de gestión. En todo caso este afecta a su mayor o menor eficiencia, más opinada que objetivada.

Vacunas basadas en vectores virales vs Vacunas basadas en ARN mensajero

Estanislao Nistal, PhD

Beatriz de Pascual-Teresa, PhD

Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo CEU

Las estrategias más recientes en el desarrollo de nuevas vacunas están basadas en los vectores virales y en las vacunas de ARN mensajero. En ambos casos el objetivo de la vacunación es conseguir que la célula que reciba la vacuna sea capaz de reconocer el material génico vacunal y de interpretarlo de tal forma que sea capaz de producir antígenos capaces de estimular el sistema inmune adaptativo con el fin de generar una memoria inmunológica en el individuo vacunado.

Los genomas virales contienen toda la información necesaria para la replicación viral, incluyendo los genes que producen las proteínas virales que participan en la unión, entrada, replicación, ensamblado y salida de partículas virales de la célula infectada. Adicionalmente, todos los virus que son capaces de causar una patología contienen genes que codifican proteínas que actúan como factores de virulencia, alterando mecanismos biológicos en los individuos de la especie a la que están adaptados a infectar. La terapia basada en vectores virales se fundamenta en la capacidad de modificar los genomas de los virus con los que se generan dichos vectores.

Los vectores virales se han desarrollado históricamente sobre el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la replicación viral. La capacidad de modificación del genoma viral mediante ingeniería genética permite la modificación o eliminación de genes relacionados con la replicación, el empaquetamiento y salida de nuevas partículas virales de la célula infectada, o la atenuación o eliminación de genes asociados a la patología. En la ausencia de estos mecanismos, las partículas virales que entran en una célula pueden transportar información genética

en su interior sin ser capaces de producir una nueva progenie viral. En el caso de los virus atenuados, en los que se eliminan o atenúan genes de virulencia, los virus pueden replicarse, pero de una forma poco eficiente.

La generación de vectores virales con fines vacunales conlleva la modificación de genomas virales con la introducción de genes exógenos que codifiquen la información necesaria para la síntesis de proteínas o antígenos vacunales recombinantes, independientes de los propios del vector vacunal utilizado. La introducción de dichos genes en el genoma modificado del vector necesita de los elementos necesarios para ser reconocidos tanto por la maquinaria de empaquetamiento y ensamblado del vector viral, como por la maquinaria de la célula receptora del vector, capaz de sintetizar ARN-m y/o interpretar moléculas de ARN capaces de ser reconocidas por la maquinaria de traducción celular y sintetizar las proteínas que sirvan posteriormente como antígenos vacunales.

Tradicionalmente, el diseño de vectores vacunales basados en virus implica el uso de líneas celulares empaquetadoras que sean capaces de aportar todos los elementos necesarios para la generación de partículas virales portadoras de los genomas modificados que actúen como vectores de la información que se pretende transportar a la célula diana. El empaquetamiento de vectores virales basados en virus encapsidados sin membrana, tiene el potencial de encapsidación *in vitro* sin necesidad de utilizar una célula empaquetadora.

La utilización de vectores virales tiene una amplia gama de posibilidades dependiendo del virus que se elija como base de vector vacunal. Dependiendo del vector viral, por ejemplo, puede haber cierta especificidad de transducción, de tal manera que determinados tipos celulares o determinados órganos pueden ser más susceptibles que otros para que el vector entre y se exprese específicamente en un determinado órgano, determinadas células, o bajo unas condiciones determinadas. Adicionalmente, las proteínas virales de unión a receptor y fusión pueden modificarse para llegar a determinadas dianas específicas. La información génica que contenga un transgén que exprese los antígenos vacunales puede ser controlada en el tiempo para incrementar su estabilidad, nivel de expresión y síntesis, de tal forma que el estímulo del antígeno vacunal puede prolongarse y determinar una respuesta antigénica robusta.

Otro de los puntos interesantes de la vacunación utilizando vectores vacunales es la posibilidad de estimular una reacción antigénica similar a la producida en respuesta a una infección viral. La activación de la respuesta inmunitaria tras una infección viral conlleva una serie de señales que potencian la estimulación de las células presentadoras de antígeno

tales como la expresión de señales de peligro. En una célula transducida por un vector viral, la estimulación por esas señales de peligro puede estimular la expresión de moléculas presentadoras, moléculas coestimuladoras y citoquinas de estimulación de linfocitos efectores. En otras palabras, algunos vectores virales son en sí mismos vectores de transporte de información antigénica y adyuvantes vacunales que potencian la respuesta frente al antígeno que codifican.

A pesar de todas estas ventajas, las vacunas basadas en vectores virales presentan una serie de retos tales como el tiempo necesario para su desarrollo, atenuación del vector vacunal, problemas derivados de inmunidad previa frente a antígenos del vector, limitación en cuanto a las células capaces de transducir, reactogenicidad o limitación en cuanto a la posibilidad de utilización generalizada del vector vacunal, entre otros.

Las vacunas basadas en ARN mensajero (ARN-m) han supuesto un avance muy importante en la superación de algunos de los retos que tienen las vacunas basadas en vectores virales. Las vacunas basadas en ARN-m consisten en una suspensión de partículas de naturaleza lipídica que contienen en su interior moléculas de ARN-m con la información necesaria para expresar los antígenos vacunales.

Desde el punto de vista conceptual, los ribosomas de la célula a la que llegue cada partícula vacunal pueden traducir directamente las moléculas de ARN-m contenidas dentro dando lugar a la proteína (antígeno). La expresión de esta proteína por parte de células presentadoras de antígeno es suficiente para estimular la respuesta inmune adaptativa, tanto humoral como celular, frente al antígeno en cuestión. Este hecho permite reducir los pasos necesarios para la producción del antígeno vacunal y los aspectos relacionados con el control de la expresión génica hasta la producción de ARN-m por parte de los vectores virales.

A pesar de la simplicidad conceptual, las vacunas de ARN-m presentan unos retos tecnológicos que se llevan abordando desde hace muchos años. La producción a gran escala de ARN-m, la microencapsulación en nanopartículas capaces de transportar dichas moléculas de forma estable y eficaz, la eficacia a la hora de llegar a células capaces de estimular una respuesta inmune adaptativa eficiente, la eliminación de problemas de reconocimiento de los complejos de iniciación de transcripción, la estabilidad y alargamiento de la vida media del ARN-m, la eliminación de la posibilidad de expresión de transcritos espurios derivados de sitios de inicio de traducción alternativos, la eliminación de estructuras secundarias capaces de activar mecanismos de degradación de ARN-m, o de estimulación de sensores celulares asociados a la detención de la expresión

sión de proteínas en respuesta, por ejemplo, a estructuras secundarias de ARN de doble cadena, entre otros problemas.

Alguna de las tecnologías detrás de las vacunas desarrolladas para las campañas de vacunación frente al SARS-CoV-2 tienen un fuerte componente biotecnológico que muy pocas empresas han sido capaces de perfeccionar y desarrollar a tiempo para que las vacunas sean eficaces. Sin embargo, este desarrollo supone una nueva plataforma de cara a posibles aplicaciones futuras y del desarrollo de vacunas de nueva generación que reemplacen o mejoren las posibilidades de las vacunas actuales. Adicionalmente, el desarrollo de nuevas vacunas basadas en ARN-m puede servir para generar vacunas frente a patógenos para los que no existen en la actualidad vacunas eficaces. El virus respiratorio sincitial o el citomegalovirus pueden ser los primeros de una lista de futuras vacunas antivirales basadas en ARN-m.

La generación de vacunas frente a patógenos bacterianos o parásitos son uno de los grandes retos técnicos y clínicos. Algunas de las vacunas actuales frente a bacterias están basadas en la estimulación de la respuesta frente a la cápsula bacteriana y más concretamente frente a su componente polisacárido, como por ejemplo las vacunas frente al neumococo. Estas vacunas requieren de una conjugación con péptidos para conseguir una respuesta humoral eficiente que perdure en el tiempo. En el caso de las vacunas frente a parásitos, existe el problema de que la vacunación necesita afrontar una componente antigénica altamente diversa y variable en el tiempo, como en el caso de *Plasmodium falciparum*. Finalmente, el uso de vacunas basadas en ARN-m puede extenderse a vacunas frente a neoantígenos tumorales o a patógenos animales.

Como retos futuros, las vacunas, tanto las basadas en vectores virales como las basadas en ARN-m, van a requerir de una gran capacidad de ampliar el conocimiento del desarrollo de la inmunidad y la tolerancia frente a determinados antígenos, no tan estables como el caso de la proteína S del SARS-CoV-2 o altamente variables (virus causante del SIDA, virus causantes de la gripe o parásitos apicomplejos). Las mejoras vacunales deberían de garantizar la ausencia total de reacciones autoinmunes (mielitis, reacciones cruzadas), ampliación de la capacidad vacunal para no requerir dosis de refuerzo, especialmente en personas inmunocomprometidas, amplitud del espectro vacunal para no requerir de adaptación de la formulación vacunal, refuerzo de la inmunidad en la protección frente a la infección, además de la protección frente a la severidad de una infección, entre otros retos.

Impacto de la COVID-19 en personas con enfermedades crónicas¹

Carina Escobar
Presidenta de la Plataforma de Pacientes

INTRODUCCIÓN

Ser un paciente crónico en momentos como los actuales es especialmente complejo. Las restricciones de acceso a los centros de salud, la cancelación y retraso de muchos de los tratamientos y terapias, han agravado las condiciones de salud de las personas que ya convivían con una enfermedad. En muchos casos estas personas han optado por el aislamiento preventivo para reducir las posibilidades de contraer el virus, con las consecuencias que ello podría representar para su salud debido a patologías previas.

Los recursos sanitarios se han enfocado en la contención del virus y la atención de millones de personas afectadas, quedando aquellos que ya convivían con una enfermedad a las espera. La implementación de medidas para la protección de la población ante esta situación sobrevenida y

1. Los datos aportados corresponden un resumen del estudio llevado a cabo por la Plataforma de Pacientes (Informe de resultados de la 3ª Fase), que se editó bajo el título: Estudio del impacto del COVID-19 en pacientes con enfermedad crónica. Ver: https://www.plataformadepacientes.org/sites/default/files/estudio_covid_enfermedad_cronica_fase3_final_1.pdf.

Es conveniente recordar que las políticas sanitarias dejaron de lado en los momentos de la pandemia a muchos enfermos crónicos con el consiguiente peligro para su salud y las consecuencias posteriormente fatales en muchos de ellos que perdieron la vida por esta causa. Se trata por tanto de hacer hincapié en la necesidad de atender la política sanitaria de los enfermos más vulnerables ante situaciones sobrevenidas, pero también en los elementos más tradicionales de la política sanitaria actual, donde la asistencia primaria es un elemento esencial.

sin precedentes, se ha desarrollado de forma apresurada, especialmente al inicio, sin otorgar una prioridad a colectivos más vulnerables como son aquellos en condiciones de salud preexistentes.

Las personas con una enfermedad crónica están enfrentándose a un doble miedo, el de contraer el virus, y el agravamiento de su patología con una asistencia no-COVID muy limitada, con listas de espera en aumento y sin un planteamiento de cómo gestionar ese retraso en el futuro. Todo esto ha generado mucha incertidumbre, lo que ha impactado en la salud emocional de las personas que conviven con una enfermedad y, en mayor medida, en aquellas con patologías complejas y una salud más frágil.

Además del impacto en la salud y a nivel emocional, la pandemia a afectado otros ámbitos como el social, el laboral y el económico. Así se recogió en dos informes previos del “*Estudio del impacto del COVID-19 en las personas con enfermedad crónica*” que la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) publicó en junio de 2020 y en enero de 2021², recogiendo resultados de sus fases previas.

Por ello, transcurrido más de un año desde la primera fase del estudio, la POP quiere analizar cómo las personas que conviven con la enfermedad se han visto afectadas por la situación tan prolongada de pandemia, analizando e identificando información de interés que ayude a instituciones sanitarias y sociales en la toma de medidas necesarias para la protección y mejora de la calidad de vida de este colectivo³.

RESULTADOS

La Tabla 1 representa las enfermedades crónicas o síntomas cronificados representativos del estudio realizado. La recopilación de información se llevó a cabo a partir de un cuestionario que puede verse en el estudio referido. Las preguntas del cuestionario se clasificaron de acuerdo con diferentes aspectos tales como: perfil sociodemográfico, incidencia del COVID-19, tratamiento farmacológico, etc. El tamaño de la muestra fue de 473 participantes, lo que representa el 50% de la población estudiada que da una confianza del 95% y una precisión de 4,51 unidades porcentuales, aproximadamente, para un contraste bilateral.

2. Ver estos estudios anteriores en: www.plantaformadepacientes.org.

3. A finales de 2020 la POP agrupaba a 29 organizaciones de pacientes de ámbito estatal con más de 1.500 entidades regionales y locales, que representan en su conjunto a más de 580.000 asociados, y tienen más de 10.300 trabajadores y 70.600 personas voluntarias.

Enfermedad o trastorno crónico	
Artritis	EPOC
Artrosis	Esclerosis múltiple
Asma	Espondiloartritis
Autismo	Fibromialgia
Cáncer de mama	Fibrosis quística
Cáncer (otros tipos)	Hidrosadenitis
Crohn y colitis ulcerosa	Hipertensión pulmonar
Daño Cerebral	Lupus
Deficiencia de hierro	Migraña crónica
Diabetes	Osteoporosis
Enfermedad mental	Psoriasis
Enfermedad rara	Síndrome de fatiga crónica
Enfermedad renal	Uveítis
Enfermedad cardíaca	Vasculitis
Enfermedad hepática	VIH
Enfermedad neuromuscular	Otras enfermedades respiratorias
Enfermedad de la visión	Otras

Tabla 1. Enfermedades crónicas consideradas.

La comparación con los estudios anteriores de la muestra en esta 3ª Fase con el total de la muestra se indica en la Tabla 2. Como puede verse el 25,5% de la muestra corresponde a enfermos crónicos con enfermedades cardíacas, que son, de acuerdo con la Sociedad Española de Cardiología (SEC)⁴: *la primera causa de muerte en España*. Y siguiendo con los datos de la SEC, *en 2020, el año de la pandemia de la COVID-19, murieron en España 119.853 personas por causa cardiovascular, lo que supuso el 24,3% de los fallecimientos totales. Los tumores, con 112.741 defunciones (22,8%), fueron la segunda causa de muerte en nuestro país; y las enfermedades infecciosas y parasitarias, entre las que se encuentra la COVID-19, se situaron como la tercera causa de muerte con 80.796 fallecimientos (16,4%)*. Son datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) correspondientes a 2020 y analizados por la (SEC) y

4. Esta información se añade al estudio que estamos comentando de la POP, con el informe de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Ver: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/13104-coincidiendo-con-la-pandemia-la-mortalidad-cardiovascular-vuelve-a-crecer>

la Fundación Española del Corazón (FEC). En dicho año la mortalidad cardiovascular aumentó un 2,8% respecto a 2019, cuando fallecieron un total de 116.215 personas por dicha causa.

ENFERMEDAD O SÍNTOMA CRÓNICO	1ª Fase	2ª Fase	3ª Fase
Alzheimer	0,0%	0,5%	0,0%
Artritis	0,9%	1,3%	1,1%
Artrosis	11,4%	11,9%	8,7%
Asma	2,6%	3,1%	4,0%
Cáncer de mama	0,5%	0,3%	0,3%
Cáncer (otros tipos)	1,1%	1,1%	0,6%
Crohn y colitis ulcerosa	0,5%	0,6%	0,4%
Daño Cerebral	0,7%	0,6%	0,3%
Deficiencia de hierro	0,0%	10,5%	4,0%
Diabetes	6,8%	7,0%	5,1%
Enfermedad mental	9,5%	9,0%	10,3%
Enfermedad rara	5,7%	4,6%	2,7%
Enfermedad renal	2,8%	2,6%	1,7%
Enfermedad cardíaca	30,4%	22,0%	25,5%
Enfermedad hepática	1,3%	0,7%	0,6%
Enfermedad neuromuscular	0,1%	0,1%	0,0%
Enfermedad de la visión	0,5%	2,2%	3,5%
EPOC	6,1%	3,2%	11,7%

Eslerosis múltiple	0,1%	0,1%	0,9%
Espondiloartritis	0,4%	0,4%	0,3%
Fibromialgia	1,3%	1,0%	0,9%
Fibrosis quística	0,0%	0,0%	0,0%
Hidrosadenitis	0,0%	0,0%	0,0%
Hipertensión pulmonar	0,0%	0,0%	0,0%
Ictus	0,4%	0,6%	0,0%
Lesión medular	0,2%	0,0%	0,0%
Lupus	0,1%	0,2%	0,1%
Migraña crónica	5,3%	4,1%	3,7%
Osteoporosis	2,0%	0,0%	1,1%
Piel de mariposa	3,9%	0,0%	0,0%
Psoriasis	1,6%	0,0%	1,7%
Síndrome de fatiga crónica	2,3%	0,0%	0,0%
Uveítis	0,9%	0,0%	0,1%
Vasculitis	0,0%	0,0%	0,0%
VIH	0,1%	12,1%	0,3%
Otras enferm. respiratorias	0,2%	0,0%	1,5%
Otras	0,2%	0,2%	8,8%
TOTAL DE LA MUESTRA	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabla 2. Distribución de enfermedades crónicas de la muestra.

El resto de las patologías crónicas se distribuye como sigue: EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), 11,7%; enfermedad mental, 10,3%; artrosis, 8,7%, y diabetes, 5,1%; siendo el resto de las patologías inferior al 5%.

De la muestra de enfermos indicada, la incidencia de COVID-19 fue del 14,2%, de los cuales, el 94,6% estaban dispuestos a vacunarse (si bien, en el momento del estudio sólo un 43,3% había sido vacunado).

Desde el inicio de la pandemia, el 31,2% de los enfermos había sufrido un empeoramiento de su patología, a lo que se añadió que el 11,7% estaban sufriendo nuevos síntomas. Unas cifras que llevaban ese total al 42,9% de los enfermos crónicos. Ante el agravamiento, una muestra de 240 enfermos optó por acudir a los servicios de salud de una u otra manera. La Figura 1 expone la distribución de las solicitudes.

Ante el agravamiento de nuevos síntomas, un 36% de los enfermos no tuvo pruebas diagnósticas al respecto y, a la vez, un 37,9% no obtuvo confirmación de su diagnóstico. Cifras no menores como se puede observar.

Como resultado de la asistencia sanitaria recibida, el 43,2% de la muestra que presentaron un agravamiento de sus enfermedades o nuevas sintomatologías les fueron confirmado el diagnóstico. Sin embargo, el 18,9% (casi uno de cada cinco) de los enfermos estaba pendiente de confirmación de sus resultados, con la circunstancia de que el tiempo transcurrido desde el inicio del empeoramiento o de la aparición de nuevos síntomas llegó a los 119,9 días.

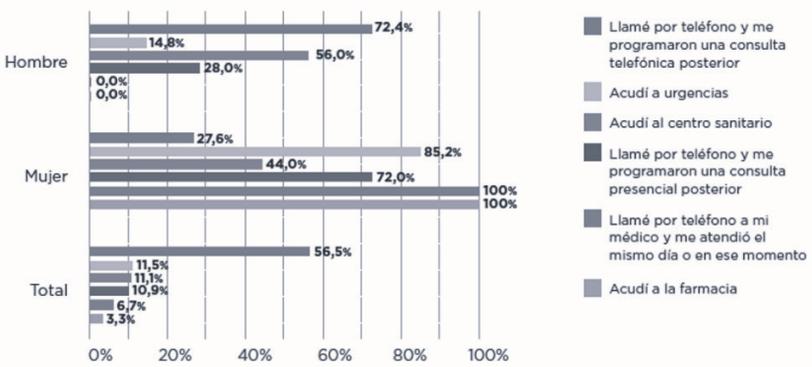


Figura 1. Acciones de los enfermos crónicos durante la pandemia.

De la misma manera, tal como muestra la Figura 2, es interesante analizar las acusas de la dificultad para continuar con los tratamientos, más acusada en la 1ª Fase y mucho menor durante la 2ª Fase (en este caso el 74,9% no tuvo ninguna dificultad). En la 3ª Fase, sin embargo, la situación llegaba casi al 50% para aquellos que habían sufrido alguna dificultad, siendo poco importantes los casos en que el miedo al contagio frenó al enfermo a seguir con sus tratamientos (9,3% en la 1ª Fase; 0,5% en la 2ª Fase; y 3,1% en la 3ª Fase).

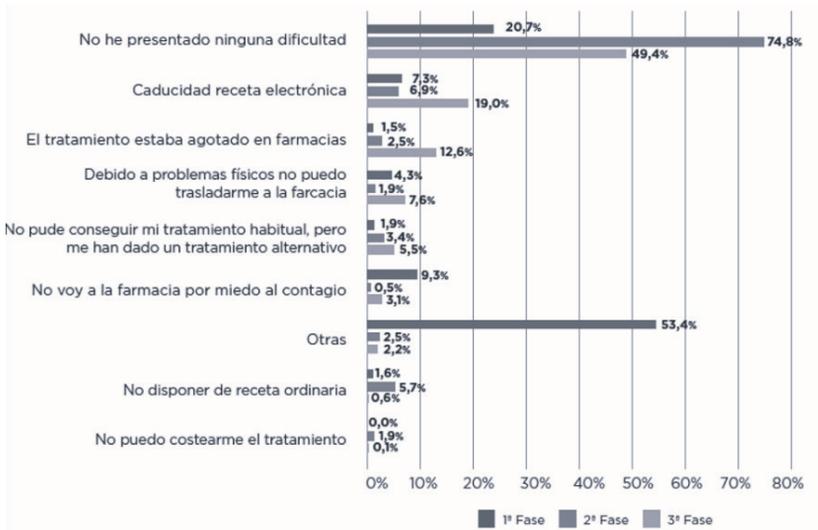


Figura 2. Dificultades en el seguimiento de los tratamientos.

Durante 2021, sólo un 31,5% de los pacientes pudo continuar su tratamiento en los centros ambulatorios u hospitalarios con normalidad. El resto tuvo que sufrir aplazamiento de citas (un 44,3%), ya fuera de forma presencial (un 42,8%), domiciliaria (los menos: un 1,4%) o aplazamientos hasta nueva orden (un 6,4%). Una circunstancia que llevó a que el 54,2% estuviera insatisfecho o muy insatisfecho con la atención sanitaria recibida, mientras que el 45,8% estuvo muy satisfecho o satisfecho con la respuesta a sus necesidades de tratamiento.

El estudio incorpora muchos más datos, y se recomienda a los interesados en analizarlos en el caso de que deseen tener un conocimiento más completo de lo que aquí se ha referido.

La tecnología mRNA: una gran oportunidad terapéutica

Ignacio Para Rodríguez-Santana
Presidente de la Fundación Bamberg

Tal como vengo recogiendo en mis escritos y publicaciones, desde hace más de diez años, se están abriendo un sinnúmero de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas, basadas en las ciencias “ómicas” como la genómica, la proteómica, la metabolómica, la epigenómica y otras, que nos harán vencer un elevado número de enfermedades originadas por desórdenes moleculares o por genes defectuosos, como es el caso del 80% de las llamadas enfermedades raras o el caso del cáncer.

Técnicas para potenciar y dirigir nuestro sistema inmunitario contra las células cancerosas, o contra las células senescentes como las CarT o técnicas de edición y sustitución o eliminación de genes como la CRISP, suponen un enorme avance para la curación de las enfermedades hasta ahora incurables y contra las que no se tenían más que herramientas paliativas de los efectos de la enfermedad, al desconocer su causa o, si conociéndola, no había conocimiento o herramientas para eliminarla.

Recientemente se ha popularizado la técnica del vector vírico, portador de una molécula de ADN, capaz de entrar en el núcleo de las células y modificar el ADN para que actúe sobre los ribosomas de la célula y produzca una determinada proteína o aminoácido. Este es el caso de la tecnología utilizada para las vacunas de AstraZeneca inglesa y de la Sputnik rusa.

Un vector viral es un virus modificado que hace de vehículo para introducir material genético exógeno incorporando el gen de interés en el núcleo de una célula. Esta técnica también se está estudiando para resolver enfermedades de origen genético. De hecho, esta fue la primera intención de los investigadores, antes de usarla como vacuna.

Otra de las técnicas es la de ARN mensajero o mRNA utilizada por Moderna (MODERNA) y Pfizer-BioNTech para las vacunas contra el COVID-19.

La tecnología mRNA venía siendo utilizada por Moderna para su uso contra el cáncer. Se trata de fabricar una molécula que a su vez incorpore una molécula con una sección de ARN que contenga las instrucciones para fabricar una determinada proteína o aminoácido. La molécula entra en la célula y deposita en los ribosomas (sin pasar por el núcleo de la misma) las instrucciones para que empiecen a fabricar esa proteína o aminoácido.

Cuando una enfermedad es debida al déficit de una proteína, mediante la Plataforma mRNA de Moderna, se pueden desarrollar iniciativas para crear moléculas mRNA con instrucciones para que las células que las reciban puedan producir esta proteína.

Esta tecnología, ha sido utilizada como vacuna capaz de provocar la generación de anticuerpos y resistencia inmunitaria. Consiste en la introducción de una molécula de mRNA en las células con las instrucciones para que estas, mediante sus ribosomas, produjeran la proteína espícula o “S” del coronavirus, contra la cual se activa el sistema inmunitario, de manera que, al contagiarse con el virus SARS.Cov.2, al entrar el virus en el organismo, como está recubierto de las espículas de proteína S, este ya esté preparado para atacarlo.

Hoy en día la tecnología de ARN-m se está utilizando para el tratamiento del cáncer, probándose en docenas de ensayos clínicos, en personas con distintos tipos de cáncer, incluso en cáncer de páncreas, en cáncer colorrectal, de cabeza y cuello y en el melanoma.

Se llaman vacunas terapéuticas ya que no previenen la enfermedad, como en el caso de las vacunas tradicionales, sino que sirven para combatirlas. Y se llaman vacunas porque este combate lo hacen activando el sistema inmunitario, que es quien acaba con las células cancerosas.

En nuestro cuerpo, el sistema inmunitario va detectando continuamente elementos ajenos intrusos o elementos o células enfermas, distinguiendo qué componentes celulares son normales o anormales, y qué sustancias son propias o extrañas, provocando un rechazo de lo extraño. El sistema inmunitario es capaz de reconocer cuándo las células normales han pasado por alteraciones, como es el caso de las células cancerígenas, y atacarlas. Continuamente nuestro cuerpo produce alteraciones en las células, pero el sistema inmunitario de una persona sana es capaz de detectarlas y eliminarlas.

Pero, si el sistema inmunitario está debilitado, bien por una mala alimentación, bien por situaciones de profundo y continuado estrés o por

otras causas, puede que no las elimine, o no las elimine con la necesaria diligencia y, entonces, estas células crezcan y crezcan desarrollando tumores. No obstante, las células tumorales pueden usar varios mecanismos para evadir a las defensas inmunológicas del cuerpo, produciendo mensajeros químicos que inhiben las acciones de las células inmunológicas.

También, una sobreactuación del sistema inmunológico puede coadyuvar al desarrollo de un cáncer. Este es el caso de la inflamación crónica. La inflamación ocurre cuando las células inmunes producen químicos y proteínas como reacción a una amenaza. La actividad alargada de esta reacción puede causar problemas en las células normales y provocar el desarrollo del cáncer. Monocitos y macrófagos pueden llegar a ser aliados del cáncer introduciéndose en el microambiente complejo del tumor.

Las vacunas terapéuticas basadas en el ARN-m, entran dentro de lo que venimos llamando “terapias individualizadas” o “medicina personalizada”. Las vacunas de ARN mensajero en fase de investigación clínica se fabrican para cada persona según las características moleculares específicas de su tumor diseñándose y produciéndose una combinación de vacuna muy individualizada unas semanas después de realizar la biopsia del tumor. De esa manera, el sistema inmunitario identifica las células cancerosas, acabando con ellas.

Con este método, los investigadores tratan de provocar una respuesta inmunitaria contra las proteínas anormales, o neo antígenos, que las células cancerosas producen. Enseñan al sistema inmunitario a reconocer que las células cancerosas son diferentes del resto del cuerpo.

Pero lo más importante que quiero hacer notar aquí es que esta tecnología también puede ser utilizada como una terapia para producir proteínas o aminoácidos que el enfermo por causa de un defecto genético no produce.

Como decía al principio, hay un gran número de enfermedades de origen genético que, debido al mal funcionamiento de uno o varios genes, no producen las proteínas o aminoácidos necesarios para el buen funcionamiento del cuerpo.

Y, como señalaba anteriormente, cuando una enfermedad es debida al déficit de una proteína, mediante la Plataforma mRNA d2e MODERNA, se pueden desarrollar iniciativas para crear moléculas mRNA con instrucciones para que las células que las reciban puedan producir esta proteína.

Por ejemplo, El síndrome de Angelman es un trastorno genético que afecta principalmente al sistema nervioso. Es causado por una pérdida de la función de un gen llamado UBE3A, que está en el cromosoma 15.

La mayoría de los casos de síndrome de Angelman se producen cuando se elimina un segmento del cromosoma materno 15 que contiene este gen. En ciertas áreas del cerebro, sin embargo, sólo la copia heredada de la madre de una persona está activa. De ahí viene la afección neurológica de este síndrome. La pérdida de UBE3A materna da como resultado una ausencia completa de la enzima UBE3A en la mayoría de las áreas del cerebro.

La gran mayoría de los casos se producen por una deleción de aproximadamente 4 Mb de la región materna 15q11-13, causando la ausencia de expresión de Ube3a en las regiones cerebrales especificadas anteriormente. Ube3a codifica para la proteína E6-AP ligasa de ubiquitina. La ausencia de esta proteína va a propiciar que se acumulen proteínas no degradadas. Esta enzima es muy selectiva y se han determinado cuatro sustratos dando un mecanismo molecular por el cual se llega al estado asociado al síndrome Angelman. Esto afecta a la sinaptogénesis y la mielinización. El problema es que no llega al cerebro lo necesario para hacer la sinapsis entre las neuronas.

Si mediante la plataforma mRNA de MODERNA se pudiera hacer llegar a las células la capacidad de desarrollar esa proteína, estaríamos dando una solución a este problema. Sería una alternativa a las técnicas CRISPR evitando que se produzcan efectos adversos de ADN.

Como las neuronas, a pesar del déficit de esta proteína, crecen y se desarrollan y la estructura morfológica del cerebro es normal, una vez que pusiéramos a las células, mediante el RNA mensajero, a fabricar la proteína, la persona afectada se iría recuperando de manera natural a poderse realizar la sinaptogénesis y la mielinización de manera regular.

Este es un posible caso de aplicación de la plataforma mRNA, pero estoy seguro que hay en marcha muchos más y, deseo de todo corazón, que surjan muchos más, que los investigadores vean en esta plataforma una oportunidad para poder vencer síndromes o enfermedades hasta ahora incurables.

Mis felicitaciones y agradecimiento a los investigadores y a los promotores de empresas biotecnológicas, como es el caso de MODERNA, empeñados con ilusión en descubrir y desarrollar herramientas que favorezcan y mejoren la vida de las personas.

En la Fundación Bamberg, desde su creación en el 2004, hemos apostado siempre por el impulso de las tecnologías de la salud, sean estas digitales, biotecnológicas, biomédicas, electromagnéticas o de cualquier otra naturaleza, fomentado el espíritu innovador, en el buen entender de que serán estas innovaciones las que nos harán vencer, por fin, las enfermedades que acosan al hombre.

Políticas sanitarias frente a la COVID-19¹

Marta Molina Olivas, MD

Subdirectora General de Prevención y Promoción de la Salud
Comunidad de Madrid

Al igual que otras Comunidades Autónomas, la Comunidad de Madrid (CAM) mantiene desde el origen de la pandemia del COVID-19 una información muy completa respecto a toda la problemática relacionada con el virus, así como las precauciones a tomar y múltiples datos e informaciones de carácter técnico a disposición de los profesionales de la salud. La información accesible desde Internet (<https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/coronavirus>) es de muy fácil acceso, distribuida en varios apartados: datos de la situación actual; avisos de interés; vacunación; certificado COVID Digital; teléfonos de información; etc. En el área de información dirigida a profesionales, aparte de múltiples recomendaciones, se facilitan dos grandes apartados con información médica de interés: (1) Estrategia de vigilancia y control frente a COVID-19 tras la fase aguda de la pandemia de la Comunidad de Madrid (publicado el 23 de marzo de 2022 y revisado el 8 de noviembre de 2022); y (2) Documentos técnicos para profesionales del Ministerio de Sanidad.

1. Estas notas reflejan algunos aspectos de los contenidos que se encuentran en la web de la Comunidad de Madrid: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/coronavirus>.

ESTRATEGIA DE VIGILANCIA Y CONTROL FRENTE A COVID-19 TRAS LA FASE AGUDA DE LA PANDEMIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Dados los altos niveles de inmunidad alcanzados en la población, la nueva política se orienta a “un cambio en la epidemiología de la COVID-19 que apoya la transición hacia una estrategia diferente, que vigile, dirija las actuaciones a personas y ámbitos de mayor vulnerabilidad y monitorice los casos de COVID-19 graves”. Un cambio que, tal como se refiere en este documento: “implica aceptar un cierto nivel de transmisión del SARS-CoV-2 en poblaciones vacunadas y jóvenes en las que la infección tiene un impacto poblacional menor en términos de gravedad”. De manera que: “Los casos confirmados deben extremar las precauciones y reducir todo lo posible las interacciones sociales utilizando de forma constante la mascarilla y manteniendo una adecuada higiene de manos durante los 10 días posteriores al inicio de síntomas o al diagnóstico en el caso de las personas asintomáticas”. No precisándose la cuarentena de los contactos estrechos de casos confirmados.

Es interesante confirmar que el aumento de la cobertura de vacunación, con la correspondiente inmunidad, se considera que la mayoría de la población está protegida contra la COVID-19 grave. Aun así, existen sectores de la población más vulnerables que pueden desarrollar cuadros graves. Este es el caso de personas de edad avanzada o de personas con enfermedades subyacentes graves e inmunocomprometidos que no hayan desarrollado una inmunidad suficiente contra el SARS-CoV-2. Una circunstancia muy a tener en cuenta en las organizaciones de pacientes que alertan a sus usuarios de estas posibles complicaciones.

De esta manera, la nueva política frente a COVID-19 tiene los siguientes objetivos:

- Vigilancia, prevención y control de la infección activa por SARS-CoV-2, con especial seguimiento de la evolución epidemiológica en ámbitos y grupos vulnerables.
- Evaluación del impacto de la COVID-19 a partir del análisis de los casos graves y fallecidos.
- Vigilar los cambios de patrones epidemiológicos de la enfermedad, así como la aparición de nuevas variantes que puedan condicionar una peor evolución de la epidemia, para poder tomar medidas de forma precoz. Y

- Favorecer la normalización de la asistencia sanitaria tras la fase aguda de la pandemia minimizando los riesgos.

Lo cual lleva a mantener un adecuado sistema de vigilancia a cargo del Área de Vigilancia y Control de Enfermedades Transmisibles de la Comunidad de Madrid, que debe obtener la información sobre los casos confirmados, tanto en atención primaria como en atención hospitalaria del sistema público y privado, así como de los servicios de prevención y de los laboratorios de diagnóstico públicos y privados. Para lo cual, se ha procedido a reforzar la secuenciación genómica y su integración en la vigilancia, siguiendo lo especificado “Procedimiento de integración de la secuenciación genómica en el sistema de vigilancia del SARS-CoV-2 en la Comunidad de Madrid” (ver procedimiento de febrero de 2021: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/procedimiento_secuenciacion_laboratorios_cm.pdf).

A partir de aquí están en marcha una serie de sistemas de vigilancia en relación con:

- Sistema de vigilancia de infección respiratoria aguda, dirigidos a los episodios que se manifiestan en la atención primaria; y la puesta en marcha de un sistema centinela para este tipo de casos.
- La obligación de remitir por parte de los laboratorios públicos y privados, así como los centros, servicios y establecimientos sanitarios que realicen las pruebas de diagnóstico COVID-19 mediante PCR u otras técnicas de diagnóstico de infección, los datos de todas las pruebas realizadas y remitirlos diariamente dichos datos a través del Sistema de Información al Área de Vigilancia y Control de Enfermedades Transmisibles de la Comunidad de Madrid.
- La recogida de información sobre la actividad hospitalaria utilizando como fuente los datos que comunican los hospitales, incorporándolos al Sistema de Información de Capacidad Asistencial Hospitalaria.
- Y otras fuentes de información, incluyendo el impacto en la mortalidad de la población en base a la información de mortalidad diaria por todas las causas que se incluye en el Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo) y la información aportada por Sanidad Mortuoria de la Dirección General de Salud Pública.

En ámbitos específicos, como pueden ser las Residencias de Mayores o centros residenciales para personas con discapacidad, entre otros,

ante la aparición de un caso se procederá al aislamiento del caso hasta la obtención de resultado de la PDIA. Si el resultado fuera positivo, se mantendrá el aislamiento del caso y se procederá a estudiar los contactos estrechos. Los casos confirmados realizarán aislamiento de 5 días desde el inicio de síntomas (o desde el diagnóstico en los casos asintomáticos) finalizando el aislamiento siempre que hayan transcurrido 24 horas tras la resolución de los síntomas. Para aquellas personas con enfermedad grave o inmunosupresión el periodo de aislamiento se adaptará en función del curso clínico.

Respecto del personal socio-sanitario en el que se haya confirmado la infección, y que no pueda ser reubicado en áreas calificadas como no vulnerables o realizar teletrabajo, deberá no acudir a su centro de trabajo durante los primeros 5 días desde el inicio de síntomas (o de la fecha de diagnóstico en caso de personas asintomáticas). Pasado este tiempo, y siempre que hayan transcurrido 24 horas de la desaparición de los síntomas, al personal que tiene contacto directo con los residentes se le realizará una prueba de Ag y si el resultado es negativo podrá volver a incorporarse a su lugar de trabajo. En cualquier caso, a partir del séptimo día desde el inicio de síntomas o desde la prueba positiva en caso de personas asintomáticas, y siempre que el/la profesional esté asintomática o con síntomas residuales, se podrá incorporar a su puesto de trabajo empleando las medidas preventivas necesarias según la valoración del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. El resto del personal se podrá incorporar a partir del quinto día si han desaparecido los síntomas.

En los casos leves, el informe muestra gráficamente los procedimientos a seguir (Figura 1).

DOCUMENTOS TÉCNICOS PARA PROFESIONALES

Se trata de una información en permanente revisión, que compete al Ministerio de Sanidad. Incluye diversos apartados: (1) preparación y respuesta a la pandemia; (2) información científica-técnica; (3) procedimientos y medidas para la prevención y el control de la infección; (4) recomendaciones para el manejo clínico de casos; (5) actuaciones en el contexto de la respuesta a la COVID-19 por ámbitos, colectivos y grupos; y (6) comunicación.

De los documentos aportados, es interesante el documento que tiene por título: Efectividad de las medidas para el control de la trans-

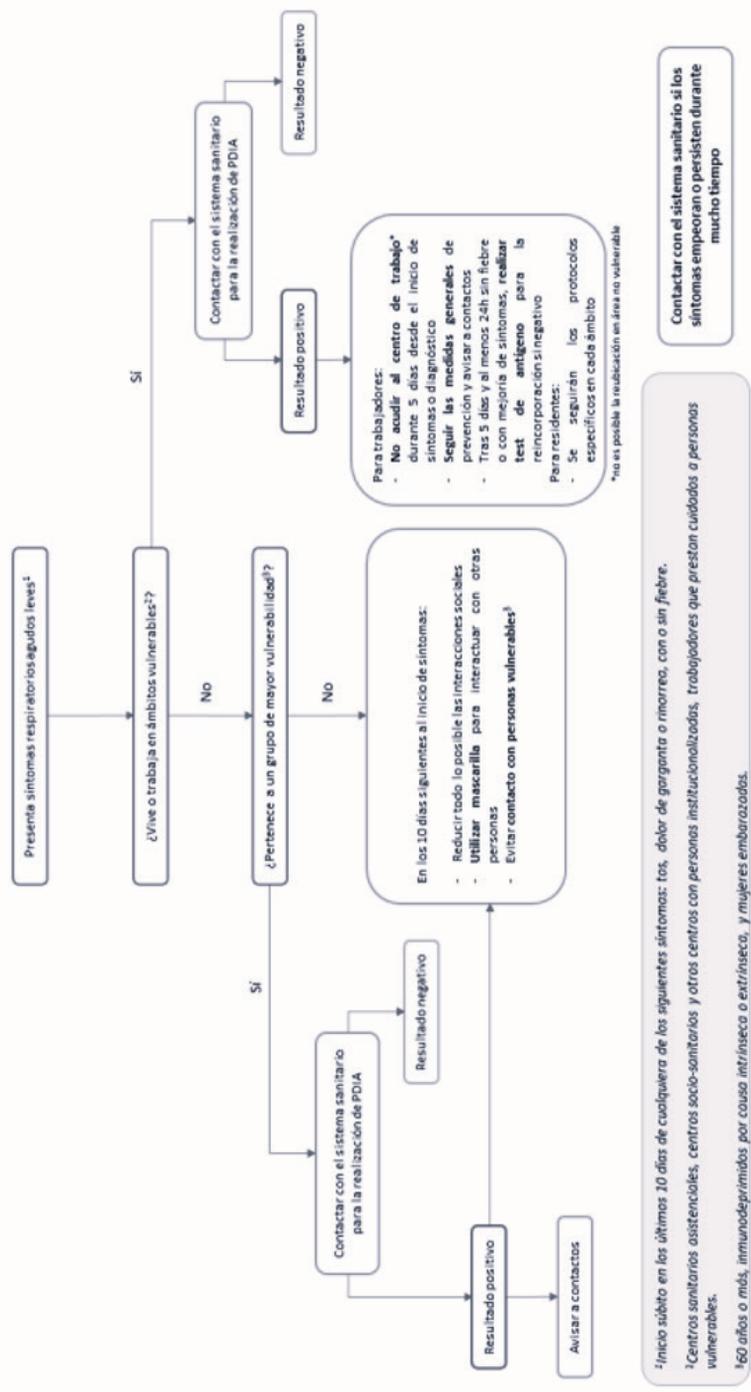


Figura 1. Algoritmo de manejo de casos leves.

Nuevos avances en biotecnología: medicamentos basados en el ARN mensajero

misión, de fecha 22 de noviembre de 2022. Siendo el último de los allí accesibles².

En dicho informe se dan acceso con los correspondientes enlaces a Internet de las siguientes informaciones de utilidad³:

- Efectividad de las medidas de distanciamiento social en el contexto de la pandemia por COVID-19.
- Efectividad de la limitación del deporte exterior en la evolución de la pandemia por COVID-19.
- Revisión de la evidencia sobre el impacto del cierre de centros educativos en la evolución de la pandemia por COVID-19.
- Informe de respuesta rápida sobre la efectividad de las medidas no farmacológicas que afectan a la actividad de la restauración interior, restauración exterior y ocio nocturno, en el contexto de la pandemia por COVID-19.
- Efectividad de las medidas de cierre o restricción de aforos en lugares destinados a ceremonias y culto, en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2.
- Efectividad de las medidas de cierre o restricción de aforos en espacios culturales y de entretenimiento, en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2.
- Efectividad de las medidas no farmacológicas dirigidas al comercio en el control de la diseminación de la COVID-19. Informe de respuesta rápida.
- Efectividad de las medidas no farmacológicas dirigidas a los lugares de trabajo en el control de la diseminación de la COVID-19.

Otro interesante informe del 13 de enero de 2022⁴, tiene que ver con los parámetros epidemiológicos, con informaciones muy útiles a los profesionales de la medicina, tales como; período de incubación y duración de la enfermedad, brotes epidémicos, distribuciones por edad y sexo, su gravedad y letalidad, etc.

La Figura 2, muestra la estimación de la gravedad y la letalidad en distintos momentos de la primera ola de la epidemia, de febrero a mayo de 2020. Hay que tener en cuenta que, al principio de la pandemia, los

2. El último acceso a esta página fue el 5 de diciembre de 2022.

3. Ver: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20221122_MEDIDAS.pdf

4. Ver: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20220113_EPIDEMIOLOGIA.pdf

critérios de gravedad no estaban definidos ni tampoco homogeneizados. Un hecho que hoy, tres años después existe mucha información al respecto, tanto en fuentes españolas como internacionales. En la figura se marca la información de la siguiente forma:

A: estimación en la fase inicial y el pico de la epidemia sobre casos observados mayoritariamente graves; A + B: estimación en una fase posterior al pico de la epidemia con la realización de pruebas diagnósticas progresivamente a casos más leves o asintomáticos; C: estimaciones teniendo en cuenta al conjunto de la población mediante estudios de seroprevalencia.

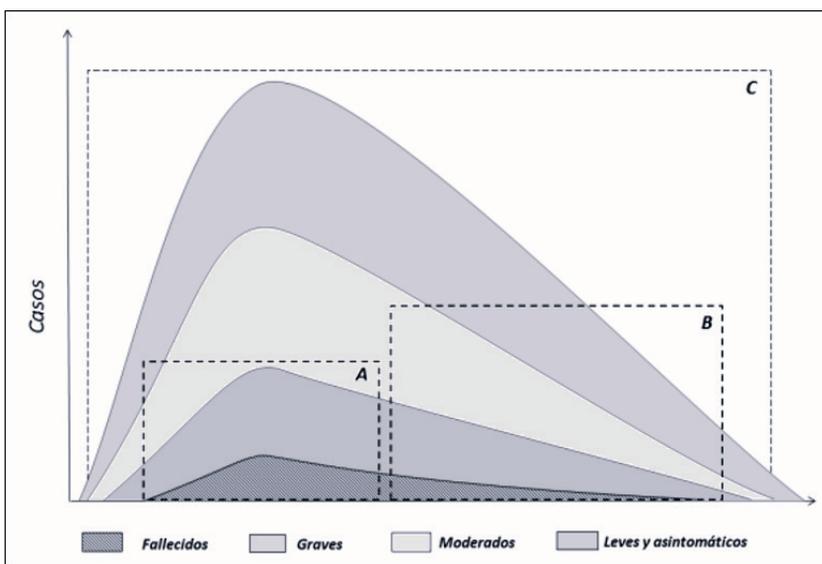


Figura 2. Estimación de la gravedad y la letalidad en distintos momentos de la primera ola de la epidemia (febrero-mayo 2020).

Respecto de la letalidad sucedió lo mismo que en los casos graves. Su cálculo se llevó a cabo a partir de los fallecimientos producidos entre los casos confirmados y por tanto la letalidad se ve influenciada no sólo por la capacidad del sistema de detectar aquellos casos que fallecen sino por la capacidad de confirmar y detectar todos los casos de enfermedad.

Finalmente es interesante resaltar de acuerdo con este informe que comentamos, que las diferentes mutaciones que han surgido en las distintas variantes de la COVID-19, pueden tener un mayor impacto potencial en la salud pública según los siguientes aspectos:

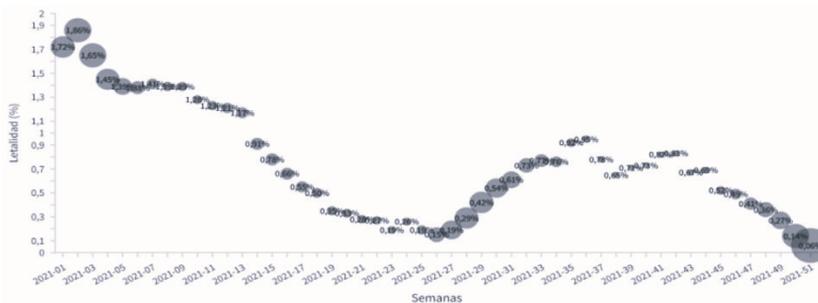


Figura 3. Evolución de la letalidad en España entre los casos confirmados de COVID-19 recogidos por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica durante las semanas epidemiológicas 1 a la 51 en 2021.

- Aumento en la transmisibilidad, que puede suponer un aumento en el número de casos y por lo tanto en la presión sobre el sistema asistencial.
- Aumento en la gravedad y/o letalidad.
- Escape a la respuesta inmune (adquirida tras infección natural o generada por algunas vacunas y respuesta a anticuerpos monoclonales).
- Disminución en la sensibilidad de los métodos de diagnóstico microbiológico.
- Disminución a la respuesta al tratamiento.

Finalmente, se indican a continuación, diversos informes útiles para la consulta de los especialistas:

- Información microbiológica sobre variantes se actualiza en la sección de Microbiología⁵.
- La detección de variantes de preocupación (VOC) o de interés (VOI) en España se puede consultar en los informes semanales que realiza el Ministerio de Sanidad con la información aportada por las Comunidades Autónomas⁶.
- La evaluación de riesgo para España de las distintas variantes VOC y VOI se actualiza de forma periódica y está disponible en la web del Ministerio de Sanidad⁷.

5. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>

6. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

7. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

Conclusiones de la Nota Estratégica¹

Eduardo Olier
Presidente del Instituto Choiseul España

Como se indicó en la presentación de esta Nota Estratégica dedicada a los nuevos medicamentos basados en ARN mensajero y su aplicación específica a las vacunas contra la COVID-19, el objetivo del Instituto Choiseul en este caso ha sido abrir una vía para evitar que lo que nació como una peligrosa pandemia que se convertirá —ya lo es—, en una situación endémica, no quede en el olvido de la sociedad, al menos en aquellas personas que tienen mayor influencia en el contexto social.

Desde la aparición de la COVID-19 a finales de diciembre de 2019, con su explosión de casos y fallecimientos en 2020, son decenas, por no decir cientos, los estudios científicos que han aparecido al decir de los expertos en las revistas científicas más relevantes. A esto se han unido la políticas públicas para atajar los efectos de la pandemia, y el resurgir de un nuevo modelo europeo de gestión vacunal, con compras masivas de las tecnologías más eficientes, así como la puesta en marcha de un programa acelerado de análisis y certificación de tales medicamentos por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

No han faltado tampoco las múltiples reuniones de expertos en congresos, así como los trabajos de las asociaciones científico-médicas y de pacientes más comprometidas con esta problemática. Algunas de las cuales han vertido sus opiniones en este documento.

De los simposios se puede recordar, por ejemplo, el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

1. Escrito con el asesoramiento del equipo del Instituto Choiseul.

llevado a cabo en Bilbao en junio de 2022, donde el Profesor Gil de Miguel, catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Rey Juan Carlos y participante en el **Think Tank Choiseul** que ha ocasionado esta Nota Estratégica, pasó a analizar el papel que han tenido estos nuevos medicamentos (vacunas) en la lucha contra la pandemia. Una ponencia que por su relevancia entresacamos algunas de sus ideas. “Es verdad —decía el profesor De Miguel— que el papel de las vacunas ha sido decisivo, aunque quedan aún muchas preguntas. Las coberturas de vacunación en la población adulta han sido tremendamente altas, pero cabe la duda de qué podemos hacer y qué podemos esperar de cara al futuro”.

Durante esta conferencia, el profesor De Miguel exponía distintos escenarios hacia el futuro, reflexionando si podrá haber una eliminación regional (lo que consideraba poco probable a corto plazo), o si esta enfermedad será endémica en nuestro entorno (lo que, a su modo de ver, será lo más plausible). Y si se queda con una endemividad relativamente alta, sobre todo en la población más mayor, recomendaba que “se deberán incorporar nuevas vacunas al calendario de vacunación de personas mayores de 65, 70 y 80 años, y de aquellas personas que son más vulnerables, como los inmunodeprimidos”. Y ante esta posibilidad de una situación endémica, será necesario pensar si se van a seguir utilizando las vacunas empleadas hasta ahora, o si sería necesario incorporar vacunas nuevas. Llegando a la conclusión de que: “el papel clave lo van a jugar aquellas vacunas que sean bivariantes, que incluyan no una única variante, sino que tengan la cepa ancestral (Wuhan) junto con la variante Omicron”.

En este sentido, la Agencia de la Unión Europea, European Centre for Disease Prevention and Control, publicaba el 8 de diciembre de 2022², un esquema de variantes en tres niveles: (1) variantes preocupantes (aquellas de impacto significativo sobre la transmisibilidad, la gravedad y/o la inmunidad que puedan tener repercusiones sobre la situación epidemiológica en la Unión Europea, donde están las variantes Omicron BA.2, BA.4 y BA.5 sobre las cuales MODERNA tiene ya en marcha las vacunas correspondientes); (2) variantes sobre las que hay interés (es decir: aquellas variantes sobre las que se dispone de pruebas de sus propiedades genómicas, pruebas epidemiológicas o pruebas in vitro que podrían implicar un impacto significativo sobre la transmisibilidad, la gravedad y/o la inmunidad, que tenga un impacto real sobre la situa-

2. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>

ción epidemiológica en la Unión Europea); (3) variantes bajo vigilancia (aquellas sobre las que se han detectado señales a través de inteligencia epidémica, cribado de variantes genómicas basadas en reglas o pruebas científicas preliminares). Incluyendo, eso sí, aquellas variantes en desescalada, es decir, variantes que ya no están en circulación, aquellas que, si bien han circulado durante bastante tiempo, no han tenido ningún impacto epidemiológico, o aquellas en las que las pruebas científicas han demostrado que no tienen ninguna propiedad preocupante.

Surge con esto el trabajo que están realizando las firmas biotecnológicas, como sería el caso de MODERNA, presente en las reuniones del Think Tank Choiseul, cuyos estudios sobre vacunas bivalentes han sido reconocidos por la FDA (Food & Drug Administration) de Estados Unidos³, donde se resalta que: una dosis de refuerzo de la vacuna “Moderna COVID-19 Vaccine, Bivalent” provocó títulos de anticuerpos neutralizantes 6,29 veces más altos contra las variantes de Omicron BA.4 y BA.5 en comparación con una dosis de refuerzo de la vacuna monovalente original. Resultados que se dieron entre los mayores de 65 años y también en las edades comprendidas entre los 18 y 65 años. Lo cual, según el profesor De Miguel tendrá un importante impacto en los ingresos hospitalarios, además de reducir los casos de UCI o fallecimientos.

Esta nueva política sanitaria a nivel de la Unión Europea y sus correspondientes criterios a nivel de cada país, unida a los procesos de investigación de los principales y más avanzados laboratorios en el desarrollo de nuevos medicamentos basados en ARN mensajero traerán un nuevo esquema logístico y científico a Europa, donde España podría convertirse en unos de los ejes claves en ese desarrollo, quizás, no sólo con la producción de este tipo de medicamentos, como ya viene haciendo, sino con una estrategia orientada a la investigación científica en la que no sería imposible el surgimiento de algún centro de investigación en nuestro país liderado por alguna de estas grandes compañías que lideran el nuevo sector tecnológico de los medicamentos basados en ARN mensajero. Y, quizás, habría que volver a una de las consideraciones indicadas por el Dr. Rolando Pajón, en el sentido de que este nuevo campo tecnológico, al menos —como él indicaba— en el caso de MODERNA abre la puerta para el desarrollo de un nuevo modelo de transmisión de conocimiento, en el sentido de que las tecnologías desarrolladas por MODERNA

3. FDA. COVID-19 Bivalent Vaccine Booster. Updated vaccine boosters authorized for use as a single dose. 29 de noviembre de 2022. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-bivalent-vaccine-boosters>

podrían ser una “plataforma” sobre la que se fueran incorporando nuevas soluciones terapéuticas, no sólo en el campo de las vacunas, sino en soluciones adaptadas a otras enfermedades y, singularmente, en cierto tipo de cánceres, donde otros científicos pudieran incorporar sus tratamientos específicos.

El objetivo de esta Nota Estratégica del Instituto Choiseul España, cuyas conclusiones mostramos aquí, va dirigida en esta dirección. Como en otras ocasiones en este sector o en otros que el Instituto Choiseul considera estratégicos, no se trata de publicar un detallado estudio científico sobre estas problemáticas, sino de promover, y sugerir de la mano de reconocidos expertos, como ha sido este caso, una continua actividad en el sentido de que la sociedad y los responsables más directos de la salud, olviden que después de los esfuerzos llevados a cabo durante la pandemia para prevenir en lo posible males mucho mayores, no se quede, de alguna manera adormecido todo este impulso durante la fase endémica. Las endemias pueden ser, si no se gestionan debidamente, tan negativas como las pandemias. Y con este objetivo, esta Nota Estratégica pretende ser el instrumento necesario para promover una serie de actividades llevadas a cabo en un contexto multidisciplinar durante 2023, donde la fase endémica, incluso con nuevas variantes como se ha indicado arriba, se mantendrá ineludiblemente activa.

Esta Nota Estratégica se ha realizado con el apoyo de MODERNA

Instituto Choiseul España
c/ Ángel Muñoz, 3
28043 Madrid
www.choiseul.es
© 2022 Todos los derechos reservados

ISSN: 2444-4006
Depósito legal: M-24631-2015
Impreso en España
Maquetación e impresión: Diseño y Control Gráfico
Depósito Legal - julio 2015

El Instituto Choiseul es un think tank que se centra en los grandes asuntos económicos, políticos y estratégicos internacionales.

El Instituto Choiseul es un centro de investigación independiente, sin ánimo de lucro, y sin vinculaciones políticas o empresariales,

La ambición del Instituto Choiseul es crear espacios de diálogo en el cruce del mundo político e institucional, con el mundo económico y el de las ideas, a fin de dar mayor luz a los debates sobre las problemáticas internacionales y estratégicas.

En alianza con instituciones y empresas, el Instituto Choiseul pretende ayudar a los actores políticos y económicos con nuevas visiones estratégicas que contribuyan a mejorar su posición de influencia en la escena internacional.

Instituto Choiseul España
c/ Ángel Muñoz, 3
28043 Madrid
Tel : (+34) 91 510 27 21
choiseul@choiseul.es

