

Vista creada el 26/04/2025 a las 16:00 h

MANUAL DE INMUNIZACIONES EN LÍNEA DE LA AEP

52. Inmunizaciones del futuro

SECCIÓN VII. Miscelánea

Actualizado en marzo de 2024

Capítulo 52 - Inmunizaciones del futuro

1. [Puntos clave](#)

2. [Introducción](#)

3. [Citomegalovirus](#)

3.1. [Microorganismo](#)

3.2. [Epidemiología. Impacto](#)

3.3. [Características clínicas](#)

3.4. [Papel de la vacunación en el control de la enfermedad](#)

3.5. [Productos en estudio](#)

3.6. [Productos en fases avanzadas](#)

3.7. [Comentarios finales](#)

3.8. [Bibliografía](#)

4. [Virus Zika](#)

4.1. [Microorganismo](#)

4.2. [Epidemiología. Impacto](#)

4.3. [Características clínicas](#)

4.4. [Papel de la vacunación en el control de la enfermedad](#)

4.5. [Comentarios finales](#)

4.6. [Bibliografía](#)

5. [Ébola](#)

5.1. [Microorganismo](#)

5.2. [Epidemiología. Impacto](#)

5.3. [Características clínicas](#)

5.4. [Papel de la vacunación en el control de la enfermedad](#)

5.5. [Productos en estudio](#)

5.6. [Productos en fases avanzadas](#)

5.7. [Comentarios finales](#)

5.8. [Bibliografía](#)

6. [Virus respiratorio sincitial](#)

7. [Enlaces de interés](#)

8. [Historial de actualizaciones](#)

9. Tabla y figura incluidas en el capítulo

Tabla 52.1. [Vacunas contra virus Zika en fase de investigación clínica](#)

Figura 52.1. [Modelo tridimensional del citomegalovirus](#)

Sugerencia para la citación: Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones (CAV-AEP). Inmunizaciones del futuro. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; mar/2024. [consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-51>

2

1. Puntos clave

- Los métodos clásicos de obtención de vacunas mediante atenuación o inactivación han conseguido eliminar o erradicar enfermedades, pero otro amplio grupo de enfermedades no pueden ser abordados por estos métodos tradicionales.
- Los avances en campos como la inmunología o la genómica han hecho posible que se estén utilizando nuevos enfoques en el desarrollo de vacunas.
- Actualmente hay en desarrollo más de 130 nuevas vacunas frente a enfermedades infecciosas que causan gran morbimortalidad como el citomegalovirus (CMV), el virus respiratorio sincitial (VRS) o el Ébola entre otras.
- El desarrollo de una vacuna frente al CMV es una prioridad, tanto para la prevención de la infección congénita como la prevención de la infección/reactivación en pacientes inmunodeprimidos.
- Desde los inicios del siglo XXI, el virus Zika ha resurgido ocasionando brotes epidémicos en diferentes partes del mundo, manteniéndose activo en varios países que pueden considerarse ya endémicos.
- El virus Zika es un arbovirus que comparte vector con otros flavivirus, los mosquitos del género *Aedes*, aunque este no es el único mecanismo de transmisión.
- Aunque la mayor parte de las personas que se infectan permanecen asintomáticas, este virus representa un riesgo importante especialmente para el feto cuando la infección es adquirida durante el embarazo (síndrome congénito por virus Zika).
- En la actualidad no existe ninguna vacuna disponible para su uso en humanos, aunque hay varias en distintas fases de investigación.
- A día de hoy, la única forma de prevenir la enfermedad por Zika se basa en evitar visitar zonas endémicas, el uso de medidas antipicaduras de mosquito, la utilización de preservativo en relaciones sexuales y el estricto control de los productos hemoderivados y órganos para transplante.
- Las vacunas frente al Ébola constituyen un arma de gran valor en la lucha contra los brotes recurrentes en el continente africano. Actualmente hay dos vacunas autorizadas para su uso.
- Las estrategias vacunales frente al VRS se centran en la vacunación de la embarazada y personas mayores de 65 años, aunque existen otras en estudio que incluyen a lactantes y niños pequeños.

?

2. Introducción

Los métodos clásicos de obtención de vacunas mediante atenuación o inactivación han conseguido eliminar o erradicar enfermedades. Sin embargo, estos no han servido para obtener vacunas seguras y eficaces frente a otro amplio grupo de enfermedades causadas por patógenos complejos que escapan al sistema inmunológico y no pueden ser abordados por los métodos tradicionales de vacunación.

En los últimos 30 años, los importantes avances en campos como la inmunología, la genómica, la bioinformática, la ingeniería genética o la nanotecnología, entre otros, han favorecido que se estén utilizando nuevos enfoques en el desarrollo de vacunas, como la identificación y selección de epítomos antigénicos, la potenciación de la respuesta inmunitaria gracias a nuevos adyuvantes, nuevas plataformas como las vacunas recombinantes de vectores o las de ácidos nucleicos, vacunas específicas para un grupo etario concreto o con una condición determinada como la inmunosupresión o receptores de trasplantes, o la búsqueda de nuevas vías de administración.

Una vacuna ideal debería cumplir los siguientes requisitos: expresar los principales antígenos y epítomos que inducen una intensa respuesta inmune tanto humoral como celular, perfil de seguridad extremo y plataforma vacunal que permita una producción escalonada, rápida y de bajo coste para su aplicación en cualquier país del mundo.

2

3. Citomegalovirus

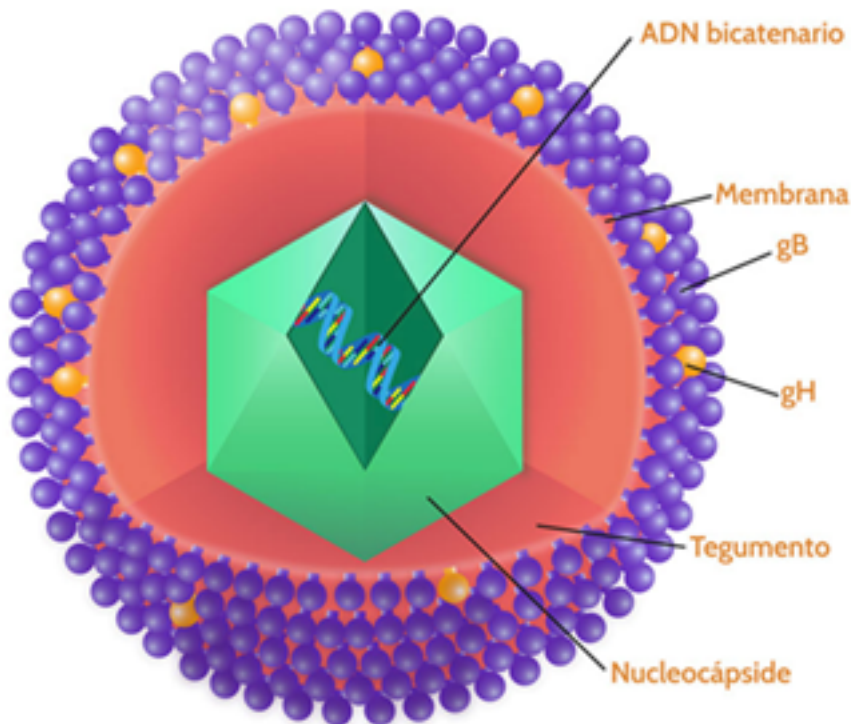
3.1. Microorganismo

El citomegalovirus (CMV) es uno de los ocho herpesvirus humanos, que tienen en común su distribución universal y que tras la infección se quedan latentes en el huésped. Pertenecen a la subfamilia *Betaherpesviridae*.

El conocimiento de su estructura y antígenos son clave en el diseño y desarrollo de vacunas frente a este virus. El virión se compone, de dentro a fuera, de ([figura 52.1](#)):

- Nucleocápside (NC): la cápside icosaédrica proteica contiene el ADN de doble cadena lineal que codifica unas 165 glicoproteínas (gp) y fosfoproteínas (fp).
- Tegumento: contiene fp estructurales, siendo la más abundante la pp65. Después de entrar en la célula huésped, los fp del tegumento se activan y desempeñan funciones importantes como pp65 en la evasión inmune, pp71 en la expresión génica y pp150 y pp28 en el ensamblaje y la salida del virus.
- Envoltura fosfolipídica, con gran cantidad de proteínas agrupadas en diferentes estructuras funcionales denominadas complejos glicoproteicos (gC):
 - gC-I es un complejo compuesto por homotrimeros de glicoproteína B (gB), mediadora de la fusión de membranas, y que se reorganiza durante la entrada en la célula de una conformación previa a la fusión a una posterior a la fusión
 - gC-II, la más abundante, formada por la glicoproteína M (gM) y N (gN), que contribuye a la unión inicial a la membrana celular y a la replicación viral
 - gC-III, llamada ahora complejo trímero o heterotímérico (TC), donde la glicoproteína H (gH), L (gL) y O (gO) están unidas. gH y gL están involucradas en la activación de la actividad de fusión de gB, mientras que gO trabajado como correceptor
 - gC-V o el complejo pentamérico (CP) que contiene gp (gH, gL) y las proteínas UL128/UL130/UL131

Figura 52.1. Modelo tridimensional del citomegalovirus.



CMV, citomegalovirus; gB y gH, glicoproteínas virales; ADN, ácido desoxirribonucleico.

Adaptado de Crough T y Khanna R. *Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside*, Clin Microbiol Rev, 2009; 22(1): 76-98

Una vez infectada la célula, la NC y el tegumento se transportan al núcleo donde se iniciará la replicación viral gracias a la transcripción del gen viral IE (*immediate-early*), dando lugar a las proteínas virales IE1 (UL123) e IE2 (UL122), que contrarrestan los mecanismos de defensa intrínsecos e innatos de la célula huésped, favoreciendo la replicación: IE1 antagoniza la apoptosis y la señalización del IFN tipo I, mientras que IE2 inhibe la apoptosis y la inducción de citocinas inflamatorias. También participan en la reactivación tras la latencia.

La infección por CMV induce inmunidad humoral con formación de anticuerpos (Ac) específicos IgM, IgA e IgG. Los IgM pueden persistir durante 2-8 meses, mientras que los IgA pueden ser detectables hasta 1 año después. Los Ac neutralizantes IgG mayoritariamente se producen frente a gB y CP.

Las principales dianas de los linfocitos T CD8+ y CD4+ (inmunidad celular) son las pp65 y las IE1. A pesar de la eficaz inmunidad mediada por células, el CMV no se elimina, lo que explica por qué puede entrar en un estado latente y permanecer en el huésped en la mayoría de los pacientes infectados, siendo el reservorio los progenitores de los monocitos sanguíneos de la médula ósea. Muchos de los mecanismos por los que el virus evade el sistema inmunológico y causa la infección por CMV aún no se comprenden completamente, especialmente en los casos de infección no primaria.

?

3.2. Epidemiología. Impacto

La infección por CMV tiene una altísima prevalencia mundial, especialmente en países de baja renta, en los que el 90 % de la población está infectada, frente al 60 % estimado en los países de alta renta. En zonas con malas condiciones socioeconómicas, el 75 % de los niños se ha infectado antes de la pubertad, mientras que, en los países de alta renta, el 40 % de los adolescentes son seropositivos. Esta alta prevalencia se debe a la gran capacidad del virus para evadir los sistemas de defensa del huésped, persistiendo de por vida en forma latente tras la infección primaria, con posibilidad de reactivaciones.

El CMV se excreta en orina, saliva, secreciones vaginales, semen y leche materna. Es un virus muy lábil por lo que la transmisión requiere un contacto muy estrecho o íntimo entre personas. La vía de transmisión principal es a través de secreciones respiratorias, ya que el virus suele permanecer en la saliva durante meses. La transfusión de hemoderivados contaminados con CMV es otra vía de posible transmisión, así como la transmisión indirecta a través de fómites contaminados.

La transmisión vertical constituye una vía de contagio de extraordinaria importancia, siendo el CMV la infección congénita más frecuente en todo el mundo. Se estima que en los EE.UU., 1 de cada 200 bebés nace con CMV congénito. Con toda probabilidad, la verdadera carga mundial de la enfermedad por CMV está subestimada, porque la mayoría de los lactantes infectados (85-90 %) tienen infección asintomática y no son identificados. Las principales fuentes del virus para las embarazadas son los niños pequeños con CMV, al excretar niveles elevados de virus por orina y saliva. También se puede adquirir durante el nacimiento por contacto con secreciones genitales de la madre durante el parto y a través de la lactancia materna (transmisión perinatal), aunque la frecuencia de esta vía de transmisión es muy baja.

En la infección primaria, el CMV se transmite a través de la placenta hasta en un 30-50 % de los casos, (30 % en el primer trimestre, 45 % en el segundo y 65-70 % en el tercero) produciendo infección fetal. La gravedad es mayor si la infección se produce en las primeras 24 semanas de la gestación y sobre todo, en el primer trimestre. La infección no primaria ocurre cuando el feto está infectado debido a la reactivación viral o por reinfección materna con una cepa diferente de CMV, siendo la probabilidad de transmisión de al feto de aproximadamente el 1-3 %. Sin embargo, alrededor del 85 % de las infecciones fetales por CMV son causadas por una infección materna no primaria, dadas las altas tasas de seropositividad entre las mujeres en edad fértil, mientras que solo el 15 % son debidas a una primoinfección durante la gestación. Estos datos apoyan el concepto de la "paradoja de la inmunidad previa", es decir, el riesgo de infección congénita por CMV es superior en las gestantes seropositivas. En las poblaciones con seroprevalencias altas (>80 %) se detectan tasas más elevadas de infección congénita por CMV (2 %), mientras que en poblaciones con seroprevalencias bajas (30 %) la tasa se sitúa en el 0,3 %. Esta escasa protección de la inmunidad materna frente al CMV es única y exclusiva de este virus y no ha podido observarse en otros virus o patógenos que también se transmiten por vía placentaria (rubeola, toxoplasma).

Un grupo de población especialmente vulnerable son los pacientes inmunodeprimidos y receptores de trasplantes, tanto de órgano sólido (TOS) como de progenitores hematopoyéticos (TPH), ya que la infección por CMV es la más común en estos individuos y constituye una de las principales causas de morbimortalidad en esta población.

Se ha relacionado al CMV con la patogénesis de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, cardiovasculares (especialmente arterioesclerosis) y tumores como el glioblastoma multiforme.

?

3.3. Características clínicas

En individuos inmunocompetentes, la infección primaria suele ser asintomática o causar fiebre sin foco o un síndrome mononucleósico (representa el 8 % del total de las mononucleosis y la mitad de las no causadas por el virus de Epstein Barr). Tras la infección primaria, el virus pasa a un estado de latencia, pudiendo aparecer recurrencias por reinfección con una cepa nueva o por reactivación de la cepa latente. Los cuadros clínicos más graves ocurren en algunos casos de infección congénita y en pacientes inmunodeprimidos. Los prematuros de muy bajo peso (<1500 g) tienen mayor riesgo de enfermedad.

En la infección congénita el 90 % de los recién nacidos (RN) son asintomáticos, pero el riesgo de una o más secuelas tras la primoinfección es del 25 % y del 8% tras reinfección, aunque la mortalidad es prácticamente nula. La hipoacusia neurosensorial es la secuela más frecuente y se estima que es la causa principal de sordera no hereditaria, siendo el riesgo y la gravedad mayor en los RN sintomáticos o en los que sus madres tuvieron primoinfección gestacional por CMV. Otras secuelas incluyen parálisis cerebral, retraso mental, retraso en el desarrollo, discapacidad de aprendizaje y trastornos convulsivos.

En los pacientes sintomáticos, las manifestaciones clínicas incluyen crecimiento intrauterino retardado, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, trombocitopenia, encefalitis y microcefalia. La presencia de calcificaciones periventriculares es un hallazgo típico de las pruebas de imagen en los casos graves. Se desarrollarán secuelas permanentes en aproximadamente el 45-60 % de los recién nacidos sintomáticos, especialmente deficiencias motoras/cognitivas (43 %), hipoacusia auditiva neurosensorial (35 %) y discapacidad visual (6 %).

En la población inmunodeprimida o sometida a trasplantes, el espectro clínico puede variar según la causa de inmunosupresión. Así, la neumonitis se da principalmente en TPH, la retinitis y encefalitis en pacientes VIH y la fiebre con o sin hepatitis en TOS. La gravedad está directamente relacionada con el grado de inmunosupresión (recuento de linfocitos CD4+).

?

3.4. Papel de la vacunación en el control de la enfermedad

Tras la infección natural, la respuesta inmunitaria sólo induce protección parcial, ya que es frecuente la reinfección por otros CMV y también pueden ocurrir reactivaciones por el CMV latente. Además, la efectividad de los fármacos antivirales es parcial, aunque parecen reducir las secuelas a medio y largo plazo. Por otro lado, no existe un tratamiento eficaz para evitar la transmisión vertical durante el embarazo.

Por ello, las vacunas frente al CMV deberían ser capaces no sólo de proteger de la primoinfección a los sujetos seronegativos, sino también incrementar la respuesta inmune en los sujetos seropositivos para prevenir la reactivación o la reinfección, generando una respuesta inmune superior a la desencadenada por la infección natural, mediante una potente inducción inmunológica tanto humoral (para prevenir la transmisión) y minimizar las manifestaciones clínicas) como celular (para suprimir la replicación viral y prevenir las reactivaciones).

Una vacuna ideal debería cumplir los siguientes requisitos:

- Expresar los principales antígenos y epítomos (gB y CP) que se han confirmado que inducen una intensa respuesta humoral de anticuerpos neutralizantes
- Expresar las principales dianas (pp65, IE1 y IE2) que estimulan la inmunidad celular
- Presentar un perfil de seguridad extremo ya que podría administrarse a las embarazadas; y

- Utilizar preferentemente aquella plataforma vacunal que permita una producción escalonada, rápida y de bajo coste para su aplicación en cualquier país del mundo

Aunque los primeros ensayos de vacunas frente a CMV datan de los años 70 del siglo pasado, el mayor impulso a la investigación se dio tras la publicación en el año 2000 de un documento de la Academia Nacional de Medicina de EE. UU. donde instaba a las compañías farmacéuticas a colocar las vacunas frente al CMV dentro del grupo de las de mayor prioridad para su desarrollo.

El tipo de vacuna, la respuesta inmune generada y el objetivo epidemiológico de la vacunación podrían ayudar a decidir la cuestión de a qué población diana se debería dirigir la vacunación. Los recién nacidos con infección congénita y los sujetos inmunodeprimidos son los que sufren las consecuencias más graves tras la infección por CMV. Por tanto, a pesar de que las poblaciones diana ideales siguen siendo controvertidas en la actualidad, parece razonable que las más adecuadas sean las mujeres embarazadas o en edad fértil y los pacientes sometidos a trasplante. En estos últimos, el principal desafío es inducir en un individuo inmunodeprimido una inmunidad adecuada tanto humoral como celular.

Se han propuesto estos posibles grupos diana:

- Vacunación universal de todos los lactantes
- Vacunación universal de chicos y chicas de 12 años
- Vacunación de mujeres seronegativas en edad fértil
- Vacunación de mujeres seropositivas en edad fértil
- Vacunación de todas las mujeres adolescentes o en edad fértil
- Vacunación de receptores de TOS y TPH
- Vacunación de donantes de células madre hematopoyéticas (TCMH)

La posibilidad de vacunar a todos los lactantes en los primeros meses de vida disminuiría la transmisión del CMV en estas primeras etapas en las que la difusión horizontal del virus es muy extensa. Esta estrategia, a su vez, podría prevenir la transmisión del CMV de niños pequeños a sus madres embarazadas. Además, las niñas llegarían a la etapa fértil con una inmunidad aumentada y reforzada por las exposiciones posteriores al virus. Sin embargo, debería comprobarse si la inmunidad posvacunal sería suficiente para evitar las infecciones congénitas o debería administrarse una dosis de refuerzo durante la gestación, siempre que la vacuna demuestre su seguridad en embarazadas.

Si el objetivo epidemiológico primario de la vacuna es prevenir la infección congénita, la inmunización de la población preadolescente debería ser la principal diana; de este modo se evitaría la transmisión sexual del CMV en adultos jóvenes y se dificultaría la transmisión vertical de la madre al feto.

La vacunación de mujeres seronegativas en edad fértil tendría como objetivo el evitar infecciones primarias y su transmisión al feto, mientras que el de vacunar a las seropositivas sería el de evitar reinfecciones y reactivaciones (de hecho, en un reciente estudio se ha observado que cuanto mayor es la cantidad de anticuerpos neutralizantes maternos en mujeres seropositivas, menor es el riesgo de infección congénita por CMV). Tendría más sentido la vacunación universal a todas las mujeres en edad fértil o entre los 10 y 14 años, independientemente de su estado serológico frente al CMV.

?

3.5. Productos en estudio

A pesar de los esfuerzos realizados durante más de 50 años, todavía no se dispone de una vacuna aprobada frente al CMV. Se han ensayado diferentes plataformas:

- Vacunas de subunidades gB recombinantes adyuvadas con MF059, AS01 o AS03
- Vacunas de subunidades CP recombinantes. En modelos animales, los anticuerpos generados contra el pentámero neutralizan la entrada del CMV no sólo en los fibroblastos, sino también en células epiteliales y endoteliales, mostrando capacidad para evitar la primoinfección por el CMV y reducir significativamente los porcentajes de transmisión placentaria de este virus, aunque no disminuye las infecciones congénitas causadas

- Vacunas recombinantes de plásmidos de ADN: ASP0113 (antes llamada VCL-CB01 o TransVax; adyuvada con poloxamer CRL100; codifica pp65-gB), VLC-CT02 (no adyuvada; codifica pp65, IE1, gB). Sus ensayos se han centrado en su mayor parte en la población trasplantada
- Vacunas de ARNm: mRNA-1647 consiste en una nanopartícula lipídica que contiene seis ARNm separados, que codifican colectivamente Gb y las cinco subunidades del CP, induciendo una potente respuesta humoral y celular
- Vacunas de péptidos: los ensayos se han dirigido a receptores de TCMH
- Vacunas con vectores virales: son vacunas que expresan antígenos virales vía un vector viral. Típicamente, los vectores son capaces de infectar células humanas y expresar una o más proteínas sin establecer una infección real, como el virus de la viruela del canario (*canarypox virus*) usados para expresar gB (ALVAC-gB) o pp65 (ALVAC-pp65)
- Vacunas de partículas similares a virus envueltas (*enveloped virus-like particle*; eVLPs) que expresan gB en virus como el de la estomatitis vesicular (VSV), o gB-pp65E1 en el virus de la encefalitis venezolana (AVX601)

Otras plataformas han discontinuado los ensayos tras la fase 2, como la de las vacunas de subunidades gB recombinantes (probablemente por la comprensión de la importancia del CP en la respuesta inmune, por lo que una vacuna eficaz debería combinar gB y CP), las vacunas de virus atenuados cepas AD169, Towne, Towne-Toledo (por las dudas en cuanto a seguridad) y las vacunas transgénicas DISC como la V160 (por no alcanzar los objetivos de eficacia).

De todas las plataformas actuales, las basadas en el ARNm parece que son las que inducen una potente respuesta tanto humoral como celular, además de que ya existe experiencia de seguridad en mujeres embarazadas.

?

3.6. Productos en fases avanzadas

- ASP0113: en un ensayo en fase 2 realizado sobre receptores de trasplante renal CMV-negativo de donante CMV-positivo la vacuna mostró un buen perfil de seguridad, si bien no demostró diferencias respecto al placebo en la proporción de pacientes con viremia >1000 UI/ml desde el día 100 hasta el año tras la administración de la primera dosis de vacuna. Los ensayos de fase 3 en receptores seropositivos de TPH alogénico no tuvieron éxito en el cumplimiento de los criterios de valoración primarios, ya que no mostraron mejoras significativas en la supervivencia general o reducción de la enfermedad de órganos por CMV tras un año de seguimiento.
- mRNA 1647: que codifica gB y CP: los datos provisionales del estudio de fase 1 en 181 adultos de 18 a 49 años mostraron que la vacuna es segura y bien tolerada: el dolor en el lugar de la inyección fue la principal reacción adversa local, mientras que los sistémicos fueron cefalea, astenia y mialgia. No se informaron eventos adversos graves. Sobre la base de estos resultados, se inició un estudio de fase 2 para evaluar la seguridad y eficacia en 252 adultos sanos seronegativos o seropositivos a CMV. Según el análisis intermedio, en los participantes seronegativos para CMV, los títulos de Ac neutralizantes contra la infección de células epiteliales aumentaron, al menos, 12 veces por encima del título medio geométrico inicial (GMT) de los participantes seropositivos para CMV. Los títulos de anticuerpos neutralizantes contra la infección por fibroblastos fueron generalmente equivalentes al GMT inicial en los participantes seropositivos para CMV. En los participantes seropositivos para CMV, los títulos de anticuerpos neutralizantes en la infección de células epiteliales se incrementaron a GMT, al menos, 20 veces hasta más de 32 por encima del GMT inicial respectivo después de la segunda vacunación. Los títulos de anticuerpos neutralizantes contra la infección por fibroblastos aumentaron a niveles, al menos, 2 veces superiores al GMT inicial respectivo. Ya está en marcha el estudio en fase 3 que evaluará la eficacia de la vacuna contra la infección primaria por CMV en una población que incluye mujeres en edad fértil. Está previsto que finalice en el año 2026 y el objetivo final es que esta vacuna se administre a mujeres embarazadas para prevenir la infección por CMV de sus bebés.

A pesar de todos los avances, los investigadores más optimistas consideran que no se dispondrá de una vacuna en los próximos 5-10 años. Es muy posible que las primeras vacunas aprobadas tengan como indicación la prevención de infección, reinfecciones o reactivación en pacientes trasplantados.

?

3.7. Comentarios finales

- El desarrollo de una vacuna frente al CMV es una prioridad, tanto para la prevención de la infección congénita como para la prevención de la infección/reactivación en pacientes inmunodeprimidos.

- La vacuna ideal para la protección frente a la enfermedad por CMV debe inducir respuesta de inmunidad humoral y celular.
- Se considera fundamental el complejo pentamérico, dado su importante papel como diana de la respuesta inmune. Actualmente se considera que una vacuna frente al CMV debería incluir tanto la gB como el pentámero, ya que, con un adyuvante adecuado, podría originar una respuesta inmune muy superior a la generada tras la infección natural.
- Tras más de 50 años de investigación, estamos más cerca que nunca de disponer de una vacuna autorizada contra el CMV, y es la plataforma del ARNm la que parece cumplir con todas las premisas.

?

3.8. Bibliografía

Información general

1. [CAV-AEP. Investigación en vacunas](#)
2. [CAV-AEP. Noticias sobre el citomegalovirus](#)
3. [CDC. Cytomegalovirus \(CMV\) and Congenital CMV Infection](#)

Vacunas frente al CMV

1. Adler S, *et al.* Phase 1 Clinical Trial of a Conditionally Replication-Defective Human Cytomegalovirus (CMV) Vaccine in CMV-Seronegative Subjects. *J Infect Dis.* 2019;220:411-9.
2. Das R, *et al.* Safety, efficacy, and immunogenicity of a replication-defective human cytomegalovirus vaccine, V160, in cytomegalovirus-seronegative women: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis.* 2023;23:1383-94.
3. Esposito S, *et al.* Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection with Vaccines: State of the Art. *Vaccines (Basel).* 2021;9:523.
4. Hu X, *et al.* Human Cytomegalovirus mRNA-1647 Vaccine Candidate Elicits Potent and Broad Neutralization and Higher Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Responses Than the gB/MF59 Vaccine. *J Infect Dis.* 2024 Feb 7:jjad593. doi: 10.1093/infdis/jiad593. Online ahead of print.
5. Permar SR, *et al.* Advancing our understanding of protective maternal immunity as a guide for development of vaccines to reduce congenital cytomegalovirus infections. *J Virol.* 2018;92.pii:e00030-18.
6. Plotkin SA. Can We Prevent Congenital Infection by Cytomegalovirus? *Clin Infect Dis.* 2023;76:1705-07.
7. Plotkin SA, *et al.* Vaccination against the human cytomegalovirus. *Vaccine.* 2019;37:7437-42.
8. Plotkin SA, *et al.* The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S113-22.
9. Reina J. Estado actual de las vacunas frente a la infección congénita por citomegalovirus: la paradoja de la inmunidad previa. *Vacunas* 2020;21:111-20.
10. Scarpini S, *et al.* Development of a Vaccine against Human Cytomegalovirus: Advances, Barriers, and Implications for the Clinical Practice. *Vaccines (Basel).* 2021;9:551.
11. Wang D, *et al.* A replication-defective human cytomegalovirus vaccine for prevention of congenital infection. *Sci Transl Med.* 2016;8:362ra145.

?

4. Virus Zika

4.1. Microorganismo

Al igual que el virus dengue, el de la fiebre amarilla, el de la encefalitis japonesa o el del Nilo Occidental, el virus Zika es un virus ARN que pertenece al género *Flavivirus*. Aislado por primera vez en un mono del bosque Zika en Uganda en 1947, no fue hasta 1952 cuando se describieron los primeros casos de la enfermedad en humanos residentes en Uganda y Tanzania. Poco tiempo después de su identificación, fue hallado en especímenes de mosquito *Aedes africanus*, confirmando su condición de arbovirus y tras análisis filogenéticos realizados en 2012 se demostró la existencia de dos linajes principales: uno africano y otro asiático.

El virus Zika se transmite principalmente por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (siendo *Aedes aegypti* un vector más eficaz que otras especies como *Aedes albopictus*), pero también es posible la transmisión por vía transplacentaria, sexual, por trasplante de órganos, transfusión de hemoderivados o accidentes de laboratorio. El ARN del virus se ha aislado en muestras de saliva, sangre, orina, semen, lágrimas, secreción vaginal, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo y leche materna.

?

4.2. Epidemiología. Impacto

El primer gran brote de Zika descrito en humanos se produjo en la Isla de Yap (Micronesia) en 2007, donde más del 70 % de la población mayor de 3 años se infectó (unos 5000 casos). Un año después se describió el primer caso de transmisión del virus por vía sexual en un ciudadano estadounidense a la vuelta de un viaje a Senegal. De mayor magnitud fue el brote ocurrido en 4 archipiélagos del Pacífico (Polinesia Francesa, Isla de Pascua, Islas Cook y Nueva Caledonia) en los años 2013 y 2014, donde aproximadamente 32 000 personas se infectaron de virus Zika y donde comenzó a evidenciarse el neurotropismo de este virus, relacionándose con casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) y mielitis. El virus fue aislado por primera vez en territorio continental americano (casos autóctonos) en febrero de 2015, cuando las autoridades sanitarias de Brasil aislaron virus Zika en muestras de individuos de un brote de una enfermedad exantemática hasta ese momento de origen desconocido. En octubre de ese mismo año comenzó a observarse un aumento en la incidencia de microcefalia congénita en recién nacidos de los estados del noroeste del país, vinculándose, finalmente a la transmisión vertical del virus Zika a partir de las madres gestantes infectadas. En febrero de 2016, la OMS catalogó la epidemia por virus Zika como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII), dada su vinculación con la microcefalia congénita y otras afecciones neurológicas graves y su expansión a otros territorios. En junio de 2016 se lanzó el Plan Estratégico de respuesta ante el virus Zika, centrado en la prevención y el tratamiento de las complicaciones médicas causadas por la infección de este virus y se publicó el perfil requerido para la elaboración de vacunas (en cuyo desarrollo se involucraron más de 30 entidades). Tras causar más de 1 millón de casos en Brasil, el virus se expandió posteriormente a otros países de la región de las Américas, África, Asia y Oceanía, para luego ir descendiendo su incidencia, lo que propició que la OMS dictaminara el fin de la ESPII en noviembre de 2016. En la actualidad, la enfermedad continúa presente con aparente baja transmisibilidad en diferentes regiones del planeta, aunque se ejerce una vigilancia escasa. Se han descrito casos autóctonos en diferentes países europeos desde 2019, hecho que se relaciona con la expansión a zonas templadas de uno de los posibles vectores: *Aedes albopictus*.

?

4.3. Características clínicas

De forma aproximada, solo el 20 % de las personas infectadas por el virus Zika desarrollan síntomas y, cuando lo hacen (3-14 días después de la infección), estos suelen ser leves (fiebre, exantema, mialgias, artralgias en pequeñas articulaciones, cefalea, malestar general, conjuntivitis no purulenta) y no duran más de 7 días. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos, la infección por virus Zika se relaciona con complicaciones neurológicas como SGB, polineuropatía, encefalomielitis, meningoencefalitis y mielitis transversa. Se ha postulado que la infección previa por virus dengue podría proteger contra formas sintomáticas de Zika, pero faltan más estudios que aclaren la interferencia de los anticuerpos generados contra distintos flavivirus en la presentación clínica de la enfermedad por virus Zika.

El síndrome congénito por virus Zika se caracteriza por la presencia de microcefalia y otras alteraciones de aparición variable, como hipoacusia neurosensorial, alteraciones oculares, lisencefalia e hipertonia muscular y aparece en el 5-15 % de los hijos de mujeres que contraen la infección durante el embarazo, independientemente de si esta es sintomática o no. La enfermedad adquirida durante el embarazo se ha relacionado también con casos de aborto, muerte neonatal periparto y prematuridad.

?

4.4. Papel de la vacunación en el control de la enfermedad

En la actualidad, no existe ninguna vacuna autorizada para su uso en humanos, pero existen varios candidatos en distintas fases de investigación. Las principales se resumen en la [tabla 52.1](#). El descenso en la incidencia de Zika en todo el mundo ha dificultado la realización de ensayos clínicos con vacunas, recurriéndose en ocasiones a ensayos de exposición controlada al virus en los que se extremaron las medidas de seguridad.

Las tecnologías empleadas en la búsqueda de vacunas contra esta enfermedad son diversas:

- **Vacunas inactivadas.** Fabricadas utilizando calentamiento físico o reactivos químicos para anular la patogenicidad y conservar su antigenicidad, las vacunas inactivadas pueden generar potentes respuestas antivirales contra el virus Zika, mediante la producción de anticuerpos neutralizantes y células T CD8 y CD4. Hasta la fecha, se han desarrollado o completado ensayos clínicos de fase I y II con cuatro vacunas inactivadas contra el virus Zika ([tabla 52.1](#)). Las vacunas inactivadas tienen la ventaja de ser seguras y estables durante el almacenamiento, sin embargo, debido a su baja inmunogenicidad, las vacunas inactivadas a menudo requieren adyuvantes o dosis múltiples para estimular una respuesta inmunitaria más potente y duradera. Además, la inactivación de la vacuna puede dar lugar a reacciones de anticuerpos subneutralizantes, incrementando la posibilidad de generar enfermedad en individuos vacunados tras la exposición al virus en la naturaleza.
- **Vacunas vivas atenuadas.** Existen dos enfoques principales para desarrollar este tipo de vacunas:
 - el primero, implica la introducción deliberada de mutaciones específicas en el genoma del virus
 - el segundo, implica el desarrollo de flavivirus quiméricos que expresan las proteínas prM/E del virus Zika dentro del marco genético del virus de la fiebre amarilla o del virus dengue (DENV).
 - el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) estadounidense formuló rZIKV/D4?30-713, que utiliza el DENV-4 como base e incluyó las proteínas de superficie prM/E del virus Zika como antígenos. Esta creación ha pasado ya a la primera fase de pruebas clínicas.
 - la vacuna quimérica de Zika prM/E y JEV SA14-14-2 desarrollada por el Instituto de Microbiología y Epidemiología de Pekín protegió a ratones y primates de la infección por virus Zika. Esta vacuna demostró una buena protección contra la diseminación intrauterina del virus Zika en ratones.
 - En comparación con las vacunas inactivadas, las vacunas vivas atenuadas suelen proporcionar una inmunidad rápida y duradera sin necesidad de adyuvantes ni inmunización de refuerzo. Sin embargo, para las mujeres embarazadas y las personas inmunodeprimidas, la vacuna viva atenuada podría suponer un riesgo para su salud, lo cual puede limitar su uso a la hora de prevenir el zika congénito.
- **Vacunas basadas en ácidos nucleicos.**
 - **Vacunas de ADN.** Las vacunas de ADN utilizan las células del receptor para fabricar antígenos víricos endógenos, induciendo respuestas inmunitarias celulares y humorales. Estas vacunas suelen contener los genes que codifican las proteínas E y prM y están diseñadas para provocar ambos tipos de respuestas inmunitarias. VRC5283 y VRC5288, vacunas de ADN desarrolladas por el NIAID, están compuestas por prM/E del virus Zika y una quimera prM/E, respectivamente. Los resultados preliminares de los ensayos clínicos iniciales mostraron que las vacunas de ADN inducen anticuerpos fuertemente neutralizantes con un buen perfil de seguridad. Debido a su tolerabilidad favorable, la vacuna VRC5283 ha pasado a la fase II de los ensayos clínicos, sin embargo, siguen siendo necesarios estudios adicionales para avanzar en su desarrollo. Las vacunas de ADN son estables a temperatura ambiente, relativamente baratas de desarrollar y fáciles de fabricar, lo que las convierte en una opción rentable y práctica para hacer frente a epidemias en países de Índice de Desarrollo Humano bajo o intermedio. Sin embargo, uno de los principales problemas de las vacunas de ADN es su fragilidad cuando son integradas en el organismo de forma exógena.
 - **Vacunas de ARNm.** Las vacunas de ARNm también emplean el sistema de expresión proteica celular del receptor para generar antígenos inmunógenos. Moderna y empresas colaboradoras han ideado dos vacunas de ARNm, la mRNA-1325 y la mRNA-1893, que han mostrado resultados alentadores al proporcionar una protección completa frente a la infección por virus Zika en ratones y monos rhesus. Actualmente, la mRNA-1893 se encuentra en ensayos de fase II en humanos. Pardi y su equipo han formulado una vacuna de ARNm con el gen prM/E de Zika protegido por una nanopartícula lipídica (prM/E-ARNm-LNP) que se ha mostrado segura e inmunógena en animales de experimentación. Aunque la producción rápida y la flexibilidad de las vacunas de ARNm las convierten en opciones atractivas, suelen requerir de un almacenamiento a bajas temperaturas, con todos los requerimientos logísticos que ello conlleva.
- **Vacunas de vectores virales.** Diferentes retrovirus, lentivirus y adenovirus han sido los utilizados para crear vacunas que infecten las células del receptor, faciliten la expresión de genes de virus Zika y provoquen respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares. Estas vacunas pueden provocar importantes reacciones inmunitarias innatas y adaptativas en el organismo. Por ejemplo, la vacuna Ad26.ZIKV.001, hecha con un vector adenovirus recombinante e incompetente para la replicación que codifica las proteínas M y E modificadas del virus Zika, provocó potentes respuestas neutralizantes con escasos efectos secundarios (fatiga o dolor de cabeza). Del mismo modo, las proteínas prM/E del virus Zika expresadas en una plataforma que utilizaba el vector adenovirus de chimpancé generaron una protección de casi el 100% frente a la infección por Zika en diversos estudios, impidiendo el desarrollo de viremia y la llegada del virus al cerebro y otros tejidos, superando en este aspecto a las vacunas anteriores. Otros candidatos han empleado plataformas basadas en el virus del sarampión o vaccinia con resultados igualmente prometedores.

- **Vacunas recombinantes.** Este tipo de vacunas se crean utilizando ADN plasmídico que codifica un gen específico en bacterias, levaduras o células de insecto. En comparación con las vacunas de ADN, estas vacunas basadas en proteínas tienen la ventaja de evitar la hipotética posibilidad de inserción genómica. Además, la seguridad de esta vacuna basada en proteínas supera la de las vacunas basadas en virus inactivados o vectores virales, ya que elimina los riesgos de inactivación incompleta y de reacciones adversas a los vectores en el organismo receptor de la vacuna. Los candidatos que se han demostrado más inmunógenos en animales de experimentación son aquellos que utilizan virosomas o *virus-like particles* (zika y quiméricas).

Tabla 52.1. Vacunas contra virus Zika en fase de investigación clínica.

Tipo de Vacuna	Nombre del preparado	Antígeno	Fase de investigación	Empresa fabricante	Adyuvante
Vacunas inactivadas	ZPIV PIZV/TAK-426 VLA1601 BBV121	Virus completos	Fase I	NIAID/WRAIR/BIDMC Takeda Pharmaceuticals Valneva Austria GmbH Bharat Biotech International	Aluminio
Vacunas ADN	VRC5288 VRC5283 GLS-5700	prM/E	Fase I Fase II Fase I	NIAID, VRC NIAID, VRC GeneOne Life Science/IPh	Ninguno
Vacunas vivas atenuadas	rZIKV/D4?30-713	prM/E	Fase I	NIAID	Ninguno
Vacunas ARNm	mRNA 1325 mRNA 1893	prM/E	Fase II Fase II	Moderna Therapeutics Moderna Therapeutics	Ninguno
Vacunas de vectores virales	MV-ZIKA-RSP MV-ZIKA ChAdOx1 ZIKA Ad26.ZIKV.001	ZIKV M-Env	Fase I	Themis Bioscience GmbH Themis Bioscience GmbH University of Oxford Janssen Vaccines	Ninguno

Abreviaturas: **ZPIV, PIZV:** Zika virus purified vaccine. **VRC:** Vaccine Research Center. **prM:** premembrane. **E:** envelope. **WRAIR:** Walter Reed Army Institute of Research. **NIAID:** National Institute of Allergy and Infectious Diseases (EUA). **BIDMC:** Beth Israel Deaconess Medical Center. **IPh:** Inovio Pharmaceuticals. **MV:** measles virus. **ChAdOx1:** chimpanzee adenovirus Oxford 1.

Adaptada de Huang Z, Zhang Y, Li H, Zhu J, Song W, Chen K, Zhang Y, Lou Y. Vaccine development for mosquito-borne viral diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1161149.

?

4.5. Comentarios finales

- La investigación y el desarrollo de vacunas dependen en gran medida de la experimentación en zonas epidémicas, por lo que en este caso es muy difícil estimar la eficacia de las mismas sin la existencia de una transmisión continua de enfermedad por virus Zika. Aunque los casos mundiales de la enfermedad han disminuido desde 2017, en varios países y regiones endémicas la transmisión sigue produciéndose, pero a niveles aparentemente bajos, lo que plantea dificultades para el desarrollo y la evaluación de las vacunas que están en investigación. Para hacer frente a esto es necesario desarrollar estudios controlados de exposición humana a la infección y probar así la eficacia de la vacuna, además de llevar a cabo más experimentos clínicos dirigidos a las poblaciones de las regiones más gravemente afectadas por este virus.
- Actualmente se están realizando ensayos clínicos con cinco tipos de vacunas contra el virus Zika: vacunas vivas atenuadas, vacunas inactivadas, vacunas de ácidos nucleicos, vacunas vectorizadas virales y vacunas de subunidades recombinantes. Las vacunas inactivadas ofrecen ventajas de producción, seguridad y conservación; sin embargo, su inmunogenicidad suele ser inferior a la de las vacunas vivas atenuadas y se necesitan adyuvantes para estimular respuestas inmunitarias de alto nivel. Las vacunas de ADN ofrecen ventajas en cuanto a estabilidad y producción masiva, pero hay que tener en cuenta su baja inmunogenicidad. En comparación con las vacunas inactivadas, las vacunas víricas vectorizadas no requieren adyuvantes ni dosis de refuerzo. Las vacunas de subunidades recombinantes estimulan respuestas inmunitarias protectoras y terapéuticas duraderas, representando actualmente una forma práctica y viable de desarrollar inmunidad contra el virus Zika. El desarrollo de vacunas seguras y eficaces contra el virus Zika sigue siendo un reto para investigadores y científicos, por lo tanto, los gobiernos deben aumentar sus esfuerzos para ayudar a las empresas en términos de políticas y fondos para realizar más ensayos clínicos y fabricar vacunas contra este virus que sigue representando una amenaza a nivel mundial, especialmente si tenemos en cuenta la expansión de su vector como consecuencia del aumento de la

temperatura media ambiental a nivel global.

?

4.6. Bibliografía

1. De Araújo TVB, *et al.* Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: Final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:328-36.
2. Huang Z, *et al.* Vaccine development for mosquito-borne viral diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1161149.
3. Krauer F, *et al.* Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barré Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med.* 2017;14:e1002203.
4. Musso D, *et al.* Zika Virus Infection – After the Pandemic. *N Engl J Med.* 2019;381:1444-57.
5. Peng ZY, *et al.* A review on Zika vaccine development. *Pathog Dis.* 2024;82:ftad036.

2

5. Ébola

5.1. Microorganismo

El virus del Ébola pertenece a uno de los tres géneros (Cuevavirus, Ebolavirus y Marburgvirus) de la familia de los filovirus (*Filoviridae*) y se le conocen 5 especies: Zaire (EBOV, antes ZEBOV), Bundibugyo (BDBV), Sudán (SUDV, antes SEBOV), Reston (RESTV) y Tai Forest (TAFV, antes Côte d'Ivoire). Las 3 primeras se han asociado a grandes brotes de enfermedad por el virus del Ébola (EVE) en África.

La glucoproteína (GP) de superficie es la proteína clave y esencial en la interacción del virus con las células (unión al receptor celular), el componente antigénico más externo y el inductor de las respuestas inmunes humorales y celulares en el huésped infectado, por lo que es la diana elegida en los ensayos clínicos de tratamientos y vacunas frente al ébola.

?

5.2. Epidemiología. Impacto

En 1976 se identificó este virus por primera vez en dos brotes simultáneos ocurridos, uno en Sudán del Sur y otro cerca del río Ébola, en lo que ahora es la República Democrática del Congo (RDC) y antes Zaire.

Desde entonces se han registrado 13 brotes de la enfermedad por este virus. El más extenso se desarrolló entre 2014 y 2016 en Guinea, Sierra Leona y Liberia y se saldó con más de 28 000 casos y 11 000 muertes.

El segundo gran brote ocurrió en RDC y duró desde agosto de 2018 a junio de 2020, con 3470 casos y 2287 fallecidos. En febrero de 2021, se declararon dos brotes, uno en RDC con 12 casos confirmados (6 fallecidos) y dado por finalizado el 3 de mayo, y otro brote en Guinea con 23 casos y 12 fallecidos, dado por finalizado el 19 de junio. El 8 de octubre se anunció un nuevo caso confirmado en RDC.

En el primer gran brote el 20 % de los casos ocurrieron en niños, mientras en el segundo niños y adolescentes menores de 18 años representaron el 29 % de los casos.

La mortalidad global se sitúa, históricamente, alrededor del 50 % (25-90 %). Es más alta entre los niños menores de 5 años, llegando al 80 % en Guinea durante la epidemia de 2014-16.

El reservorio natural son los murciélagos frugívoros de las regiones boscosas del África central. De ahí pasa a diversos mamíferos, entre ellos a los humanos, por diversas vías. En las personas infectadas, el virus se puede detectar en todos los fluidos corporales, incluida la leche materna. La transmisión del virus de persona a persona ocurre por contacto directo o indirecto (superficies y objetos contaminados) con los fluidos corporales de una persona infectada o que ha muerto de EVE. El contacto con chimpancés, gorilas y duikers (un pequeño antílope africano) se ha implicado directamente en varios brotes humanos.

?

5.3. Características clínicas

La EVE, antes llamada fiebre hemorrágica del Ébola, es una enfermedad grave, a menudo mortal en el ser humano. El periodo de incubación es de 2-21 días. Las personas no son contagiosas hasta que aparecen los síntomas.

Se manifiesta inicialmente por síntomas como fiebre, malestar, cefalea, mialgia y dolor de garganta, y después diarrea, vómitos, afectación general grave y en 10-50 % de los casos, manifestaciones hemorrágicas diversas. Las pruebas básicas de laboratorio muestran leucopenia, trombopenia y afectación hepática.

?

5.4. Papel de la vacunación en el control de la enfermedad

Todas las personas sospechosas de infección deben ser ingresados en centros de aislamiento, tratando adecuadamente sus fluidos corporales y excretas. Los casos graves requieren cuidados intensivos. El tratamiento con líquidos y electrolitos por vía intravenosa y el soporte nutricional pueden reducir la tasa de mortalidad hasta un 40 %.

Existen dos tratamientos aprobados por la Food And Drug Administration (FDA) para tratar la EVE causada por la especie del Zaire con la finalidad de reducir la mortalidad de adultos y niños enfermos. Inmzebexternal (Inmzeb), una combinación de tres anticuerpos monoclonales aprobada en octubre de 2020, redujo la mortalidad al 33,8 % de los casos tratados frente al 51 % del grupo control. Ebangaexternal (Ebanga), anticuerpo monoclonal único aprobado en diciembre de 2020, redujo la mortalidad al 35,1 % frente al 49,4 % del grupo control.

Una vacuna efectiva podría contribuir de forma importante a la limitación o interrupción de la transmisión del virus, reduciendo la población susceptible, debiendo acompañarse de otras medidas como el diagnóstico precoz, la disponibilidad de laboratorio para las detecciones, los protocolos de cuarentena efectivos, el entierro seguro de las personas fallecidas para evitar la transmisión y el monitoreo continuo de la comunidad afectada.

La vacuna candidata ideal para la EVE debería proporcionar una protección rápida después de una inmunización de dosis única, ser eficaz si se administra después de la exposición y ser multivalente o eficaz en todas las cepas y especies del virus del Ébola. Actualmente existen datos de una alta eficacia de dos vacunas.

La lucha contra el Ébola con vacunas se ha centrado en la estrategia de vacunación “en anillo” durante los brotes: identificar y vacunar rápidamente a los contactos de las personas con EVE, así como a los contactos de los contactos, a los trabajadores sanitarios y esenciales de primera línea. Aunque esta estrategia ayudó a controlar la transmisión de la EVE, los grandes brotes se prolongaron durante años a pesar de la vacunación, además de suponer un gran desafío logístico, siendo el principal de ellos identificar a todos los casos y contactos. Por ello, la estrategia más eficaz para reducir los brotes debería ser la combinación de:

- Vacunación rutinaria de los trabajadores sanitarios y esenciales de primera línea y otros grupos de alto riesgo en las áreas endémicas de EVE
- Campañas de vacunación geográficas y/o poblacionales durante los brotes. Debe comprender todas las edades y géneros, incluidas las embarazadas y lactantes. Si bien el esfuerzo logístico y el coste, así como el suministro de vacunas, de montar esta campaña son mucho mayores que los de la vacunación en anillo, esto probablemente se vería compensado por la posibilidad de poner fin a los brotes mucho antes y evitar su reaparición a través de una nueva transmisión a través de los sobrevivientes o por el reservorio animal
- Vacunación dirigida de parejas sexuales de supervivientes masculinos, ya que el virus puede persistir en el semen durante meses o incluso años después de la recuperación de la enfermedad aguda
- Expansión de la población objetivo después de que se declara finalizado el brote, ya que el virus permanece en el reservorio animal y, por tanto, el riesgo de nuevas infecciones es elevado

?

5.5. Productos en estudio

La OMS clasifica las vacunas frente al virus del Ébola en 3 categorías:

Categoría 1: vacunas recombinantes de vectores virales no replicantes. Tienen la ventaja de ser más seguras, en particular para las personas inmunodeprimidas, pero pueden requerir de varias dosis. Se han descrito diferentes vacunas candidatas, la mayoría basadas en adenovirus como vector.

- Ad26-ZEBOV (Zabdeno)/MVA-BN-Filo (Mvabea) (Janssen Vaccines-Johnson & Johnson/Bavarian Nordic, EE. UU.). Pauta secuencial

con un adenovirus tipo 26 que expresa la glicoproteína (GP) de un EBOV variante Mayinga, y un poxvirus vaccinia Ankara modificado (MVA) con la GP de las especies EBOV, SUDV y Marburg, y con una proteína nuclear de la especie Taï Forest (MVA-BN-Filo). Fase 3

- ChAd3-EBOV-Z (Sabin Vaccines Institute/GSK, EE. UU./Rusia). Cepa EBOV Mayinga. Fase 2
- Ad5-EBOV (CanSino Biologics Inc./Beijing Institute of Biotechnology, China). Cepa EBOV Makona. Fase 2. Autorizada en China desde 2017

Categoría 2: vacunas recombinantes de vectores virales atenuados replicantes, como el virus de la estomatitis vesicular (VSV), modificados mediante ingeniería genética inversa para perder la expresión de su GP de superficie y, en cambio, expresar la del virus del Ébola (cepa Kikwit). Producen una respuesta inmunitaria más fuerte y duradera, pero pueden ser menos adecuadas para poblaciones con un estado inmunológico debilitado.

- rVSV?G-ZEBOV-GP (Erbevo, MSD, Alemania). Contiene albúmina sérica humana recombinante derivada de arroz y VSV que expresa GP de la cepa EBOV Kikwit. Fase 3
- GamEvac-Combi (Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rusia). Cepa EBOV Makona. 1.ª dosis con VSV como vector, 2.ª dosis con adenovirus como vector. Fase 4. Autorizada en Rusia desde 2019

Categoría 3: otras estrategias vacunales que no utilizan vectores virales. Incluyen desde virus inactivados hasta plásmidos que permiten la expresión de GP de diferentes cepas del virus del Ébola o GP recombinante dentro de nanopartículas inyectables. Actualmente todos estos ensayos se encuentran en fase 1.

- Delta VP30 (Universidad de Tokyo & Waisman Biomanufacturing, Japon/EE. UU.). Cepa EBOV
- INO-4201 (Inovio Pharmaceuticals, EE. UU.). Cepas EBOV de epidemias entre 1978 y 2008)
- EpivacEbola (Rospotrebnadzor, Rusia). Cepa EBOV Makona
- Nanoparticle recombinant Ebola GP vaccine (Novavax, EE. UU.). Cepa EBOV Makona

?

5.6. Productos en fases avanzadas

En conjunto, los estudios disponibles muestran que la vacuna rVSV-ZEBOV (Erbevo) tiene un perfil de seguridad aceptable, una eficacia del 97,5 % (95,8-98,5 %), con protección del 100 % (90,3-100 %) en cuanto a mortalidad en vacunados 10 o más días antes del comienzo de la enfermedad y su respuesta inmune se mantiene, al menos, durante 2 años.

En octubre de 2019 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) dio su opinión positiva sobre la vacuna Erbevo. En noviembre fue precalificada por la OMS y en diciembre fue finalmente autorizada condicionalmente por la EMA y la Food and Drug Administration (FDA), así como en ocho países africanos (Burundi, Ghana, Guinea, República Centroafricana, RDC, Ruanda, Uganda y Zambia). La EMA cambió la autorización a comercialización completa el 14 de enero de 2021.

Actualmente, se utiliza con pauta de una única dosis por vía intramuscular para inmunizar a mayores de 18 años, excluyendo a embarazadas y lactantes (aunque desde junio de 2019 sí vacunan a embarazadas en RDC), estando contraindicada en hipersensibilidad a proteínas del arroz. Se conserva entre -80 °C y -60 °C durante 36 meses y entre +2 °C y +8 °C durante 14 días.

Se usa durante los brotes en curso para limitar la propagación de la enfermedad mediante la estrategia en anillo, vacunando a los contactos de los casos confirmados o probables, a los contactos de los contactos y a los sanitarios y otras personas que participan en la respuesta al brote de Ébola (técnicos, auxiliares, personal de seguridad, etc). También se usa para vacunar a personas infectadas, ya que reduce la mortalidad. El 12 de enero de 2021 el International Coordinating Group (ICG) on Vaccine Provision, constituido por UNICEF, OMS, Federación Internacional de Sociedades de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja (IFRC) y Médicos sin Fronteras, anunciaron el establecimiento de una reserva mundial de esta vacuna para responder a brotes.

En mayo de 2020, la EMA recomendó conceder la autorización de comercialización por “circunstancias excepcionales” a Ad26-ZEBOV (Zabdeno)/MVA-BN-Filo (Mvabea) para mayores de un 1 año de edad, siendo finalmente autorizada el 1 de julio. La vacuna se administra en 2 dosis vía intramuscular: Zabdeno primero y Mvabea aproximadamente 8 semanas después como segunda dosis. No hay datos sobre su uso en embarazadas y durante la lactancia, aunque se está utilizando en estos grupos durante los brotes. Mvabea contiene trazas de gentamicina,

proteínas de pollo y huevo. Tienen un periodo de validez de 4 años entre -85 °C y -55 °C. Pueden transportarse entre -25 °C y -15 °C, debiendo ser usadas en los siguientes 20 meses, y conservarlas en nevera entre +2 °C y +8 °C durante un período de hasta 8 meses.

En ausencia de datos de eficacia de estudios clínicos, el efecto protector de estas vacunas se ha inferido a partir de los datos de inmunogenicidad. Entre el 98 % y el 100% de los vacunados presentan una respuesta de anticuerpos específicos frente a la GP del EBOV, con una duración de al menos un año.

Su régimen de 2 dosis no es adecuado para una respuesta a un brote donde se necesita protección inmediata, pero sí en la estrategia de vacunación en anillos. Para las personas con riesgo inminente de exposición al Ébola (por ejemplo, los profesionales de la salud y los que viven o visitan áreas con un brote de enfermedad por el virus del Ébola en curso) que completaron el régimen de vacunación de 2 dosis de Zabdeno y Mvabea, se debe considerar una vacuna de refuerzo de Zabdeno si han pasado más de 4 meses desde que se administró la segunda dosis.

En julio de 2020 finalizó el estudio en fase 4 de la vacuna combinada de vectores GamEvac-Combi (1.ª dosis con vector VSV, 2.ª dosis a los 21 días con vector adenovirus). Solo hay publicados datos de las fases 1 y 2. En 2015 se autorizó en Rusia para uso de emergencia.

?

5.7. Comentarios finales

- Las vacunas frente al Ébola constituyen un arma de gran valor en la lucha contra los recurrentes brotes de ébola en el continente africano. Al tratarse de una infección con una tasa de ataque relativamente baja y que requiere el contacto directo (o indirecto, a través de objetos contaminados), la estrategia de vacunación en anillos puede ser un enfoque apropiado, aunque podría no ser adecuada en grandes brotes si no se acompaña de otras estrategias.
- El éxito de estas vacunas dependerá de la persistencia en el tiempo de la protección conferida tras una dosis inicial, pues la necesidad de dosis de refuerzo reduciría su efectividad por las dificultades logísticas propias de los programas de vacunación con dosis múltiples en regiones con inestabilidad y sistemas sanitarios vulnerables.
- Otras cuestiones pendientes de aclarar: la inmunogenicidad y seguridad de la vacunación en niños, mujeres gestantes e inmunodeprimidos. También la aceptabilidad social, pues la implementación de las medidas de prevención en poblaciones de regiones en desarrollo e inestabilidad requiere la implicación social.

?

5.8. Bibliografía

Información general

1. [CAV-AEP. Noticias sobre el ébola](#)
2. [CDC. Ebola \(Ebola Virus Disease\)](#)
3. [CDC. History of Ebola Virus Disease \(EVD\) Outbreaks](#)
4. [WHO. Ebola virus disease](#)
5. [WHO. Ebola virus disease. Disease outbreak news](#)

Vacunas frente al ébola

1. Choi MJ, *et al.* Use of Ebola Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(No. RR-1):1-12.
2. Martin B, *et al.* Ebola, des premiers vaccins disponibles. *Med Sci (Paris)* 2020;36:1027-33.
3. Matz KM, *et al.* Ebola vaccine trials: progress in vaccine safety and immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:1229-42.

4. Marzi A, *et al.* Current Ebola Virus Vaccine Progress. *BioDrugs*. 2019;33:9-14.
5. O'Donnell K, *et al.* The Ebola virus glycoprotein and its immune responses across multiple vaccine platforms. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19:267-77.
6. Ollmann E. A Vaccine against Ebola Virus. *Cell*. 2020;181:6.
7. Sharma AR, *et al.* Recent developments and strategies of Ebola virus vaccines. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;60:46-53.
8. Tomori O, *et al.* Ebola virus disease: current vaccine solutions. *Curr Opin Immunol*. 2021;71:27-33.
9. Walldorf JA, *et al.* CDC Emergency Ebola Vaccine Taskforce. Considerations for use of Ebola vaccine during an emergency response. *Vaccine*. 2019;37:7190-200.

2

6. Virus Respiratorio Sincitial

Se ha incluido dentro del capítulo 43 dedicado a este virus un apartado que se irá actualizando sobre la evolución de las vacunas frente al VRS. [Inmunoprevención en fase de investigación](#) .

2

7. Enlaces de interés

- [Centers for Disease Control and Prevention. Yellow book 2024. Malaria](#)
- [Centers for Disease Control and Prevention. Yellow book 2024. Viral Hemorrhagic Fevers](#)
- [Centers for Disease Control and Prevention. Yellow book 2024. Zika](#)
- [Guía de uso de clinicaltrials.org](#)
- [Ministerio de Sanidad. Información técnica a profesionales sanitarios. Virus Zika](#)
- [Organización Panamericana de la Salud. Zika](#)
- [PATH. Malaria Vaccine initiative](#)
- [U.S. National Library of Medicine. Clinical trials. Buscador de ensayos clínicos](#)
- [World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-seventh report. Annex 9. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series, N.º 1004, 2017](#)
- [World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-seventh report. Annex 10. Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations. WHO Technical Report Series, N.º 1004, 2017](#)
- [World Health Organization. Tracking the New Vaccine Pipeline](#)

- [World Health Organization. Virus de Zika](#)
- [World Health Organization. WHO's vision and mission in immunization and vaccines 2015-2030](#)

2

8. Historial de actualizaciones

15 de marzo de 2021	Creación de todos los apartados del capítulo
15 de octubre de 2021	Actualización del apartado 5. Virus Respiratorio Sincitial
27 de octubre de 2021	Actualización de los apartados 3 y 4. Citomegalovirus y Ébola
20 de diciembre de 2021	Incorporación del apartado 6 "Paludismo o malaria"
05 de mayo de 2022	Actualización de los apartados 5.5 y 5.6 de VRS. Nueva bibliografía de VRS
19 de diciembre de 2022	Actualización del apartado 5.6 de VRS. Nueva bibliografía de VRS
03 de enero de 2023	Actualización de todos los apartados de "Paludismo o malaria". Nueva bibliografía y enlaces de int
25 de enero de 2023	Cambio de nombre a Manual de Inmunizaciones y traspaso de la información sobre VRS al capítul
01 de abril de 2023	Actualización de la epidemiología del paludismo
15 de enero de 2024	Actualización de los apartados "Puntos clave" y los subapartados 6.2, 6.4 y 6.6 de paludismo. Nue
7 de marzo de 2024	Cambio de número de todo el capítulo pasando a ser el 52. Introducción de apartado completo de "Citomegalovirus". Nuevas citas bibliográficas

-oOo-

Dirección URL original: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-52>