

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVOS ADYUVANTES EN VACUNAS
DE USO HUMANO: TIPOS Y
MECANISMOS DE ACCIÓN**

Alumno: Jonay Siverio de Armas

Tutor: José Bruno Celso Fariña Espinosa

Co-tutora: Ana María Santoveña Estévez

Curso Académico: 2020-2021

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica

Área de conocimiento: Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Índice

Resumen.....	4
Abstract.....	5
1. Introducción.....	6
2. Objetivos.....	8
3. Material y métodos.....	8
4. Resultados y discusión.....	10
4.1. Los adyuvantes en la formulación de vacunas.....	10
4.2. Características del adyuvante idóneo.....	13
4.3. Clasificación, tipos de adyuvantes y mecanismos de acción.....	13
4.4. Control de calidad (EMA).....	18
4.5. Seguridad y toxicidad de los adyuvantes.....	20
4.6. Nuevos adyuvantes comercializados y en fase de investigación.....	21
5. Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24

Resumen

El desarrollo de las vacunas ha supuesto uno de los mayores hitos de la ciencia en la lucha contra las enfermedades infecciosas. El objetivo principal que se persigue al administrar una vacuna es crear inmunidad en el paciente, generando una respuesta inmunitaria capaz de combatir al microorganismo tras una exposición futura. Las vacunas activan el sistema inmune innato y, además, a las células presentadoras de antígenos. Posteriormente, se activa el sistema inmune adaptativo, responsable de conferir la inmunidad.

A lo largo de los años se han descubierto nuevas sustancias que potencian, aceleran y prolongan la respuesta inmunitaria. Estas reciben el nombre de adyuvantes y han permitido avanzar en el desarrollo de vacunas destinadas a prevenir muchas enfermedades, mejorando la capacidad de desarrollar inmunidad frente a ellas. El avance en el estudio de adyuvantes ha permitido ir obteniendo vacunas más sofisticadas, seguras y eficaces, consiguiendo no solo que la respuesta perseguida con su administración sea cada vez más específica, sino que también se consiga a menor dosis y se minimice al máximo la posible toxicidad asociada a su uso.

Su autorización la establecen las agencias reguladoras de medicamentos, ya que deben satisfacer unos requisitos para incluirse en la composición de una vacuna, siendo imprescindible para que sea comercializado. Para ello, se realizan numerosos ensayos, tanto del adyuvante en solitario como en combinación con el antígeno, con el principal objetivo de optimizar su uso en la vacuna y lograr una formulación con las mejores garantías de calidad y efectividad para el/la paciente.

Palabras clave: vacuna, adyuvantes, respuesta inmune, eficacia, inmunidad.

Abstract

The development of vaccines has been one of the major milestones of science in the fight against infectious diseases. The main objective of administering a vaccine is to create immunity in the patient, generating an immune response capable of fighting the microorganism after future exposure. Vaccines activate the innate immune system and, in addition, antigen-presenting cells. Subsequently, the adaptive immune system, responsible for conferring immunity, is activated.

Over the years, new substances have been discovered that enhance, accelerate, and prolong the immune response. These are called adjuvants and have allowed progress to be made in the development of vaccines aimed at preventing many diseases, improving the capacity to develop immunity against them. Progress in the study of adjuvants has made it possible to obtain more sophisticated, safer, and more effective vaccines, achieving not only that the response sought with their administration is increasingly more specific, but also that it is achieved at lower doses and that the possible toxicity associated with their use is minimized to the maximum.

Its authorization is established by the drug regulatory agencies, since it must meet certain requirements to be included in the composition of a vaccine, and it is essential for it to be marketed. For this purpose, numerous trials are carried out, both of the adjuvant alone and in combination with the antigen, with the main objective of optimizing its use in the vaccine and achieving a formulation with the best guarantees of quality and effectiveness for the patient.

Key words: vaccine, adjuvants, immune response, efficacy, immunity.

1. Introducción.

Con el paso de los años, y gracias a la investigación, la ciencia ha conseguido el mayor de los logros para la mejora de la salud poblacional, el desarrollo de vacunas, una forma muy eficaz y segura de conseguir erradicar o disminuir la incidencia de numerosas enfermedades, evitando la expansión de la misma mediante la inmunización de la población (1).

La vacunación ha conseguido tener un gran impacto en la sociedad, logrando la prevención de enfermedades y muertes asociadas a la instauración de las mismas. El avance se ha visto reflejado en el uso de técnicas más sofisticadas que han permitido el perfeccionamiento de las vacunas, logrando mejores resultados en el/la paciente y, a su vez, minimizando el número de efectos adversos, para lograr un balance beneficio-riesgo favorable (1,2).

Las primeras vacunas que se fabricaron estaban basadas en formulaciones vivas atenuadas o realizadas con el microorganismo completo (1). Si bien estas vacunas se siguen utilizando en la actualidad, su producción es menor debido a que algunas de ellas han dado lugar a la aparición de reactogenicidad (3), o la potencia y eficacia no han sido las esperadas. Con el paso del tiempo, se han conseguido obtener vacunas más purificadas, realizadas con subunidades del microorganismo, antígenos purificados, o vacunas recombinantes (1).

El hecho de obtener vacunas altamente purificadas hace que sea necesario el uso de nuevas sustancias, denominadas adyuvantes, que forman parte de la formulación (vacuna) y que actúan potenciando la respuesta inmune de la persona que la recibe, además de prolongar la inmunidad asociada a la vacunación. La respuesta inmune que se produce es específica, potente y lo más importante es su gran duración, lo cual permite hacer frente al antígeno tras una futura exposición y combatirlo, impidiendo que se instaure la enfermedad (1,2,3).

El adyuvante por lo tanto ayuda al sistema inmunitario a hacer frente al microorganismo, potenciando los efectos buscados con la administración de la vacuna, y por ende una mejor inmunidad. No obstante, a pesar de la innovación

que ha supuesto su descubrimiento, muchos de ellos continúan en fase de investigación (2).

2. Objetivos.

El objetivo principal de este trabajo se centra en realizar una revisión bibliográfica sobre los adyuvantes de vacunas de uso humano y su aplicación en las mismas, así como estudiar los diferentes tipos existentes, sus mecanismos de acción y las vacunas que incluyen con los mismos.

A partir de este objetivo se establecen otros más específicos como son:

- Abordar el estudio de nuevos adyuvantes autorizados para su comercialización y las vacunas donde se incluyen,
- Conocer los requisitos necesarios para la aprobación de los adyuvantes de vacunas de uso humano por las agencias reguladoras de medicamentos.
- El estudio de nuevos adyuvantes que se encuentran en fase de investigación.

3. Material y métodos.

Para la elaboración de esta memoria se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando como bases de datos: Medline (a través de "Pubmed"), Redalyc, Agencia Europea del Medicamento (EMA) y Scielo; entre otros recursos web de carácter científico relacionados con definiciones, tipos, mecanismos de acción, seguridad y toxicidad de adyuvantes.

En cuanto a la estrategia de búsqueda se realizó con palabras clave en las bases de datos. Las palabras claves seleccionadas fueron: "adyuvantes", "vacuna", "respuesta inmunitaria", "eficacia", "inmunidad", "seguridad", "toxicidad", "tipos de adyuvantes", "mecanismo de acción de adyuvantes" (en español e inglés).

Los criterios de inclusión fueron: artículos, revistas y páginas web de carácter científico, en español o inglés, de los últimos diez años (2011-2021) en alguno de estos recursos (salvo para los relacionados con la definición, historia, control de calidad de los adyuvantes). Los criterios de exclusión fueron: recursos web,

artículos o revistas de carácter científico con más de 10 años de antigüedad relacionados con: tipos de adyuvantes, vacunas donde se incluyen, comercialización, entre otros aspectos, con el objetivo de acceder a la información lo más actualizada posible.

Las ecuaciones de búsqueda fueron:

- Pubmed: “vaccine adjuvants” (1434 resultados), “immune responses of adjuvants” (1166 resultados), “efficacy and adjuvants” (1400 resultados), “toxicity and adjuvants” (695 resultados), “immune response of adjuvants” (1312 resultados), “types of adjuvants” (460 resultados), “mechanism of action of adjuvants” (2295 resultados), “toxicity of adjuvants in human vaccines” (30 resultados).
- Redalyc : “adyuvantes” (1455 resultados), “adyuvantes en vacunas” (26 resultados), “tipos de adyuvantes” (4 resultados).
- Scielo: “adyuvantes” (138 resultados), “tipos de adyuvantes” (3 resultados), “seguridad de adyuvantes en vacunas” (1 resultado).
- EMA: “adjuvants in vaccines” (188 resultados).

Tras sesgar y buscar los resultados que más se adecuaban al objetivo de la revisión bibliográfica en torno a los criterios de inclusión y exclusión se escogieron 10 resultados de la base de datos “Pubmed”, 3 resultados de la base de datos “Redalyc”, 2 resultados de la base de datos “Scielo” y 1 resultado de la base de datos “EMA”.

4. Resultados y discusión.

4.1. Los adyuvantes en la formulación de vacunas.

El término “adyuvante” hace referencia a una acción de ayudar. Los adyuvantes se definen como sustancias o moléculas de estructura química diversa que se incorporan junto con el antígeno vacunal y se administran de forma simultánea para conseguir una mejora en la calidad, fuerza y duración de la respuesta inmunitaria (1,3).

Antiguamente, las vacunas se desarrollaban únicamente con microorganismos atenuados o constituidas por la totalidad del mismo. Con el paso del tiempo, la mejora en las técnicas de desarrollo de las vacunas condujo a la obtención de formulaciones más puras, observándose un incremento en la tolerabilidad de la misma. Sin embargo, se observó que la purificación conllevaba una disminución del potencial inmunológico de la vacuna, debido a la eliminación de los elementos que le confieren patogenicidad al organismo (1,2,3) (*figura 1*). Por ello, surgieron los adyuvantes (1).

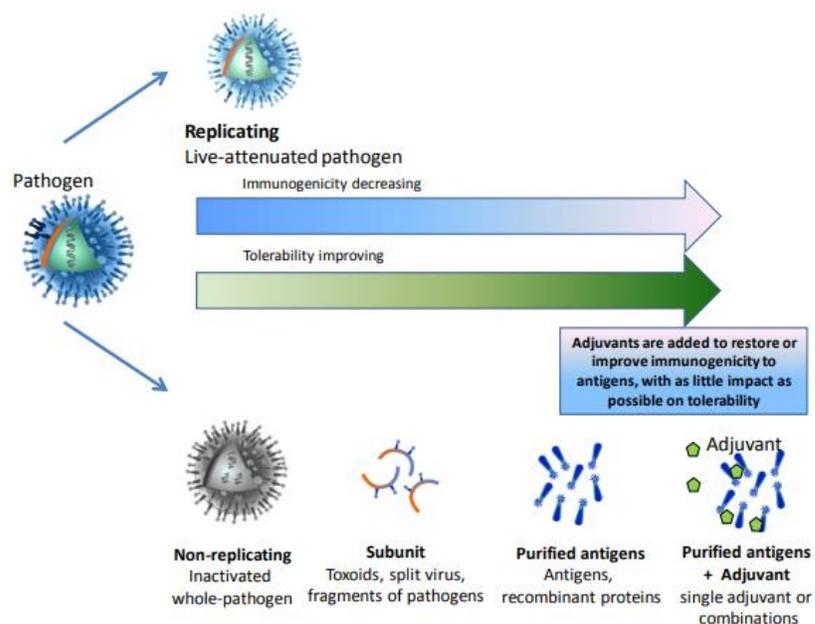


Figura 1. Equilibrio entre inmunogenicidad y tolerabilidad de las vacunas (1).

Desde sus inicios estas sustancias han demostrado ser capaces de inducir una activación mayor del sistema inmune innato, facilitando la posterior inactivación y eliminación del microorganismo de forma eficaz gracias al sistema inmune adaptativo, responsable además del desarrollo de la memoria inmunológica (1). Su descubrimiento y utilización se remonta al año 1925, fecha desde la cual ha habido una evolución en cuanto a la cantidad y calidad de los mismos.

A continuación se establece una revisión de los principales acontecimientos relacionados con los adyuvantes a lo largo de la historia (*tabla 1*).

Año	Acontecimiento
1925	Gaston Ramon administró toxoide diftérico y del tétanos a caballos. En su experimento llegó a la conclusión de que al inyectar almidón proveniente de la tapioca o saponinas junto con la formulación de toxoide, los caballos desarrollaban abscesos en el lugar de la inyección y una mayor cantidad de anticuerpos que aquellos caballos a los cuales no se les administraba este derivado (1,4)
1926	El inmunólogo Alexander Glenny descubrió la actuación de las sales de aluminio para lograr una mejora de la respuesta inmune. En su investigación utilizó los compuestos de aluminio y los combinó con toxoide tetánico, observando que la formulación con los derivados de aluminio generaba una actividad adyuvante. Su uso comenzó en vacunas humanas en el año 1932 (1,5).
1936	El científico Jules Freund creó una emulsión de aceite en agua, la cual recibió el nombre de “adyuvante completo de Freund” y demostró presentar actividad adyuvante por su contenido en micobacterias muertas. No obstante, este adyuvante presentaba reactogenicidad al usarse de forma continuada en humanos (1,2).

1947	Greenberg y Fleming utilizaron el toxoide diftérico contra la tos ferina (2).
1956	Johnson aplicó la endotoxina del lipopolisacárido de <i>Salmonella typhi</i> para aumentar la respuesta inmune (2).
1969	Stuart-Harris tomó el “adyuvante completo de Freund” y eliminó de él las micobacterias, dando lugar al “adyuvante incompleto de Freund”. Con ello, intentó que la toxicidad asociada al adyuvante disminuyera (2).
1974	Descubrimiento del muramildipéptido por Lederer (2).
Actualidad	Tendencia hacia la fabricación de mezclas de adyuvantes, que tienen como objetivo aumentar la actividad que se produce de forma natural por cada uno de ellos sobre la respuesta inmune. Estas reciben el nombre de sistemas de adyuvantes (AS) como por ejemplo el “AS04”, que combina el monofosforil lipido A con sales de aluminio, aprobado en 2005 (2,3,6).

Tabla 1. Cronología en el descubrimiento y uso de los adyuvantes de uso humano. Elaboración propia. Adaptado de: (1,2,3,4,5,6).

En los últimos años se ha observado que su papel es más amplio del que se conocía inicialmente. Los adyuvantes han demostrado presentar grandes ventajas adicionales en su uso. Entre ellas se incluye la optimización del antígeno vacunal, requiriéndose menor cantidad del mismo, además de necesitarse una menor dosis y que el tiempo entre ellas (si es requerida más de una) sea más espaciado (2).

Además, es importante establecer una distinción. El adyuvante es reconocido como tal cuando es administrado simultáneamente con el antígeno vacunal, es decir, en la misma formulación. Si no es así, el compuesto pasa a denominarse “inmunomodulador” (1,3).

4.2. Características del adyuvante idóneo.

El adyuvante ideal debe ser capaz de incrementar la inmunidad asociada a la vacuna, siendo efectivo para una gran variedad de enfermedades, es decir, ser capaz de formularse con diferentes antígenos (3). Además, el efecto que produzca debe ser rápido, para así alcanzar la inmunidad en un periodo de tiempo inferior y debe ser específico. Debe presentar un balance beneficio-riesgo positivo, para así lograr resultados positivos en el/la paciente y reducir la aparición de efectos no deseados, sobre todo en población vulnerable tales como niños/as, ancianos/as e inmunosuprimidos/as (2,3).

Una característica importante es que un adyuvante no debe producir efectos adversos a medio-largo plazo, evitando así su futura toxicidad, un requisito fundamental para su utilización y el que supone el mayor impedimento en la actualidad. Para evitarla, el adyuvante debe ser capaz de degradarse una vez se haya administrado y debe ser estable en la formulación, para impedir fluctuaciones entre lotes que puedan afectar en definitiva al individuo (3).

Con todo ello, debe producir su función utilizando bajas dosis de vacuna, bajas concentraciones del microorganismo y ser capaz de administrarse por diferentes vías de administración (1,2,3). Finalmente, su síntesis debe ser sencilla y obtenerse a bajo coste (1,3).

4.3. Clasificación, tipos y mecanismos de acción de adyuvantes.

En la actualidad existen numerosos adyuvantes comercializados y que se utilizan como componentes de la vacunas de uso humano. Su gran variedad ha supuesto la creación de diversas clasificaciones de los mismos (*tabla 2*).

Autor	Clasificación
Edelman (1992)	<ul style="list-style-type: none">• Inmunomoduladores activos.• Proteínas transportadoras.• Adyuvantes tipo “vehículo”.

Schijns (2000)	<ul style="list-style-type: none"> • Facilitadores de la señal 1 (presentación de antígenos). • Facilitadores de la señal 2 (coestimulación). • Facilitadores de la señal 3 (polarización de las células Th1/Th2).
O'Hagan (2003)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemas de liberación. Ej: sales minerales de aluminio: hidróxido cálcico y de aluminio; emulsiones como el adyuvante completo de Freund, el MFS59; micropartículas como los virosomas, liposomas. • Inmunopotenciadores. Ej: lipopolisacárido (LPS), Monofosforil lípido A (MPL). <p>Esta clasificación se completa con la inclusión posterior de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunopolarizantes (coincidiendo con los facilitadores de la señal 3 en la clasificación de Schijns). Ej: MPL, hidróxido de aluminio, MSF9).

Tabla 2. Clasificaciones de los adyuvantes de uso humano. *Elaboración propia.*
Adaptado de: (6).

No obstante, la clasificación más adecuada en la actualidad para agrupar a los diferentes adyuvantes es en función de las propiedades físico-químicas (tabla 3). Los principales tipos son:

Tipo de adyuvante	Ejemplos	Mecanismo de acción	Vacuna donde se incluye
<p>Sales minerales. Adyuvante más utilizado desde hace más de 100 años, por su seguridad y bajo coste de fabricación.</p>	<p>Hidróxido de aluminio. Fosfato de aluminio. Sulfato fosfato de aluminio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto depósito dando lugar a una mayor activación de las células presentadoras de antígenos (CPA) y del complemento. • Efecto citolítico, mediante la expresión de moléculas endógenas (como el ácido úrico) que activan el inflammasoma NALP3. <p>En consecuencia, aumenta la producción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, 3, 18) en el lugar de la inyección.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Difteria-tétanos (Boostrik®) • Virus del Papiloma Humano (Gardasil®) • Virus de la Hepatitis A (Havrix®) (1,2,6).
<p>Emulsiones. Constituyen mezclas de aceite en agua (O/W) o agua en aceite (W/O).</p>	<p>MFS59. Emulsión O/W compuesta por escualeno y dos tensioactivos no iónicos, el Span 85 y el polisorbato 80 (6,7,8,10).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Favorece el reclutamiento de macrófagos y células dendríticas en el lugar de inoculación y ganglios linfáticos. De este modo, se logra incrementar la captación del antígeno y su continuidad en el organismo (efecto depósito), con la posterior producción de anticuerpos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Virus de la gripe estacional (Fluad®, Chiromas®) (2,3).

<p>Micropartículas</p>	<p>Liposomas. Se definen como microesferas vacías formadas por una o varias capas de lípidos (colesterol y fosfolípidos), que tienen la capacidad de encapsular antígenos, actuando como sistemas de liberación de los mismos. No obstante, una vez sintetizados presentan baja estabilidad (2,3,7). Por ello, surgieron los virosomas.</p> <p>Virosomas. Son definidos como partículas esféricas constituidas por proteínas virales, que se encuentran embebidas en la membrana de fosfolípidos que poseen (2,3,10,11).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El mecanismo de acción de los virosomas consiste en la unión a los receptores de CPA (macrófagos mayoritariamente) por medio de las proteínas de la membrana, internalización mediante un proceso de endocitosis, y posterior liberación del antígeno en dianas específicas. Así, se logra estimular tanto la respuesta inmune humoral como la celular. 	<p>Los virosomas forman parte actualmente de vacunas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus de la Hepatitis A (Epaxal®). • Virus de la gripe estacional (Inflexal®) (2).
-------------------------------	--	---	--

<p>Microbianos</p>	<p>Lipopolisacárido (LPS). Componente perteneciente a la pared celular de bacterias gram-negativas. En su estructura consta del lípido A y un polisacárido formado por dos partes: el núcleo y el antígeno O, responsable de estimular la respuesta inmune.</p> <p>Monofosforil Lípido A. Se obtiene a partir del lipopolisacárido de <i>Salmonella minnesota</i>. Consta de un mecanismo de acción similar al del LPS, manteniendo la actividad inmunopotenciadora pero con una toxicidad menor.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reconocimiento del lipopolisacárido por parte del receptor TLR-4 de las CPA, dando lugar a su vez a la producción de citoquinas como la IL-1β, 6, 10 y 15; además del TNF-α. • Activación de las CPA tras unirse a los TLR-4 de las mismas. En consecuencia, se produce la expresión de citoquinas tales como: IL-1, 6, 12, TNF-α, GM-CSF (factor estimulante de macrófagos); además de IL-2 e IFN-γ por parte de las células Th1. Posteriormente, se induce la activación de linfocitos T y B, responsables de la respuesta inmune adaptativa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Virus del Papiloma Humano (Cervarix®). • Virus de la Hepatitis B (Fendrix®) (2,3,8,10). • Virus de la Hepatitis B (Fendrix®) (2,3,11).
---------------------------	---	---	--

Tabla 3. Tipos de adyuvantes, mecanismos de acción y vacunas donde se incluyen. Elaboración propia. Adaptado de: (2,3,6,8,10,11).

Además, existen otros cuyo uso es menos relevante como pueden ser los adyuvantes **sintéticos** (ej: derivados de muramil) o los **genéticos** (ej: citocinas como la IL-2, IL-12, IFN- γ), en fase de investigación.

4.4. Control de calidad.

Los adyuvantes requieren cumplir una serie de requisitos para incluirse en una vacuna, y es fundamental que formen parte de ella para ser comercializados. La regulación de los mismos es variable debido a la gran diversidad en cuanto a su origen y naturaleza se refiere como se ha comentado anteriormente.

No obstante, existen una serie de pautas comunes a seguir por parte del adyuvante en solitario y en combinación con el antígeno (12). A continuación en las *tablas 4 y 5* se enumeran los diferentes requisitos a cumplir para la autorización de comercialización de un adyuvante.

Adyuvante	
Descripción	- Describir la naturaleza o composición química del adyuvante a fabricar, así como su mecanismo de acción y función.
Fabricación	- Detallar el proceso así como el material necesario para la manufactura del adyuvante, el cual debe presentar al final del proceso unas correctas propiedades físicas, bioquímicas y biológicas.
Caracterización (calidad)	- Establecer unos resultados y evaluar un conjunto de parámetros críticos que caracterizan al adyuvante mediante pruebas rutinarias. <ul style="list-style-type: none"> ● Composición química (cualitativa y cuantitativa). ● Propiedades físicas (ej: aspecto visual, densidad, viscosidad, tamaño y distribución de tamaño). ● Propiedades químicas (pH, carga superficial).

	<ul style="list-style-type: none"> • Pureza (ej: cantidad de endotoxinas, carga biológica, residuos de fabricación). <p>- Además se deberán realizar pruebas para asegurar la estabilidad del adyuvante en el almacenamiento (ej: adsorción del antígeno a la superficie del envase).</p>
--	--

Tabla 4. Guía sobre el control de calidad del adyuvante. *Elaboración propia.*
Adaptado de: (12).

Adyuvante/antígeno	
Descripción	<p>- Describir el mecanismo de asociación y la eficacia de la misma (ej: características de adsorción antígeno/adyuvante). Si se incorpora más de un adyuvante se debe proporcionar la información pertinente de cada uno, realizando estudios de compatibilidad entre ellos posteriormente.</p>
Fabricación	<p>- Detallar el proceso de fabricación así como los materiales necesarios para la manufactura, incluyendo los excipientes que pudieran ser añadidos a la combinación adyuvante/antígeno, los cuales no deben afectar negativamente a la potencia de la vacuna.</p>
Caracterización (calidad)	<p>Establecer unos resultados y evaluar un conjunto de parámetros críticos que caracterizan al adyuvante mediante pruebas rutinarias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel de asociación adyuvante/antígeno. • Integridad antígeno/adyuvante. • Efecto del adyuvante sobre la capacidad de ensayar el antígeno. • Grado de liberación del antígeno. • Propiedades fisicoquímicas (ej: tamaño de partícula, viscosidad).

	- Pruebas para evaluar la estabilidad (ej: disociación del antígeno/adyuvante, integridad del antígeno).
--	--

Tabla 5. Guía sobre el control de calidad del adyuvante en combinación con el antígeno. Elaboración propia. Adaptado de: (12).

4.5. Seguridad y toxicidad de los adyuvantes.

Los adyuvantes no pueden ser comercializados por sí mismos, sino como parte de un conjunto, la vacuna (12). Para avalar su uso se han tenido que realizar numerosos ensayos que confirmen la eficacia y seguridad de la misma, con el objetivo de conseguir un balance beneficio riesgo favorable. No obstante, la aparición de efectos adversos es inevitable y su uso conlleva que puedan surgir.

La **seguridad** que avala su uso permite que la respuesta inmune incremente y se prologue en toda la población, incluyendo a población especial (lactantes, inmunodeprimidos y ancianos), mejorando la forma de responder ante una posible exposición futura y de forma más específica (3,13). Su seguridad también radica en que el uso de una menor cantidad de antígeno y, por tanto, de dosis hace que la probabilidad de que surjan efectos adversos sea menor y, de este modo, se optimice el uso de la vacuna (13,14).

A pesar de todo ello, el efecto inmunopotenciador de los adyuvantes está íntimamente relacionado con su **toxicidad**, que constituye el principal impedimento en el avance de nuevos compuestos (2). Los efectos adversos que pueden surgir se clasifican en locales y sistémicos. Los locales suelen ser dolor e inflamación en el lugar de inyección, adenopatías, hipersensibilidad y, con baja frecuencia, la producción de granulomas y abscesos. Las reacciones sistémicas por su parte aparecen tras la liberación de citocinas, pudiendo causar la aparición de fiebre, cefaleas, náuseas, malestar, mialgias, artritis, reacción de anafilaxia y toxicidad en órganos y en el sistema inmune (consecuencia de la liberación de citocinas, inmunosupresión) (3,13).

4.6. Nuevos adyuvantes.

En los últimos años ha surgido una tendencia hacia la fabricación de sistemas de adyuvantes, basados en combinaciones de los mismos que intentan potenciar el efecto de cada uno de ellos por separado. De hecho, existen dos de ellos que pueden comercializarse junto con el antígeno vacunal: el AS03 y el AS04 (2,3,6).

- **AS03.** Consiste en una emulsión O/W formada por vitamina E, escualeno y polisorbato. El mecanismo de acción radica en la estimulación de los macrófagos. Su activación genera citocinas como la IL-6, responsable de la maduración de los linfocitos T y B, Además, este sistema favorece la llegada de células dendríticas al lugar de la inyección, lo que intensifica aún más la toma de antígeno. Se incluye en la vacuna frente al virus de la influenza (subtipo H5N1), cuyo nombre comercial es Prepandrix© y su uso se reserva en casos de pandemia (2,15).
- **AS04.** Se trata de un sistema basado en el uso de sales de aluminio y del MPL. Su mecanismo de acción se basa en la activación del sistema inmune innato por parte del MPL, que reconoce al receptor TLR-4 de las CPA. Esto genera la producción de citocinas proinflamatorias en el lugar de administración. Así, se favorece la respuesta inmune adaptativa mediada por los linfocitos T y B. Por su parte, las sales de aluminio favorecen la síntesis de más anticuerpos. Se emplea en vacunas frente a la hepatitis B (Fendrix®) y el Virus del Papiloma Humano (Cervarix®) (15,17).

Además, existen otros en distintas fases clínicas. Entre ellos encontramos:

- **Saponinas.** Son compuestos con carácter tensioactivo derivados de plantas (*Quillaja saponaria*) mediante purificación. Entre ellas se encuentra el **QS-21**, que ha demostrado potenciar el sistema inmunitario dando lugar a una respuesta de tipo Th1 y una respuesta humoral. Su combinación con el antígeno activa a las células dendríticas, que procesan el antígeno por un proceso de endocitosis para, posteriormente, lograr una activación de linfocitos T CD8+. Hoy en día se estudia en

diferentes vacunas frente al cáncer de piel (fase II), VIH (fase I), herpes (fase I) (15,16,17).

- **Montanide (ISA-51)**. Constituye una emulsión O/W que parece actuar sobre las células Th2, induciendo la expresión de citoquinas como la IL-4, IL-5, IL-10, IL-13; que desencadenan posteriormente la respuesta humoral mediada por linfocitos T CD8+. Además, estimula la producción de anticuerpos por parte de linfocitos B. Se estudia su inclusión en vacunas frente a la malaria (fase III), cáncer, VIH (15,17).
- **AS01**. Sistema adyuvante compuesto por MPL, micropartículas (liposomas) y saponinas (QS-21). Su mecanismo de acción estudiado radica en la producción de respuestas humoral (linfocitos B) y celular (por parte de linfocitos T CD8+). Se estudia su inclusión en vacunas frente a la malaria (Mosquirix), VIH. Actualmente se encuentra comercializada una vacuna frente al Herpes Zoster (Shingrix) desarrollada con subunidades del virus (glicoproteína E recombinante) y el AS01 (3,14,15). Esta vacuna ha demostrado una eficacia del 90% en individuos inmunocompetentes mayores de 70 años y una eficacia del 97% en individuos mayores de 50, evitándose el desarrollo del virus y la neuralgia neuralgia postherpética durante -al menos- los siguientes 4 años a recibir la vacuna. Además, se ha demostrado que es eficaz en la protección de los adultos mayores de 18 años en elevado riesgo de contraer herpes zóster, lo que le ha llevado a comercializarse el 21 de marzo de 2018 (19).

5. Conclusiones.

El éxito asociado al descubrimiento de las vacunas ha supuesto que muchas enfermedades infecciosas hayan podido ser erradicadas en el mundo. Además, gracias a la investigación y el avance en ellas, otras muchas enfermedades están intentando ser eliminadas gracias a la vacunación. Esto está siendo posible en gran parte por el hallazgo de los adyuvantes.

Los adyuvantes han supuesto un gran avance y sofisticación de las vacunas que se han comercializado y de otras que se encuentran en las fases previas de su autorización. Son múltiples las sustancias/moléculas candidatas que se estudian año tras año con el objetivo primordial de poder incluirlas en las vacunas posteriormente, pero son pocas las que lo logran.

1. Los adyuvantes necesitan cumplir con una serie de requisitos propuestos por las agencias reguladoras nacionales e internacionales que se evalúan a través de diferentes pruebas, con el objetivo de que puedan ser aprobados y comercializados, para lo cual deben ir incorporados en una vacuna.
2. En la actualidad se busca la optimización de la vacuna desarrollando nuevos adyuvantes que no solo potencien la respuesta inmunitaria sino que también presenten la mínima toxicidad posible.
3. El avance se debe centrar además en conocer el mecanismo de acción de los nuevos adyuvantes en su totalidad, para así comprender las modificaciones que puedan surgir en su uso. Esto permitirá obtener vacunas con mayor potencia y especificidad.
4. Estudiar nuevos sistemas que permitan mejorar la respuesta del sistema inmune para que sea lo más específica y duradera posible, logrando una mayor protección frente al agente externo con la menor dosis de antígeno.

Bibliografía

1. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine adjuvants: From 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines (Basel)*. 2015; 3(2):320–43.
2. Cárdenas-Vargas A, Pedroza-Roldán C, Elizondo-Quiroga D. Adyuvantes para vacunas: tipos, aplicaciones y modos de acción. *Rev Mexic Cienc Farmac*. 2016; 47(3):29-47.
3. Batista-Duharte A, Lastre M, Pérez O. Adyuvantes inmunológicos. Determinantes en el balance eficacia-toxicidad de las vacunas contemporáneas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 34(2): 106-114.
4. Ramon G. Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtheriques. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1924;38: 1–10.
5. Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace V. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. receptors control activation of adaptive immuneresponses. *J Pathol Bacteriol*.1926; 29:38–45.
6. Apostólico JS, Lunardelli VAS, Coirada FC, Boscardin SB, Rosa DS. Adjuvants: Classification, modus operandi, and licensing. *J Immunol Res*. 2016; 2016:1459394.
7. Morris Quevedo HJ, Martínez Manrique C, Abdala Díaz RT, Campos Orama D. Adyuvantes inmunológicos. *Rev cuba investig bioméd*. 1999;18(2):130–7.
8. De Gregorio E, Caproni E, Ulmer JB. Vaccine adjuvants: mode of action. *Front Immunol*. 2013;4:214.
9. Alving CR, Peachman KK, Rao M, Reed SG. Adjuvants for human vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(3):310–5.

10. Adyuvantes en vacunas [Internet]. Instituto Balmis de Vacunas; 2013. [consultado 14 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://ibvacunas.com/?s=adyuvantes+en+vacunas&submit=Buscar>.
11. Vielma J, Buevas N, Suárez R, Gutiérrez L, Chirinos R, Pérez I, Villarreal J, Urdaneta H. Act Bioclínica [Internet] 2018 [consultado 8 marzo 2021]; 8(15):30. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/311103755_ESFUERZOS_PARA_EL_DESARROLLO_DE_VACUNAS_Y_ADYUVANTES.
12. Guideline on adjuvants in vaccines for human use [Internet]. EMA; 2005. [consultado 8 abril 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjuvants-vaccines-human-use-see-also-explanatory-note_en.pdf.
13. Seguridad de las vacunas utilizadas en niños. ¿Los nuevos adyuvantes pueden alterar el equilibrio entre eficacia y toxicidad? [Internet]. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2016. [consultado 10 de abril de 2021]. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/6956/seguridad-de-las-vacunas-utilizadas-en-ninos-los-nuevos-adyuvantes-pueden-alterar-el-equilibrio-entre-eficacia-y-toxicidad?id=6956&titulo=seguridad-de-las-vacunas-utilizadas-en-ninos-los-nuevos-adyuvantes-pueden-alterar-el-equilibrio-entre-eficacia-y-toxicidad>.
14. Aguilar Rubido JC, Leal Angulo MJ. Adyuvantes vacunales: estado actual y nuevas tendencias. Biotec Aplic. 2000;17:147-160.
15. Mbow ML, De Gregorio E, Valiante NM, Rappuoli R. New adjuvants for human vaccines. Curr Opin Immunol. 2010;22(3):411–6.

16. Arango Prado MC, González Sánchez A. Vacunas terapéuticas en cáncer. Ensayos clínicos actuales. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet] 2002 [consultado 15 marzo 2021]; 41(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232002000600009&lng=es.
17. Eiros JM, Pérez Rubio A, Rosario Bachiller M. La investigación clínica en vacunas: el futuro. Rev Electron Biomed. 2018;1:17-23.
18. Alfagih IM, Aldosari B, AlQuadeib B, Almurshedi A, Alfagih MM. Nanoparticles as adjuvants and nanodelivery systems for mRNA-based vaccines. Pharmaceutics. 2020;13(1):45.
19. Shingrix (vacuna frente al herpes zóster recombinante, adyuvada) [Internet]. EMA; 2020. [consultado 19 abril 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/shingrix-epar-medicine-overview_es.pdf.
20. Franco DA, Giraldo ML, Patiño P. Papel de los adyuvantes en la modulación de la respuesta inmune. Rev Colomb Cienc Pec. 2004; 17(3):280-289.