

# INTERROGANTES SOBRE LA VACUNA COVID-19 EN DICIEMBRE 2020

**Angel LM de Francisco**

Catedrático de Medicina Universidad de Cantabria

Servicio de Nefrología HU Valdecilla Santander

La reciente aprobación de emergencia de vacunas contra el Covid-19 abre una esperanza de control de la pandemia. Pero al mismo tiempo, ciertos interrogantes sobre la eficacia y seguridad de las mismas. Estas son algunas de las preguntas que se hace la sociedad sobre este tema

## **¿Es verdad que la vacuna es eficaz?**

Sí. Es incuestionable por los datos conocidos presentados por los comités de vigilancia de los estudios a las empresas farmacéuticas. Las vacunas de Pfizer y Moderna alcanzan (quizás algo inferior en la práctica clínica futura) una eficacia de 94-95% en reducción de la infección tanto en casos leves como graves y también en personas mayores de 65 años. La de Oxford algo menos, pero está pendiente de adecuación de dosis. Y las demás, que también atacan al pico del coronavirus que se mete en la célula, también serán eficaces. Sabemos con seguridad que la inmunidad se extiende más allá de 3 meses después de la segunda dosis (incluso se observa que algunas infecciones asintomáticas comienzan a prevenirse después de la primera dosis), pero todavía ignoramos cuánto durará más la protección que ofrecen, probablemente cerca de un año o más. El coronavirus aunque muta (D614G), no lo hace tanto como el de la gripe que muta en días. Al no aumentar la resistencia a anticuerpos, no parece que la vacuna vaya a perder eficacia.

No tenemos aún datos en niños, en mujeres embarazadas ni en pacientes inmunosuprimidos, aunque hay estudios en marcha.

## **¿Se tienen que vacunar los que pasaron la enfermedad?**

También deberán ser vacunados, aunque no sean prioritarios, porque es difícil calcular su nivel

de protección y pueden reinfectarse. Es posible que estén protegidos contra futuras infecciones independientemente de si tienen títulos de anticuerpos medibles o no. La disminución con el tiempo de la seroprevalencia de anticuerpos al SARS-CoV-2 no es inesperada ni alarmante. Para todas las enfermedades infecciosas, la disminución de los títulos de anticuerpos es normal y no necesariamente indican la pérdida de la inmunidad protectora a largo plazo. El papel de las células T en inmunidad protectora contra COVID-19, y la asociación entre inmunidad basada en anticuerpos y memoria Células T, permanece indefinido. Pero si no es bien conocido en cada persona, deberían ser vacunados. De hecho lo han sido en los estudios en fase 3 recientemente publicados. La reinfección, aunque se describieron 27 casos en el mundo y recientemente más de 58 en Brasil están siendo considerados, es muy superior a lo que pensamos. Se requiere secuenciar el genoma y comprobar dos cepas diferentes, algo que no se hace habitualmente.

## **¿Es verdad que la vacuna es segura?**

Es una pregunta importante porque el problema no es convencer a la gente a vacunarse sino aclarar la preocupación por la seguridad. A ver, vamos a ver lo complejo que es el sistema de seguridad. Las evaluaciones sobre la eficacia y seguridad de la vacuna están hechas por grupos de personas totalmente independientes sin ninguna relación con la administración ni con compañías farmacéuticas. Estas personas son elegidas por su integridad ética y científica. Son científicos, inmunólogos, vacunólogos, virólogos, clínicos, estadísticos y de comités éticos. Ellos son los únicos que miran los datos y resultados. Cuando llegan a la conclusión que la vacuna es segura y eficaz, entonces presentan

los datos a la compañía farmacéutica que traslada la información a la FDA (en USA) o la EMA (en Europa) para lo que llamamos Autorización de uso de emergencia.

Los profesionales de carrera en esas instituciones, ningún político por supuesto, miran cuidadosamente los datos y toman una decisión de acuerdo con un grupo llamado Comité Asesor, otra vez un comité independiente llamado Comité para Vacunas y productos biológicos relacionados. Ellos trabajan con la FDA o EMA y se determina la recomendación si es positiva o no. El proceso es totalmente independiente, y muy transparente. Al final, todos los datos sobre los que se ha tomado una decisión se hacen públicos, se publican en revistas médicas de prestigio y para su publicación es necesario la opinión de cuatro o más expertos en el tema que dan o no su aprobación. La vacuna de Pfizer ha sido ya publicada hace unos días en el New England Journal of Medicine y la de Moderna lo será en breve.

Por tanto, aunque hay siempre un rumor sobre señales confusas y dudas sobre la independencia, podemos afirmar con total certidumbre, que el proceso es como lo acabo de explicar. La FDA ya ha autorizado su uso en emergencia y la EMA antes de tres semanas, y yo no tendré ninguna duda en vacunarme cuando me toque, así como aconsejar lo mismo a mi familia.

### **Con tanta prisa ¿no podrá tener la vacuna efectos secundarios no conocidos?**

No es prisa, es solo el reflejo de los avances científicos extraordinarios de los últimos años desarrollando nuevas plataformas. Gracias a la investigación que comenzó en 2002 sobre el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo y luego el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio, que surgió una década después, los científicos supieron centrar su atención inicial en la proteína de pico del nuevo coronavirus. Pero es cierto, la seguridad es lo que más bulos genera incluso de personas negacionistas que se titulan científicos. Todas las vacunas, como todos los medicamentos, pueden tener efectos secundarios ya que generan una respuesta inmune.

Los efectos secundarios adversos de las vacunas tienen tres periodos de presentación. Los inmediatos

son locales con posible dolor y enrojecimiento de la zona, quizás 24 horas de fiebre, fatiga, escalofríos dolor muscular y cefalea (ojo pueden ser importantes en alérgicos severos). Estos efectos fueron más pronunciados en el caso de las vacunas de Pfizer y Moderna después de la segunda dosis, incluyendo en muy pocos casos linfadenopatía transitoria y un porcentaje de parálisis de Bell que no ha sido considerado causal por la FDA. Los efectos intermedios, quizás unos días más tarde, no se han visto desde hace años y tampoco con las vacunas Covid-19 reportadas. Los efectos a largo plazo, si revisamos la historia de las vacunas, cerca del 95% ocurren entre los 30 y los 45 días después de la administración. Es por ello que los Centros de Control no aprobarán de emergencia ninguna vacuna cuyos efectos que no hayan sido estudiados menos de 60 días después de la segunda dosis en el 50% de los pacientes. Esta es la forma de descartar prudentemente unos efectos indeseados para una abrumadora mayoría de personas que reciban la vacuna. Habrá un seguimiento vigilado posterior con varios años de observación. La seguridad es el objetivo primario y los investigadores independientes, que trabajan en ello durante los muchos años de su carrera profesional, vacuna tras vacuna, lo garantizan. Los estudios están hechos en decenas de miles de personas y no hay problemas no habituales de seguridad (los alérgicos severos siempre se excluyen en los estudios). No obstante un mejor conocimiento lo tendremos cuando se hayan vacunado millones de personas y conozcamos resultados de 57 ensayos clínicos. Pero no podemos esperar porque la vacuna es la única salida, salvará millones de vidas y permitirá recuperar la economía.

### **Pero sobre las vacunas Pfizer y Moderna con mRNA no hay estudios en humanos a largo plazo ¿no es así?**

Cierto. Pero veamos cómo funcionan y cuáles son sus ventajas y debilidades. Hace ya años, después del Sars-Cov 1, los científicos trabajaron sobre la proteína del pico del coronavirus y se desarrollaron plataformas virales que se pusieron en marcha en cuanto los investigadores chinos publicaron la secuencia de ARN del nuevo coronavirus Sars Cov 2. Sabían que las plataformas genéticas de respuesta

rápida podrían reducir de años a meses el desarrollo de la vacuna, algo crucial durante una pandemia. Pronto se conoció el gen (mRNA) que sintetiza la proteína del pico del virus que se introduce en la célula. La vacuna consiste en inocular este mRNA sintético (no el virus) que codifica esta proteína del pico. Este pequeño material genético, con una cobertura lipídica, entra en las células, en los ribosomas y sintetiza esta proteína que se desplazará a la membrana celular y allí generará anticuerpos. Es decir que estas vacunas basadas en genes llevan las instrucciones genéticas para que las células del huésped produzcan el antígeno. Pero las vacunas mRNA no cambian el DNA porque no pueden penetrar en el núcleo ya que los pasos precisarían enzimas que la célula no tiene. Este enfoque no es del todo desconocido. En las vacunas vivas atenuadas, como la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola, los virus debilitados incorporan sus instrucciones genéticas en las células huésped, lo que hace que el cuerpo produzca copias virales que provocan respuestas de anticuerpos y células T. En estos diseños más nuevos basados en genes (vacunas de vectores virales, ADN y mRNA), como hemos visto, los científicos sintetizan e insertan instrucciones genéticas del patógeno de interés para inducir respuestas inmunitarias. Pero las células del cuerpo solo muestran proteínas virales en su superficie a través de esta vía si esas células mismas han producido las proteínas. Si simplemente se inyecta una proteína o un virus muerto, no entra en esa vía y no se muestra de esa manera, por lo que las células T no se estimulan.

Las vacunas de mRNA no estaban clínicamente probadas hasta los estudios recientemente publicados en los ensayos del Covid-19. El potencial de la vacuna de mRNA para uso humano, está respaldado por estudios previos de infecciones por el virus de la influenza, la rabia y el Zika en animales. Los expertos dicen que es relativamente seguro y efectivo porque no interactúa con el genoma del huésped ya que no ingresa en el núcleo de la célula sino en el ribosoma. Además el mRNA no puede causar una infección en el receptor que es un riesgo que se ha visto en otras técnicas de vacunación más tradicionales como la de la fiebre amarilla o la de poliomielitis.

Y el cuerpo descompone el mRNA y su portador lipídico en cuestión de horas, lo que mitiga algunas preocupaciones sobre los riesgos a largo plazo, si bien puede resultar en una inmunización corta. De hecho, nosotros tenemos cantidad de mRNAs porque estamos sintetizando proteínas continuamente. Estos mRNA, una vez sintetizada la proteína, se degradan muy rápidamente. Además es una técnica más sencilla que las demás, porque el RNA utilizado es completamente sintético. Así que no es necesario mantener complejos cultivos celulares ni sistemas de purificación en los laboratorios. Ello permite que se puedan producir rápidamente, posiblemente a los pocos días de obtener la información de la secuencia genética, utilizando procesos de fabricación completamente sintéticos.

La plataforma es versátil y apta para múltiples objetivos y, por lo tanto, es ideal para respuestas rápidas a patógenos emergentes.

Se está ya preparando el futuro. Antes de Covid-19, se estaba trabajando en vacunas de mRNA contra la gripe, así como en candidatos para el herpes genital y el VIH. Los virus de la influenza adquieren variaciones de una temporada a otra, lo que los convierte en excelentes candidatos para una plataforma rápida de “vacuna a pedido”.

Ahora están en proyecto vacunas mRNA que se mantengan a temperatura ambiente una semana, vacuna universal contra el coronavirus utilizando la plataforma genética o potenciando su efecto que permita una sola inyección. En un estudio que se publicará próximamente, combinan el mRNA de 20 antígenos para diferentes enfermedades en la misma vacuna. Los 20 obtuvieron buenas respuestas en ratones. Pudiera ser posible que algún día los niños reciban 2 inyecciones que cubran sus más de 50 vacunas.

### **¿No sería posible controlar el Covid-19 con inmunización colectiva (de rebaño)?**

Desafortunadamente, la historia ha demostrado que aunque la inmunidad colectiva resultante de una infección pueda frenar las pandemias, no erradica las enfermedades. El precedente histórico que se aproxima mucho, y fue sustancialmente peor que la pandemia actual de Covid-19 es la pandemia de influenza H1N1 de 1918. Después

de más de 2 años, 500 millones de infecciones y 50 millones de muertes en todo el mundo, la inmunidad colectiva finalmente detuvo la continua propagación del virus, y la sociedad comenzó a recuperarse. Sin embargo, variantes de ese virus de la influenza todavía están presentes, de modo que el resurgimiento de este subtipo de H1N1 sigue siendo una preocupación persistente.

Del mismo modo, sarampión, paperas, rubéola, polio y viruela son virus del tracto respiratorio que alguna vez mataron o mutilaron a millones de personas anualmente en todo el mundo. En la era anterior a la vacuna, la inmunidad permitió a las personas coexistir con estos virus, pero nunca se erradicaron. Las vacunas redujeron la carga de enfermedad de estos virus en más del 99%. De hecho, la viruela sigue siendo la única enfermedad en la historia de la humanidad que se ha erradicado, gracias a un logro de la vacunación, no por inmunidad natural.

### **¿Entonces, es la vacuna la solución definitiva?**

La vacuna no es la panacea por varias razones. De entrada, los efectos psicológicos, clínicos y económicos de la pandemia tardarán mucho en controlarse. Además, durante el año 2021, no desaparecerá el peligro de contagio, pues las personas vacunadas pueden no sufrir la enfermedad pero no sabemos si la pueden transmitir, pues están protegidas de enfermedad pero no de la infección. Es posible que esa protección disminuya también la carga viral de la zona nasofaríngea y estas personas no sean contagiosas, pero faltan estudios aun. Así que deberán continuar con las mascarillas. El proceso de vacunación llevará casi todo el año 2021, durante el cual debemos respetar las medidas aconsejadas como mascarillas, distancias, mejor en exterior que en espacios interiores, lavado de manos y evitar grupos. Se espera no obstante que la actividad económica y otras cambien positivamente al llegar el verano.

Hemos de considerar que salvo los corticoides, que conocemos hace cien años, no hay ningún tratamiento hasta ahora que haya demostrado efecto sobre la enfermedad, así que seguimos muy vulnerables. Por tanto si estas Navidades no nos quedamos en casa, los meses de Enero y Febrero podemos tener en España más de 20.000 muertos

que no volverán a reunirse con su familia en ninguna Navidad. Tenemos que resistir. Falta poco si nos vacunamos todos.

### **¿Qué consecuencias tiene esa nueva variante del SARS-Cov-2 encontrada en el Reino Unido?**

Ya se han encontrado alrededor de 4.000 mutaciones en la proteína de pico del Sars-Cov-2. pero es probable que solo una minoría muy pequeña sea importante y cambie el virus de manera apreciable. En este caso hay una mutación llamada VUI-202012/01 (la primera “Variante bajo investigación” en diciembre de 2020) conocida desde septiembre en el Reino Unido. Se define por un conjunto de 17 cambios o mutaciones. Uno de los más importantes es una mutación N501Y en la proteína de pico que usa el virus para unirse al receptor ACE2 humano.

Los cambios en esta parte de la proteína pico pueden, en teoría, hacer que el virus se vuelva más infeccioso y se propague más fácilmente entre las personas. Puede que esté asociada, por elevación del número reproductivo básico de 1.0 a 1,40, al reciente aumento de casos en Londres y sureste de Inglaterra y ya diseminada por el Reino Unido. Sin embargo, esto no es lo mismo que decir que está provocando el aumento, se trata de una correlación, pero no podemos decir que sea causalidad. Pero ciertamente hay un crecimiento sorprendente en esta variante, razón por la cual es necesario un seguimiento e investigación urgente. Actualmente, no hay evidencia de que esta cepa cause una enfermedad más grave. En mi opinión esta cepa está distribuida por el mundo como veremos en próximos días, solo que la precisión del Covid-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, que estudia el genoma de los diferentes virus Sars-Cov2 lo ha detectado con antelación por su posible origen en el Reino Unido

La nueva variante tiene mutaciones en la proteína de pico a la que se dirigen las tres principales vacunas. Sin embargo, las vacunas producen anticuerpos contra muchas regiones de la proteína de pico, por lo que es poco probable que un solo cambio haga que la vacuna sea menos eficaz. Además, tenemos anticuerpos aglutinantes que atacan al virus conjuntamente. También existe la

inmunidad celular con células T sensibilizadas, células killer (asesinas) que destruyen las células infectadas por los virus, y otras células como neutrófilos, macrófagos, monocitos que fagocitan el acúmulo de virus. Es decir, el sistema inmune trabaja en muchas direcciones y niveles y no solo con los anticuerpos neutralizantes. No hay evidencia alguna que esa mutación pueda cambiar la eficacia de las vacunas actuales.

Además, con el tiempo, a medida que ocurren más mutaciones, es posible que sea necesario modificar la vacuna. Esto sucede con la gripe estacional, que muta todos los años, y la vacuna se ajusta en consecuencia. El virus SARS-Cov-2 no muta tan rápido como el virus de la gripe, y las vacunas que hasta ahora han demostrado ser efectivas en los ensayos son tipos que se pueden modificar fácilmente si fuera necesario.

### Algunas Referencias Relevantes

- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *D.Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 Mar 9.PMID: 32155444
- Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNAbased Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020 . DOI: 10.1056/NEJMoa2027906.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine . *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
- Heaton PM The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse..*NEnglJMed.*2020Nov12;383(20):1986-1988. doi: 10.1056/NEJMe2025111. Epub 2020 Jul 14.PMID: 32663910
- Schaefer JR, Sharkova Y, Nickolaus T A SARS-CoV-2 mRNA Vaccine - Preliminary Report.*N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1191. doi: 10.1056/NEJMc2026616. Epub 2020 Aug 19.PMID: 32813941
- Walsh EE, Frenck R RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study..*medRxiv.*2020 Aug 20:2020.08.17.20176651. doi: 10.1101/2020.08.17.20176651. Preprint. PMID: 32839784
- Lurie N et al Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed *N Engl J Med* 2020 May 21;382(21):1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Apr;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243.
- Pardi N, Hogan MJ, Weissman D Recent advances in mRNA vaccine technology.*Curr Opin Immunol.* 2020 Aug;65:14-20. doi: 10.1016/j.coi.2020.01.008. Epub 2020 Mar 31.PMID: 32244193
- Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1963
- Marugi G mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases *Mol Ther.* 2019 Apr 10;27(4):757-772. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.01.020. Epub 2019
- Folegatti PM, et al Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4. Epub 2020 Jul 20.
- Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT et al Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020 Sep 29:NEJMoa2028436. doi: 10.1056/NEJMoa2028436.
- Widge AT, Roupael NG et al Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3. doi: 10.1056/NEJMc2032195.

Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, et al. Estimated SARS-CoV-2 seroprevalence in the United States as of September 2020. *JAMA Intern Med.* Published online November 24, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.7976

Spellberg B et al Antibodies, Immunity, and COVID-19 *JAMA Intern Med* 2020 Nov 24. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7986.

Abbasi J COVID-19 and mRNA Vaccines; First Large Test for a New Approach *JAMA.* 2020;324(12):1125-1127. doi:10.1001/jama.2020.16866

Wise J. Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK *BMJ* 2020;371:m4857 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4857>