

MESA III. VACUNAS CONTRA LA COVID-19

Moderadores: **Cristina Rius.** *Medicina Preventiva. Jefa del Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*

Magda Campins. *Medicina Preventiva. Jefa del Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*

Revisión de vacunas contra la COVID-19

Pere-Joan Cardona

Unitat de Tuberculosi Experimental. Institut de Recerca "Germans Trias i Pujol".

Correspondencia:

Pere-Joan Cardona

E-mail: pj.cardona@gmail.com

Introducción

Seguramente no ha habido nunca en la historia una pandemia a la que se le haya dedicado tantos recursos, mediáticos y tecnológicos. La COVID-19 ha significado un tal desbordamiento de información que hace imposible estar totalmente al día¹. Con una media de 5.000 artículos científicos editados a la semana, la capacidad de procesamiento de la información es todo un reto. Es por ello por lo que se corre el riesgo que a un mes vista esta revisión se convierta en obsoleta. Sin embargo, si que se puede hacer una reflexión sobre ciertos aspectos relacionados con las vacunas. En particular de la importancia de la transversalidad del conocimiento. Sin los estudios previos en inmunoterapia de cáncer, por ejemplo, estos éxitos no se hubieran podido culminar. O el papel determinante de las Agencias Reguladoras, que han puesto de manifiesto el impacto que tienen en el desarrollo de futuras medicinas. Por no hablar de la colaboración público-privada, y en especial el enorme riesgo asumido por el capital privado para llevar a cabo todas las fases clínicas implicando 10 veces más voluntarios que los necesarios para una aprobación habitual.

El triunfo del mRNA

Si ha habido un ganador claro en el desarrollo de las vacunas es sin lugar a duda la tecnología basada en el uso de mRNA. Si

bien el concepto es sencillo sobre el papel, en cuanto al diseño, su aplicabilidad viene marcada por la estabilidad de esta molécula. Esta es una particularidad sobradamente conocida por todos los profesionales que trabajan con mRNA en diversos campos. En este sentido cabe destacar la tarea realizada por una pareja de científicos de origen turco (Ugur Sahin y Ozlem Tureci), que mediante la creación de una "spin-off" de la Universidad de Maguncia (Biontech), una ciudad de 200.000 habitantes, inicialmente destinada a la inmunoterapia contra el cáncer, logró estabilizar suficientemente la molécula y convertirla en una herramienta útil². Si bien esta plataforma ya se había utilizado para el diseño de vacunas contra el Zika, rabia y citomegalovirus (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>) hay que destacar que este éxito inmediato surge de la oportunidad previa de la alianza con Pfizer para el desarrollo de vacunas contra la gripe, en 2018, un hecho que supuso una ventaja estratégica importante en el rápido desarrollo de la vacuna³.

Igualmente cabe citar el esfuerzo realizado por la empresa Moderna, de los USA, y el apoyo incondicional de una institución pública de referencia, el NIH, que no dudó en invertir en el desarrollo de la vacuna mRNA-1273⁴.

Se trata pues del triunfo aplastante de la transferencia de tecnología y de la colaboración público-privada.

La consolidación de las vacunas con el vector adenovirus

El otro triunfador, sin ningún tipo de dudas son las plataformas existentes que trabajaban con el uso de los adenovirus a los que se les inserta una secuencia del virus. El origen de esta plataforma se remonta a los años 70, desarrollándose principalmente para la lucha contra el cáncer, también se había utilizado para el desarrollo de vacunas contra el HIV, gripe, Zika y Ebola (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html>). El accidentado desarrollo de la vacuna de Oxford⁵ ha permitido poner de manifiesto dos de los problemas de esta plataforma, a saber, la presencia de inmunidad natural contra estos virus, por infección previa natural y la generación de inmunidad contra el propio adenovirus modificado en la vacunación, poniendo en riesgo el “boost” de la segunda dosis.

Los estudios de Oxford sobrellevaron estas dificultades utilizando un adenovirus de chimpancé, y que por tanto ha estado

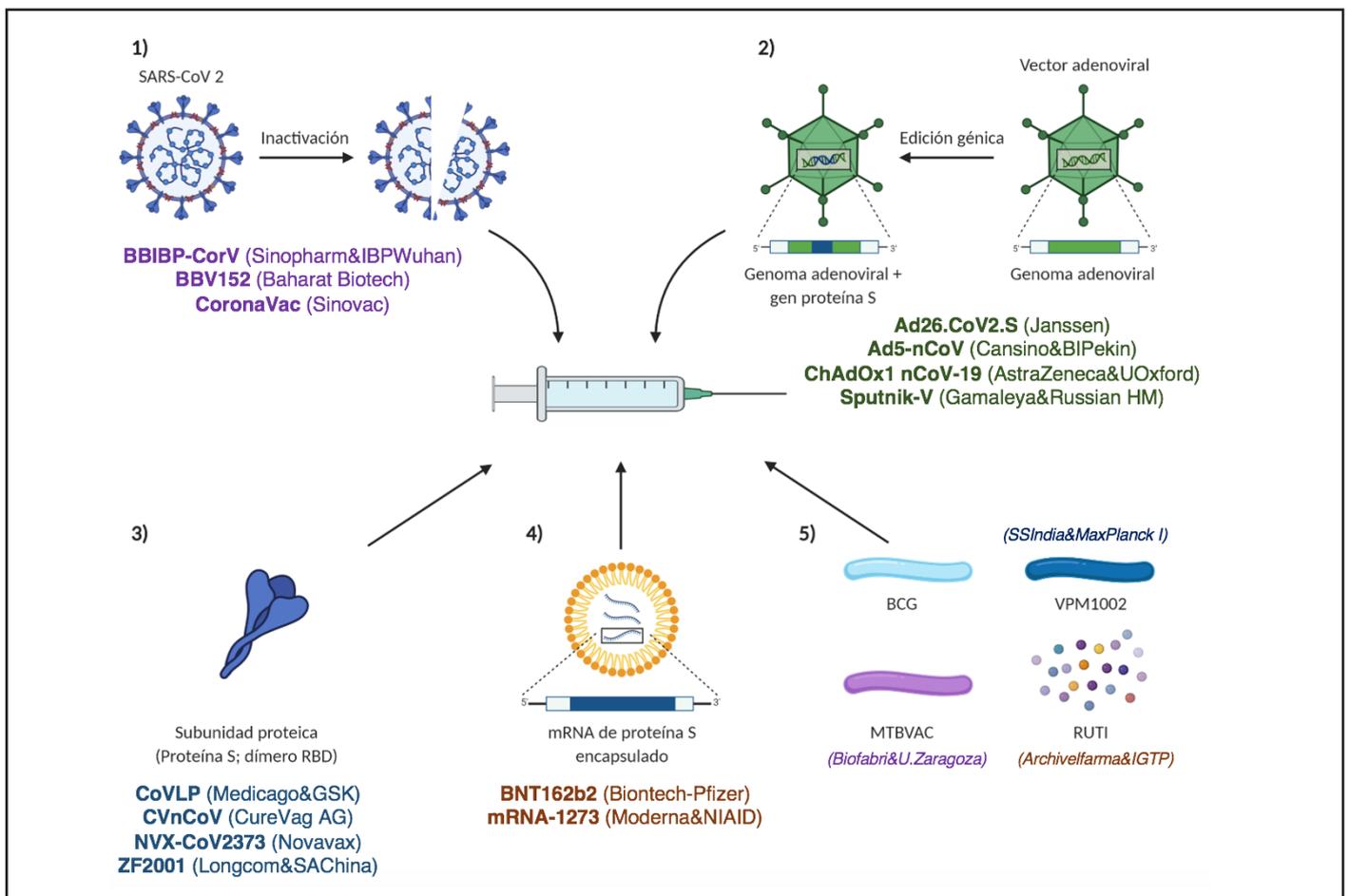
poco en contacto naturalmente entre los humanos. El segundo problema se solventó gracias al error de administrar en la primera dosis una concentración menor, hecho que permitió no generar una inmunidad suficiente contra el adenovirus, consiguiendo el “boost” con la segunda administración.

En el caso de la vacuna del Instituto Magaleya (vacuna Sputnik) se ha solventado en la utilizando serotipos de baja prevalencia (el 5 y 26), y utilizando uno diferente en cada administración⁶. Y finalmente la vacuna de Janssen, que se concentra en perfeccionar la vacunación con una sola dosis⁷.

La inmunidad vacunal

Centrados en un concepto clásico de búsqueda de niveles de anticuerpos, como paralelismo en la experiencia de la gripe, el desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 permitirá finalmente el estudio del impacto de la inmunidad celular en las infecciones víricas, habitualmente marginado⁸. Centrarse en la detección de

Figura 1. Esquema adaptado de Soldevilla *et al*¹, en que se incluyen las vacunas actuales contra la COVID-19.



anticuerpos neutralizantes circulantes es mirar simplemente a la punta del iceberg, en una lucha contra el virus en la que también intervienen factores como la inmunidad innata y la memoria celular, a parte del mantenimiento de las células B de memoria. Este tema es muy relevante para investigar la utilidad de las vacunas contra futuras variantes del virus, que ya surgen, pero que inevitablemente surgirán con más ímpetu a medida que la cobertura vacunal se vaya generalizando. Este es un proceso que se verá favorecido por el tratamiento de los casos graves de COVID-19, especialmente en los casos que induce cronicidad.

La consideración aquí es si realmente la capacidad de generar variantes viables del virus será suficiente para adaptarse a la inmunidad generada por las diferentes vacunas. De momento parece que no, tal como acaba de informar la OMS (<https://www.dw.com/en/covid-vaccines-effective-against-all-known-variants-says-who/a-57600323>).

¿Patentes o vidrio?

Finalmente, la controversia con la denominada “liberación” de las patentes ha abierto la problemática de la dejación de la industria vacunal por parte de los países industrializados, que la han externalizado progresivamente a terceros países por el tema del coste. Y no tan solo por el bajo valor añadido de la producción, sino de los materiales que permiten su translación al mercado, como los hornos de vidrio para fabricar los viales, unos hornos con una capacidad contaminante significativa y que por eso se han externalizado a países menos industrializados. Actualmente los pedidos de viales se están retrasando hasta el año 2023.

Es por ello por lo que la denominada “liberación” de las patentes no solventará el problema, perpetrando un atentado a la propiedad intelectual y al motor del desarrollo tecnológico exponencial del siglo XX. Es una auténtica barbaridad que afecta claramente a los núcleos de saber, es decir, las Universidades y los Centros de Investigación y a la capacidad motivadora del capital

privado, gracias a la cual se han podido movilizar tantos recursos en un periodo temporal tan corto, y que ha salvado tantas vidas.

Como contrapunto hay que indicar que, en este periodo de pandemia, Bob Dylan y Peter Gabriel vendieron sus derechos de autor. Unos derechos que tienen una duración de 100 años, en contraposición a los de las patentes, que es de 20 años, 10 de los cuales se utilizan habitualmente para el desarrollo del producto. De hecho, hace años que explico a mis alumnos que, si se quieren enriquecer, que se dediquen a la música, que es mucho mas rentable. De hecho, Suecia es el país que más royalties recibe por cápita... y precisamente gracias a la industria musical.

Bibliografía

1. Soldevilla P, *et al.* Revisión sobre las vacunas frente a SARS-CoV-2. Actualización a 31 de enero de 2021. *Enfermedades Emergentes* 2021;20:7-19.
2. Holtkamp S, *et al.* Modification of antigen-encoding RNA increases stability, translational efficacy, and T-cell stimulatory capacity of dendritic cells. *Blood* 2006;108:4009-17.
3. Polack FP, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:2603-15.
4. Baden LR, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:403-16.
5. Voysey M, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* (London, England) 2021;397:99-111.
6. Logunov DY, *et al.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* (London, England) 2021;397:671-81.
7. Biotech J. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee February 26, 2021 Meeting Briefing Document- FDA. 2021.
8. Grau-Expósito J, *et al.* Peripheral and lung resident memory T cell responses against SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* 2021;12:3010.

Producción masiva de vacunas para COVID-19

Isabel Amat

Open Innovation Manager / Co-Manager of New Developments. Reig Jofré. Sant Joan Despí.

Correspondencia:

Isabel Amat

E-mail: iamat@reigjofre.com

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, se vio poco probable terminar con esta nueva situación mundial tan excepcional y crítica hasta que haya un despliegue mundial de vacunas que protejan contra el coronavirus y impulsen la inmunidad colectiva. Ha sido un ejemplo de cómo alineado el objetivo y colaborando intensamente se pueden conseguir retos increíbles.

Las autoridades sanitarias de varios países han aprobado vacunas COVID-19, y se espera que se autoricen más en 2021. Sin embargo, tener vacunas autorizadas no es suficiente para lograr el control global de COVID-19: deben producirse a escala, tener un precio asequible, y hacerlas disponibles en todos los rincones del mundo. Es un desafío mundial y de justicia social de gran dimensión. La capacidad de fabricación de vacunas, que requieren de alta tecnología, instalaciones muy específicas y experiencia, más la alta demanda y cuellos de botella de algunos de materiales principales de la cadena de suministro. La producción de vacunas puede requerir más de 200 componentes individuales, que a menudo se fabrican en diferentes países. Estos incluyen viales de vidrio, filtros, resina, tubos y bolsas desechables. Fácilmente se

interrumpe el proceso y se suman retrasos por los controles de exportación que amenazan el ritmo de producción y la falta de acceso global de estas, sumando más desigualdades entre países.

Hay 4 tipos principales de vacuna COVID-19: vector viral; virus completo; ARN mensajero y de subunidad proteica.

Hacer vacunas de ARNm tiene una simplicidad, pero la ampliación es complicada debido a que es un proceso nuevo y hay escasez de personal capacitado.

Pero el cuello de botella clave en la fabricación de vacunas de ARNm es la escasez mundial de componentes esenciales, especialmente nucleótidos, enzimas y lípidos. Esto se debe a que relativamente pocas empresas fabrican estos productos y no en cantidades suficientes para el suministro mundial.

Se han resuelto una variedad de problemas al poner a disposición varias vacunas seguras y eficaces de miles de millones de dosis. Se han distribuido vacunas a más de 120 países. Ahora debemos esforzarnos por lograr un acceso global equitativo para no dejar a nadie atrás, este objetivo será tan importante como el esfuerzo investigador y desarrollador que se ha logrado.

Retencia vacunal: comprender para responder mejor. En pandemia más que nunca

Carme Saperas¹, M. Ángeles González²

¹Comisión de Cooperación y Salud Internacional. CAMFYC. Barcelona. ²Médico de familia. CAP Trinitat Vella. Comissió de Cooperació i Salut Internacional. CAMFIC. Barcelona.

Correspondencia:

Carme Saperas

E-mail: saperascarme@gmail.com

Introducción

La vacunación es el procedimiento médico que más ha contribuido a prevenir enfermedades y a mejorar la salud individual y poblacional. Pero ya desde la introducción de la vacuna de la viruela, ejemplo de la efectividad de un programa de vacunación masiva, aparecieron los movimientos que las cuestionaban. La OMS ha declarado en 2019 la retencia vacunal como uno de los 10 peligros existentes en salud global. Se entiende por retencia vacunal la actitud de aquellas personas que retrasan o rechazan todas o alguna vacuna para sí mismas o para sus hijos, y se trata de un fenómeno mucho más amplio y complejo que el rechazo frontal basado en ideas falsas conocido como "anti-vacunas".

La retencia vacunal en datos

El 2014 se llevó a cabo una encuesta a nivel global sobre dudas, mitos y retencias vacunales¹. El 79% de la gente estaba de acuerdo en que las vacunas son seguras y el 84% en que son efectivas. En Europa el porcentaje se reducía a un 59% mientras que en países del sudeste asiático aumentaba hasta un 95%. Una encuesta similar realizada por la Unión Europea en 2018² mostraba que un 48% de los europeos creían que las vacunas producen efectos secundarios importantes, un 38% pensaban que podían causar la enfermedad de la cual protegen y un 31% que podrían comprometer su sistema inmunitario (Figura 1). En la misma encuesta se preguntó a los médicos de familia, y mayoritariamente éstos confiaban en la seguridad, la importancia y la eficacia de la vacunación y tenían niveles de confianza más altos que la población general. A destacar la República Checa y Eslovaquia, donde la confianza de los médicos de familia en la vacuna triple vírica era menor que la población general y un porcentaje elevado de médicos no escogerían recomendar la vacuna de la gripe a las mujeres embarazadas.

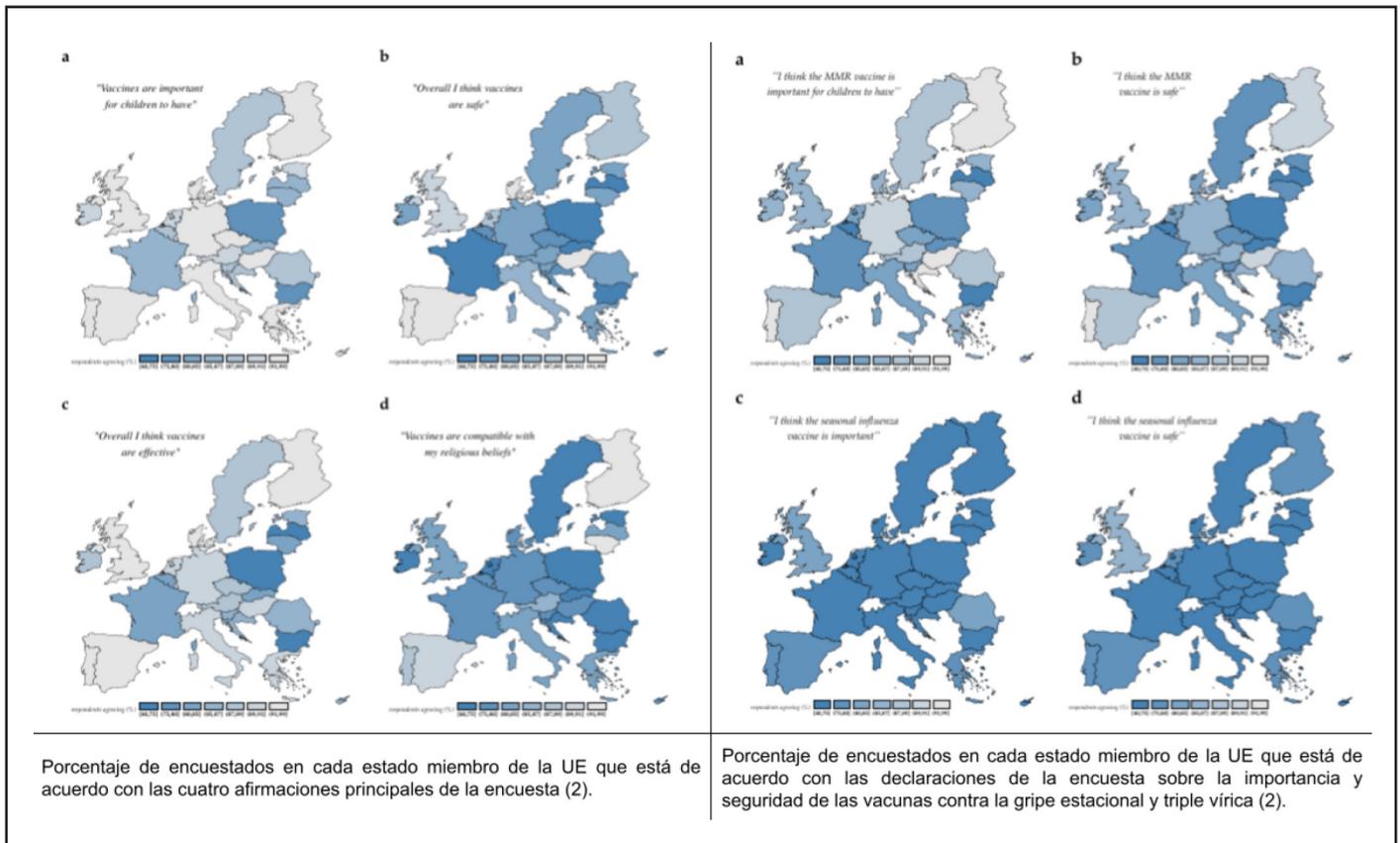
Eventos críticos sobre confianza vacunal

Existen acontecimientos que pueden escalar a una crisis de confianza vacunal. Como señala un informe de la OMS del 2017³, entre estos acontecimientos están: reacciones a las vacunas (relacionadas o no causalmente con la vacunación, pero que así son percibidas); focos constantes en los medios de comunicación y en redes sociales; y retiradas o suspensiones temporales de una vacuna (en este sentido está el ejemplo paradigmático de los sorprendentes cambios en la recomendación de la vacuna contra la COVID-19 de Astra-Zeneca, que no puede extrañar que generen desconfianza en la población). Como estamos viendo actualmente, no solo las noticias falsas generadas o amplificadas por grupos activistas⁴, sino también el exceso de información que resulta difícil de gestionar, especialmente en el contexto de una situación sensible como es una pandemia, pueden conducir a una retencia vacunal fundada en el miedo y la desconfianza.

Retencia vacunal. Determinantes de la decisión vacunal

La retencia vacunal es compleja y contexto-específica; varía a lo largo de tiempo, lugar y vacunas. Hacer aseveraciones globales es, por lo tanto, simplista. Hay que conocer el proceso de toma de decisiones vacunales, en el que intervienen varios factores con diferencias individuales sustanciales. La información disponible (campañas institucionales, medios de comunicación, recomendaciones de profesionales, experiencias propias, etc.) y la percepción de riesgo (tanto de la enfermedad como de la vacuna) se modulan como factores modificadores que conducen a tomar una decisión. En general, si la percepción de riesgo de enfermedad es alta, aumenta la probabilidad de vacunarse; mientras que si se perciben altos niveles de riesgo de vacunación será menos probable que se vacunen. Esto lo hemos visto en la

Figura 1.



actual pandemia: la reticencia vacunal está siendo mínima entre personas mayores o con enfermedades de riesgo, puesto que sienten alto el riesgo de sufrir una enfermedad grave; mientras que, en personas jóvenes y sanas, la percepción de riesgo de la enfermedad es baja, de forma que perciben más los riesgos de la vacuna y aumentan las dudas vacunales. La comunicación de riesgos es clave para intervenir. Pero no exclusivamente, puesto que las personas traducimos la información recibida en representaciones subjetivas de riesgo: 1) las emociones pueden tener un impacto más fuerte sobre el comportamiento que el conocimiento⁵ y 2) existen una serie de "atajos mentales" (centrarse más en pérdidas que en ganancias, tomar decisiones basadas en ejemplos recientes, etc.) para enfrentarse a la incertidumbre relacionada con la percepción de riesgo. No somos conscientes de que estos "atajos mentales" tienden a centrar la información recibida en aspectos concretos en lugar de ver el cuadro completo. Existen factores críticos que amplifican el riesgo, como que la información negativa recibe más atención que la positiva y que la información negativa es generalmente percibida como más creíble.

Entre los factores modificadores están: 1) Actitudes (identidad individual o de grupo, desconfianza hacia las autoridades, etc.) que pueden anular el pensamiento racional y el hábito, que convierte la rutina en un acto acrítico. En este sentido, las primeras vacunas en la infancia son fundamentales. 2) Normas sociales y culturales. Lo que los otros esperan que hagamos influye en nuestras decisiones, y las personas tendemos a ajustarnos al comportamiento de la mayoría. Los valores sociales influyen en, por ejemplo, la aceptación de la autoridad o la voluntad de participar en el bien común (la inmunidad de grupo). 3) Barreras estructurales, que pueden ser de acceso (vacunódromos vs CAPs) o costes directos o indirectos (ausentarse del trabajo).

Cómo intervenir para mejorar la confianza vacunal

- Generar confianza, tanto en las autoridades como en las profesionales sanitarias. Una vez perdida, la comunicación de riesgos no es efectiva. Factores clave para generar confianza son competencia, objetividad e imparcialidad,

coherencia, sinceridad, claridad en el mensaje y no usar tecnicismos.

- Es fundamental escuchar y comprender. Mostrar empatía, no juzgar, escuchar las preocupaciones de las personas, comprenderlas y responder. Proporcionar y repetir la información siempre que sea necesario, incluso cuando no haya nada de nuevo que decir. Repetir mensajes, sin miedo a expresar posibles incertidumbres.
- Proporcionar información tanto sobre los riesgos asociados a las enfermedades prevenibles por vacunas como sobre los beneficios y riesgos asociados con las vacunas. Hay que ser conscientes de que, a pesar de que el balance beneficio-riesgo de las vacunas pueda parecer evidente, la percepción individual es altamente subjetiva. Se puede generar una brecha entre los datos disponibles y la percepción de riesgo basada en emociones, sesgos cognitivos e información. Estrategias para comunicar riesgos teniendo en cuenta esta brecha son: poner el foco en las ganancias más que en las pérdidas; apelar a la emoción; usar narrativas; corregir mitos. En la comunicación individual, estas estrategias han de estar centradas en las reticencias individuales de la persona concreta.

De acuerdo con la OMS³ las trabajadoras de la salud, especialmente las más próximas (es decir, atención primaria), somos las asesoras más fiables en las decisiones de vacunación. Tenemos que dar información veraz, honesta, creíble, no interesada y sin eludir las incertidumbres. Cuidado con los mensajes contundentes

y generales («las vacunas funcionan», ¿igual la del sarampión que la de la gripe?). Tenemos que escuchar y comprender los motivos de la reticencia vacunal sin juzgar, sientes conscientes de nuestros propios sesgos.

Las profesionales sanitarias disfrutamos de una alta confianza en nuestra población. Sobre todo las más próximas. ¡Aprovechémosla!

Bibliografía

1. WHO. Report of the Sage Working Group on. 2014;(October):64. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_Report_WORKING_GROUP_vaccine_hesitancy_final.pdf
2. Figueiredo, Alexandre de Karafillakis E, Rawal M, Larson H. State of vaccine confidence in the EU 2018 [Internet]. Directorate-General for Health and Food Safety (European Commission). 2018 [cited 2021 May 18]. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/678e38ae-a154-11ea-9d2d-01aa75ed71a1/language-en>
3. WHO Europe. Vaccination and trust [Internet]. World Health Organization Regional office for Europe. 2017. 23–32 p. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2017/vaccination-and-trust-2017>
4. Germani F, Biller-Andorno N. The anti-vaccination infodemic on social media: A behavioral analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 18];16(3):e0247642. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247642>
5. Paul S, Ellen P. Risk Perception and Affect. *Curr Dir Psychol Sci*. 2006;15(6):322–5.