



Los retos futuros de las vacunas contra la covid-19



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,
Universitat Politècnica de València

Llevamos un año de pandemia y el mundo ha hecho un esfuerzo tremendo, con mayor o menor acierto, para minimizar las devastadoras consecuencias de la covid-19. En este sentido, el mayor avance que ha generado la ciencia y la tecnología es el desarrollo meteórico de vacunas que disminuyen la gravedad de la infección y, esperemos, la transmisión de la enfermedad. Pero, no podemos cantar victoria pues, otra cosa que hemos aprendido con las variantes actuales es que, la infección irá cambiando con el tiempo y no sabemos cuánto durará esta protección. Por ello, hemos de ser conscientes de lo importante que es adelantarnos a lo que puede suceder en el futuro y así que no nos pille por sorpresa y podamos reducir su impacto. Por ello en este ensayo voy a tratar los retos de futuro que vamos a encontrarnos con relación a las vacunas.

1.- Desde el punto de vista de una pandemia de índole global, el mayor reto es la accesibilidad

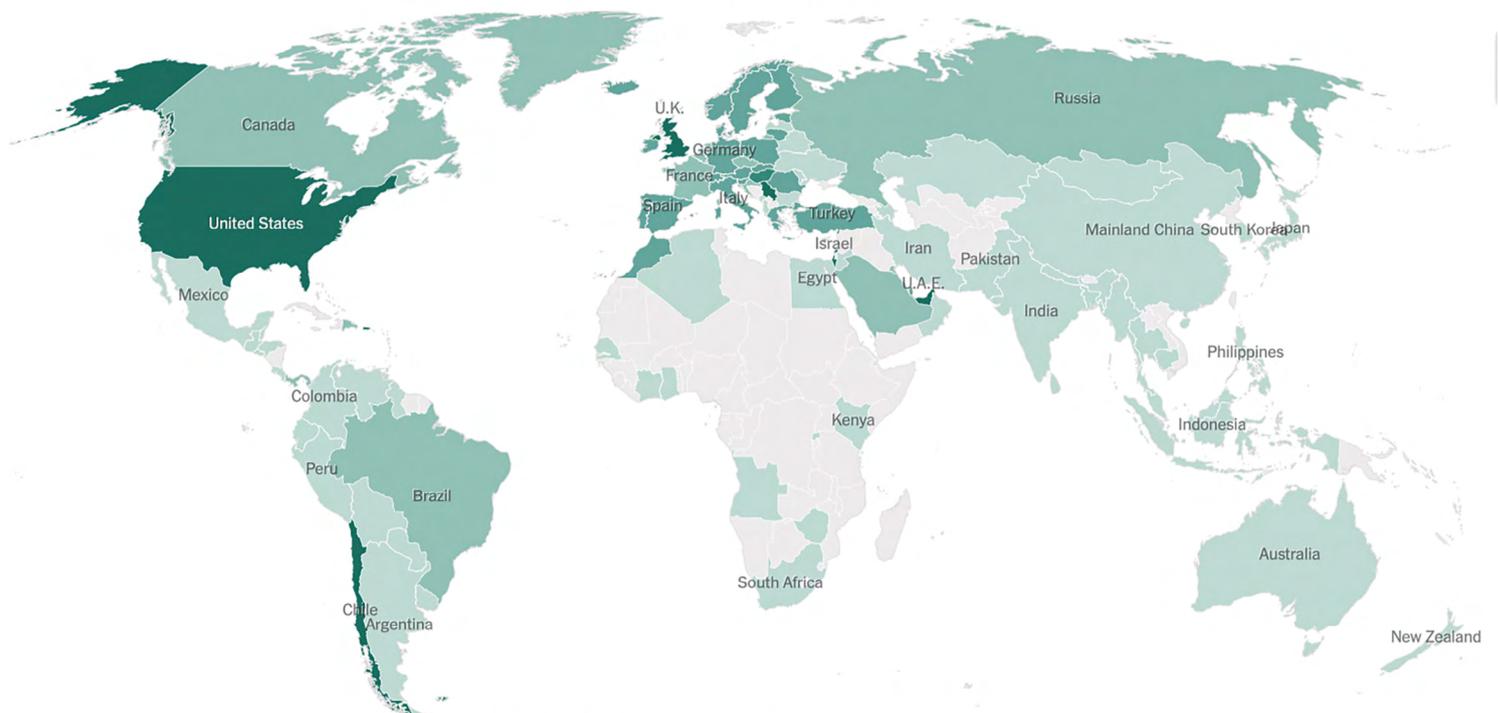
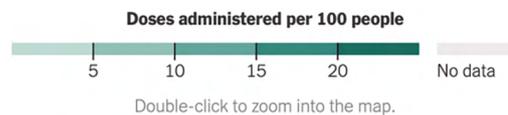
Para que una vacuna contra una pandemia sea eficaz tenemos que hacerla llegar a todas partes. Aunque solo sea de forma egoísta, no podemos permitirnos lugares donde el virus campe a sus anchas y evolucione generando nuevas variantes de escape para volvernos a atacar de nuevo. Que una vacuna sea accesible a nivel global implica superar cuatro limitaciones.

- Escalabilidad en su producción. Las vacunas de ARNm son en teoría las más sencillas de fabricar, pues no necesitan biofactorías y por consiguiente son un buen ejemplo de escalabilidad.
- Almacenamiento viable. Las vacunas de ARNm son también las más delicadas y las que necesitan almacenajes más exquisitos de al menos -20°C . Ello hace que no puedan estar disponibles a todo el mundo por el momento. Pero hay esperanzas de que mejore pues CureVac y Bayer ya tienen nanopartículas que se pueden almacenar a $+4^{\circ}\text{C}$.
- Abastecimiento. Problemas tecnológicos de producción, logísticos de distribución y políticos nos han mostrado como en algunos momentos ha habido un claro desabastecimiento en ciertas regiones. Estas barreras, muchas de ellas de carácter humano, no son aceptables.
- Coste razonable. Aunque se ha hecho un esfuerzo en bajar los precios de las vacunas estas siguen siendo caras para ciertos lugares del mundo. Necesitamos más solidaridad y compromiso internacional para garantizar que llegue a todos los países independientemente de su economía.



2.- Desde el punto de vista del diseño técnico de las vacunas tenemos los siguientes interrogantes

- ¿Cuánto ha de mutar un virus para que la vacuna deje de ser efectiva? ¿Serán efectivas vacunas contra nuevos epitopos del virus? Tenemos información contradictoria sobre la capacidad neutralizadora sobre las variantes sudafricana y brasileña de los anticuerpos generados en pacientes vacunados o recuperados de la infección. Hacen falta más estudios y con mayores cohortes para sacar conclusiones más reales y menos ambiguas.
- ¿Cómo será la actualización de las vacunas? ¿Cuánto cuesta rediseñar una vacuna? Para las vacunas de ARNm y los vectores virales es relativamente sencillo, porque solo tienen que sintetizar un nuevo fragmento de ADN (adenovirus), o ARNm (Pfizer y Moderna) modificado según convenga y luego insertarlo en la nueva vacuna. Además será necesario realizar pruebas en animales y en humanos para demostrar que efectivamente puede generar respuestas inmunes y que siguen siendo seguros. Otra alternativa más sofisticada será vacunas con una combinación de ARNm de spike que cubran las distintas secuencias que surjan y sean de interés por sus propiedades de escape inmunitario.
- ¿Es posible generar vacunas de amplio espectro y cubran toda la familia SARS-CoV? Los coronavirus han amenazado a la humanidad en los últimos 30 años de forma brutal. Recordemos a los primos hermanos de este SARS-CoV-2, SARS y MERS que afortunadamente se quedaron en epidemias pero con letalidades muy superiores a la covid-19. Los estudios de paleopatología y epidemiología apuntan a que la llamada gripe rusa de finales del siglo XIX tal vez fue la primera pandemia de coronavirus de la historia. Hoy en día existe un gran consenso de que las amenazas del futuro ya no serán solo nuevas variantes y zoonosis del virus de la gripe sino que tendremos que pensar en nuevos coronavirus también.



Source: Vaccinations data from local governments via Our World in Data.

Porcentaje de población vacunada por países a 15 de marzo de 2021.

- ¿Podemos reducir el intervalo entre dosis? ¿Podemos conseguir una vacuna de una sola dosis? Este aspecto es importante pues sabemos que los anticuerpos que se generan contra el virus obligan a este a mutar para escapar de la presión del sistema inmunitario. Tras la primera dosis tenemos los anticuerpos de respuesta primaria y que son menos eficaces y menos abundantes que los que se generan tras la segunda dosis, los de la respuesta secundaria. Cuanto mayor es la duración de



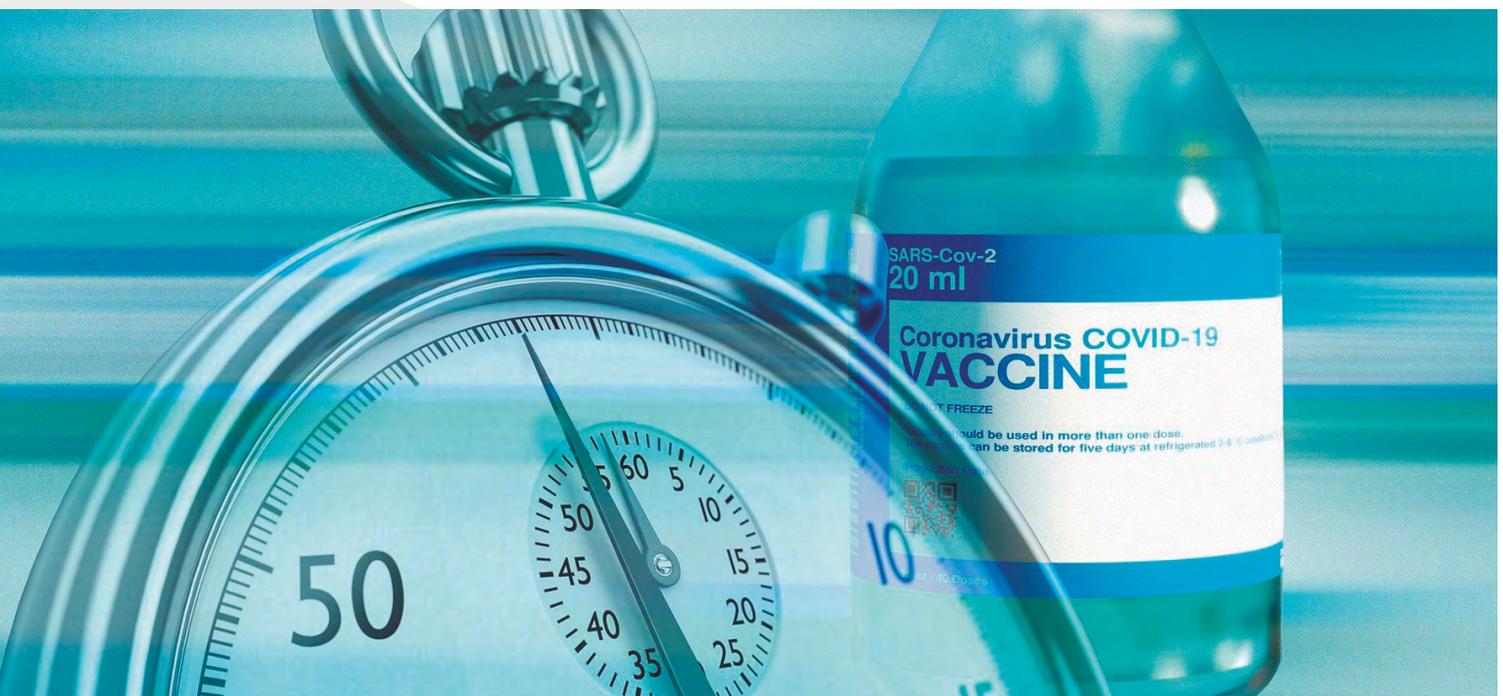
la respuesta primaria (tiempo entre vacunaciones) más posibilidades tiene el virus de generar variantes de escape. Por ello las vacunas con adenovirus se diseñaron para generar inmunidad primaria y secundaria con una sola dosis. Pero tenían un subgrupo en el que administraron dos dosis, y encontraron que tenían respuestas inmunitarias mucho mejores. Ello les llevó a consultar a los reguladores y acordaron que pasarían a una estrategia de dos dosis. Es casi seguro que se debe a que la respuesta inmunitaria madura después de administrar una primera dosis y, si a la segunda administración se le da el tiempo suficiente para madurar, la respuesta que se obtiene refuerza la memoria inmunológica. Por contra, si se toma la segunda dosis demasiado pronto, la respuesta inmune no ha madurado completamente y puede haber hasta un poco de retroalimentación negativa y obtiene una respuesta mucho menor a la segunda dosis. La vacuna con vector adenoviral de Johnson & Johnson es de una sola dosis pero con menor eficacia global que las otras.

- Tenemos que reducir la inmunogenicidad vacunas y en este sentido la combinación de diferentes vacunas es otro enfoque posible que podría mejorar la flexibilidad y el rendimiento general de la vacuna. El mayor problema al que se enfrenta la combinación es que han sido diseñadas y producidas por empresas diferentes y es a veces imposible aunar intereses y procedimientos para poderlos llevar a cabo. En las formulaciones actuales, las 3 vacunas de adenovirus implican diferentes combinaciones de variantes de adenovirus; la vacuna Sputnik V usa Ad26 para la primera dosis y luego Ad5 para la segunda dosis, la vacuna AstraZeneca usa ChAdeno luego ChAdeno, y la vacuna Johnson & Johnson usa Ad26 (luego usaría Ad26 en la versión de 2 dosis). La mayor eficacia reportada para la vacuna rusa Sputnik V que usa dos adenovirus humanos distintos en comparación con el diseño de un adenovirus de chimpancé de AstraZeneca y sugiere la posibilidad de que la inmunidad contra el vector comprometa la eficacia de una segunda dosis de adenovirus idéntico. Para superar cualquier problema relacionado con la inmunidad anti-vector, el uso de una vacuna de ARNm o de proteína para potenciar la primera dosis de los vectores de adenovirus de Johnson & Johnson o AstraZeneca podría ser más eficaz que administrar una segunda dosis del mismo adenovirus.

- Y en este sentido surge otra duda ¿Cómo responderán las personas ya vacunadas o inmunizadas a las nuevas vacunas? Por un lado tenemos el problema de vector que no podremos volver a usar el mismo para no perder eficacia. Pero hay otro problema no menos importante y más difícil de solucionar y es cuanto cambia spike de una variante a otra. Me explico, la proteína tiene casi 1300 aminoácidos, de los cuales solo uno o muy pocos varían de una variante a otra. Con las primeras inmunizaciones se generan anticuerpos contra la proteína completa. Si vacunamos con una proteína casi idéntica se reforzará la producción de los anticuerpos de memoria ya existentes y esto puede dificultar estadísticamente que los nuevos aminoácidos de las variantes sean inmunogénicos y por lo tanto no se logre generar una potente inmunidad contra las nuevas variantes.

3.- Desde el punto de vista médico hay también cuestiones y limitaciones

- ¿Hay que vacunar a las personas previamente infectadas, especialmente las de menos efectos adversos? Las vacunas de ARNm parecen desencadenar efectos adversos fuertes (aunque de corta duración) como dolores de cabeza y fiebre leve en personas que han sido previamente infectadas con COVID-19. Una posible solución al problema de los efectos adversos podría ser usar la vacuna de proteína Novavax (si está aprobada) para aumentar los niveles de anticuerpos en pacientes que se han recuperado de COVID-19, particularmente en individuos más jóvenes. Esta vacuna parece provocar menos efectos adversos que las vacunas de ARNm, pero tuvo una eficacia comparable en un ensayo de fase 3 del Reino Unido. Sin embargo, se necesitan datos de ensayos clínicos cuidadosamente diseñados para abordar estos problemas e informar las mejores decisiones.
- ¿Es posible restringir el uso de vacunas menos efectivas a los jóvenes, más asintomáticos y con menor carga y más fáciles de neutralizar? No parece una idea descabellada pues sufren con menos virulencia la enfermedad.
- Tenemos que educar a la población a ponerse la que se les haya asignado. Estamos viviendo un exceso de información en tiempo real y que en ciertas ocasiones puede ser mala información. Me estoy refiriendo al caso de AstraZeneca donde claramente los beneficios son superiores a los riesgos y que no se producen más trombos en los vacunados que en la población normal. La farmacovigilancia no se puede trabajar bien en estas condiciones de alarmas infundadas y tal vez bajo el influjo de intereses políticos, económicos y estratégicos que manipulan los hechos. Es un ejemplo de que casualidad no es causalidad y que el principio de prudencia en medicina no se ha empleado adecuadamente. Hay miedo y desconfianza en la población y este sentimiento lleva al rechazo de algunas vacunas, lo que no es bueno para el control de la enfermedad.
- ¿Habrá que vacunar a los bebés como una vacuna más de la rutina pautada? Si el coronavirus ha llegado para quedarse con nosotros tal vez sea una de las acciones de salud pública más necesarias de futuro. Proteger a los niños contra la infección por SARS-CoV-2 es tanto una obligación ética como una necesidad práctica y hemos de priorizar las necesidades de los niños. Si no conseguimos el mantenimiento de las escuelas abiertas y seguras no daremos un paso en la dirección correcta pues si los niños están en casa, los padres no pueden entre otras cosas trabajar. Debemos minimizar el riesgo de los niños, maximizar sus posibilidades de regresar a la escuela y mitigar los efectos de la pandemia en sus familias.



- ¿Si se imponen nuevas variantes de escape vacunal, cuando debemos cambiar a las nuevas vacunas? No crean que es fácil en este escenario determinar en qué momento hemos de dejar de usar unas (y tal vez perderlas para siempre) y empezar a usar otras que queremos sean efectivas y lo más duraderas posibles.
- Y ya por último, ¿Cómo será el diseño de los nuevos ensayos clínicos? ¿Cuántos datos necesitarán para su aprobación?

Y para finalizar un ejemplo práctico a modo de conclusión. En el año 1963 se inició la vacunación contra el sarampión, posiblemente la enfermedad más contagiosa del mundo ($R_0 \approx 15$). Como el sarampión no tiene reservorios fuera de los humanos, una buena campaña global parecía hacer un objetivo factible su erradicación mundial. La campaña redujo la incidencia del sarampión pero no lo erradicó. Por ejemplo desigualdades en su administración condujeron a que el sarampión se convirtiera de manera desproporcionada en una enfermedad de los niños negros e hispanos. Afortunadamente este problema quedó resuelto hasta que recientemente los movimiento anti-vacunas consiguieran que muchos bebés volvieran a no vacunarse y por ello se están observando rebrotes en USA mayoritariamente. Esta historia de la vacuna contra el sarampión nos recuerda que tenemos la obligación de brindar acceso equitativo e información clara a todo el mundo. Que la duda y la desconfianza pueden socavar las vacunas seguras y eficaces y las valiosas iniciativas de salud pública. La planificación para la implementación de la vacunación contra el SARS-CoV-2 requiere no solo elaborar detalles de distribución, prioridad y cadenas de frío, sino también estrategias para llegar a las personas que son desconfiadas, indecisas, dudosas o francamente opuestas.

“La [versión original](https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=936) de este artículo fue publicada en el blog del autor, <https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=936>”.

