



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Editorial

La vacunación de la COVID-19

The COVID-19 vaccination

Irma Casas^{a,b,*} y Guillermo Mena^{a,b}^a Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España^b Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

Hace ahora un año que se declaró la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 que tantos casos y tantas muertes ha causado en todo el mundo. A día 12 de febrero de 2021 la OMS contabiliza 105.429.382 casos y 2.302.614 muertes¹. En España se han declarado 3.056.035 casos, con un total de 64.746 fallecidos². La pandemia está provocando en el mundo una grave crisis sanitaria, social y económica. Ha mostrado la debilidad de los sistemas sanitarios y de los organismos de salud pública para poder dar una respuesta rápida y adecuada a una situación inesperada. El colapso de los centros sanitarios ha dificultado la atención correcta del resto de pacientes con otras enfermedades, tal y como se estaba realizando antes de la pandemia, como la demora de la actividad quirúrgica, o la afectación de las coberturas vacunales tanto en niños como en adultos³, por citar algunos ejemplos. Por otro lado, no se ha invertido en otras enfermedades importantes desde el punto de vista de salud pública, como por ejemplo en la lucha contra la tuberculosis. Según la «Alianza STOP Tuberculosis», se piensa que se pueden haber retrocedido hasta 8 años en la prevención y en el control de esta enfermedad debido a la pandemia de la COVID-19⁴.

Si bien los expertos han generado una cantidad significativa de evidencia sobre la morfología del virus, los mecanismos de transmisión y la clínica asociada, todavía hay muchos aspectos que no están del todo resueltos, como por ejemplo, el origen del virus, cómo llegó a infectar al primer humano, o la terapéutica adecuada para abordar la enfermedad.

Nuestra vida ha cambiado tal y como la conocíamos hasta entonces. Una de las esperanzas que tenemos actualmente es poder disponer de vacunas seguras y efectivas para administrar a la población. Con estas vacunas se pretende conseguir la inmunidad colectiva que permita romper la cadena de transmisión. Esta inmunidad colectiva depende de muchos factores, siendo uno de ellos el número básico de reproducción o R_0 , que es el promedio de casos secundarios que genera un caso infectado. Esta R_0 se estima que es entre 2,5–3,5, por lo que se calcula que se necesita tener entre

un 60–72% de población inmunizada para llegar a conseguir este «escudo» poblacional⁵.

Desde la emergencia de esta enfermedad más de 250 grupos en el mundo están trabajando en el desarrollo de estas vacunas⁶. A fecha 12 de febrero de 2021 existen 66 vacunas en fase clínica, de las cuales 21 están en fase 3 y 176 en fase preclínica. La mayoría de estas vacunas tienen en común hasta el momento, conseguir una respuesta inmunógena contra la proteína S o Spike del SARS-CoV-2.

Actualmente, la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado 3 vacunas para su uso en la población europea. La vacuna Corminaty[®] (Pfizer/BioNTech) fue aprobada el 21 de diciembre, la de Moderna[®] el 6 de enero y la de AstraZeneca[®] el 29 de enero de 2021. Las 3 vacunas han mostrado niveles de seguridad y eficacia adecuados, aunque presentan diferencias en cuanto a su logística, su eficacia y los grupos de población que han sido incluidos en los ensayos.

Las 2 primeras vacunas autorizadas, Corminaty[®] y Moderna[®], tienen un mecanismo de acción muy similar, utilizando plataformas de RNA mensajero encapsulado en una cobertura lipídica para facilitar su entrada en la célula. Este RNAm da las instrucciones a la célula para fabricar la proteína S, y después se desintegra rápidamente, sin integrarse en nuestro ADN. La vacuna de AstraZeneca[®] utiliza plataformas vectoriales, en concreto un adenovirus de chimpancé que vehiculiza el material genético necesario para codificar la proteína S al interior de las células humanas.

La eficacia mostrada en los ensayos clínicos es muy similar en todas ellas, siendo del 95% y del 94% en las dos vacunas de RNAm, sin diferencias significativas entre los distintos grupos de edad, y entre el 62,1% y un 90% en la de AstraZeneca[®]. En esta última vacuna la población mayor de 65 años estuvo poco representada en los ensayos clínicos, motivo por el que se reserva para la población menor de 65 o de 55 años según los países europeos. Todas constan de una pauta de 2 dosis, siendo la segunda a partir de los 21 días en la Corminaty[®], a partir de los 28 días en la de Moderna[®] y entre 10 y 12 semanas en la de AstraZeneca[®]^{7–9}.

Las estrategias de vacunación frente a COVID-19 en Europa y en España, establecen que, teniendo en cuenta la disponibilidad progresiva de dosis, es necesario realizar un ejercicio de priorización atendiendo a principios éticos y criterios de riesgo^{10,11}. En la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: icasas.germanstrias@gencat.cat (I. Casas).

primera etapa se ha priorizado reforzar la protección de los más vulnerables y los que presentan un riesgo de exposición más elevado: residentes y personal en centros de mayores, personal sanitario y sociosanitario y grandes dependientes no institucionalizados.

Actualmente, según la página del Ministerio de Sanidad, a fecha de 12 de febrero hay 2.914.755 dosis distribuidas, 2.423.045 dosis administradas (83,1% de las dosis recibidas) y 1.000.485 de personas con la pauta completada (41,3% de las dosis administradas)¹¹.

Ninguna de las vacunas disponibles se compone de virus atenuados, por tanto, no pueden replicarse y producir la enfermedad. Por este mismo motivo pueden ser seguras durante el embarazo y la lactancia, aunque de momento, ante la falta de evidencia no se recomienda su administración durante el embarazo a no ser que se pertenezca a un grupo de riesgo de exposición (como pueden ser las sanitarias) o un grupo de alto riesgo de complicaciones, evaluando en todos estos casos el riesgo/beneficio. Tampoco existe motivo de interrupción del embarazo en caso de que la vacuna se haya administrado de forma inadvertida.

El primer informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios confirma que no ha habido efectos graves en pacientes vacunados, y esto es muy importante en el ámbito de la vacunación¹². La mayoría de los efectos secundarios son reacciones locales autolimitadas o sistémicas leves, como fiebre y cefalea que aparecen en las primeras 24–48 h y se resuelven en 2 o 3 días. Las reacciones parecen ser más frecuentes con la segunda dosis y en personas menores de 55 años^{13,14}. De momento, solo hay que tener precaución en personas con antecedentes de alergia, sobre todo a medicación por vía parenteral.

Hasta el momento no se ha encontrado ningún problema de seguridad en pacientes con antecedentes de haber pasado la enfermedad. Solo por motivos de priorización, se recomienda en personal sanitario y sociosanitario de menos de 55 años, retardar la vacunación pasados 6 meses¹¹.

Tampoco se pueden administrar en menores de 16 o de 18 años, dependiendo de la vacuna y de la población incluida en los ensayos, ya que no disponemos de datos de seguridad ni de inmunogenicidad. Un dato para el optimismo es que ya se han iniciado los ensayos en estas poblaciones.

La inmunidad protectora generada por la vacuna puede aparecer a los 10–14 días de la primera dosis, aunque no se garantiza una protección óptima hasta pasados 7–10 días de la segunda dosis⁸. Hay que tener en cuenta que el período de incubación de la enfermedad es muy largo y, aunque en el momento de recibir la vacuna no exista sintomatología, esta puede aparecer días después de la vacunación. Por tanto, después de la administración de una dosis de vacuna se puede desarrollar la enfermedad, aunque no significa que haya sido ocasionada por la vacunación.

Otra incertidumbre muy discutida es la de si podemos alargar los intervalos establecidos en los ensayos clínicos entre dosis. En vacunología hay una premisa importante en la práctica clínica que es que hay intervalos mínimos entre dosis que hay que respetar, pero no hay intervalos máximos. Se ha hablado de retardar la segunda dosis por el enlentecimiento de la inclusión de la población vacunada, sobre todo mientras la pandemia se encuentre en niveles altos. La experiencia con otras vacunas nos ha enseñado que una vacuna puesta en un intervalo superior al establecido sería también efectiva. Además, existe también la duda de si en los casos con antecedentes de infección previa sería suficiente una única dosis. Un estudio realizado en Israel ha mostrado que los trabajadores sanitarios con antecedentes de infección previa presentaron títulos de anticuerpos posvacunación más altos que los individuos sin el antecedente de infección previa, e independientemente de la presencia de anticuerpos detectables antes de la vacunación¹⁵. Mientras haya disponibilidad de vacunas, de momento parece prudente seguir con las pautas establecidas en los ensayos clínicos.

Sabemos que los virus RNA mutan muy fácilmente y, aunque los coronavirus son los que menos mutaciones tienen, el SARS-CoV-2 ha ido sufriendo pequeñas variaciones genéticas. Desconocemos si las vacunas actuales protegerán frente a las nuevas variantes de este virus. Por este motivo, y porque se desconoce la duración de la inmunidad generada por las vacunas actuales, no es descabellado pensar en un escenario de revacunación periódica, como sucede con la vacunación antigripal.

Otra duda importante es si la vacuna nos protegerá de la infección asintomática y, por lo tanto, evitará la transmisión. Es un tema muy discutido, ya que todavía no sabemos el efecto de las vacunas existentes sobre la producción de anticuerpos IgA, que protegerían de la infección del tracto respiratorio superior, ni si la presencia de anticuerpos IgG creados por la inmunización reducirían la cantidad y la duración de la secreción vírica. Estudios realizados en Israel muestran que con la primera dosis de vacunación con Comirnaty[®] se reduce la carga viral de los individuos posteriormente infectados¹⁶. De confirmarse esto, disminuiría la diseminación del virus y habría un mayor control de la pandemia cuando se consigan altas coberturas de vacunación.

En cuanto a la inmunogenicidad, es importante destacar que en los ensayos clínicos se ha incluido población sana o con comorbilidades no descompensadas. Por tanto, podemos encontrar diferencias entre la eficacia hallada en los ensayos clínicos y la efectividad de la vacuna en estos momentos que se está administrando a poblaciones de edad avanzada o con inmunodepresión severa.

Aunque se han realizado estudios que demuestran que la aceptación es alta tanto en personal sanitario como en población general, cabe destacar que el 15–20% de la población tiene muchas dudas sobre la seguridad de la vacuna¹⁷. Estas dudas probablemente sean debidas a una falta de información. Por este motivo es muy importante transmitir mensajes a la población de forma clara y precisa, para que entienda la necesidad de ser vacunada. Las dudas sobre seguridad están relacionadas principalmente por la rapidez en la aprobación de estas vacunas. Estas vacunas se han producido en un tiempo inferior al resto de vacunas por diferentes motivos: a) no partíamos de cero, ya que se han utilizado tecnologías conocidas y utilizadas anteriormente; b) se han podido solapar diferentes fases que normalmente son secuenciales; c) la etapa de reclutamiento, que en muchas vacunas dura mucho tiempo, aquí se ha acortado por la facilidad de inclusión de voluntarios, y d) porque debido a la emergencia mundial ha habido una importante colaboración de fondos públicos y privados¹⁸.

A la dificultad del desarrollo de la vacuna, se añade la complejidad de su distribución, almacenamiento y administración, motivo por el que cuantas más vacunas tengamos autorizadas, más rápidamente se inmunizará toda la población.

Por último, hay que destacar que es importante reducir las desigualdades en la distribución de las vacunas en el mundo, sobre todo si queremos llegar a una inmunidad colectiva. Además, las consecuencias que puede tener la infección por COVID-19 en países con sistemas de salud deficientes son mucho más dramáticas. Las vacunas son ahora la gran esperanza para acabar con esta pandemia, pero no hay que bajar la guardia en las medidas de prevención que tenemos actualmente hasta que, como mínimo, no hayamos alcanzado la inmunidad colectiva. Es decir, hay que seguir con el uso adecuado de mascarillas, la higiene de manos, la evitación de lugares cerrados y concurridos, y el distanciamiento social. Ahora tenemos la oportunidad de plantearnos de forma urgente un refuerzo de la salud pública para estar mejor preparados para posibles acontecimientos futuros¹⁹.

Bibliografía

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 22. World Heal Organ 2021;(January):1-3. [Consultado 12 feb 2021]. Dis-

- ponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly-epidemiological-update-22.pdf>.
2. Ministerio de Sanidad Gobierno de España. Actualización no 311. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 09.02.2021. 2021.
 3. Torner N. Collateral effects of Covid-19 pandemic emergency response on worldwide immunizations. *Vacunas*. 2020;21:73–5.
 4. Stop TB. El impacto potencial de la respuesta del COVID-19 sobre la tuberculosis en países altamente afectados: Un análisis de modelación. 2020:1–7 [consultado 14 Feb 2021] Disponible en: http://www.stoptb.org/assets/documents/covid/TB%20and%20COVID19_Modelling%20Study_5%20May%202020.pdf.
 5. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet*. 2020;396:1614–6.
 6. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [consultado 14 Feb 2021] Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
 7. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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*. 2021;397:99–111.
 8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–15.
 9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403–16.
 10. COVID-19 vaccination and prioritisation strategies in the EU/EEA [consultado 14 Feb 2021] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-vaccination-and-prioritisation-strategies-eueea>.
 11. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Estrategia de vacunación COVID-19 en España [consultado 14 Feb 2021] Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>.
 12. 1.º Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19 (25-01-2021) - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 14 Feb 2021] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contra-la-covid-19/1o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19-25-01-2021/>.
 13. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions including Anaphylaxis after Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA*. 2021;325:780–1.
 14. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020 - January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:125–129.
 15. Jabal KA, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, gender, ethnicity and prior disease status on immunogenicity following administration of a single dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine: Real-world evidence from Israeli healthcare workers. *Euro Surveill*. 2021;26:2100096.
 16. Petter BE, Mor O, Zuckerman N, Oz-levi D, Younger A. Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2. 2021:1–9 [consultado 14 Feb 2021] Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251329v1>.
 17. Lin C, Tu P, Beitsch LM. Confidence and receptivity for covid-19 vaccines: A rapid systematic review. *Vaccines*. 2020;30:16.
 18. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:615–32.
 19. Hernández-Aguado I, García AM. ¿Será mejor la salud pública tras la COVID-19? *Gac Sanit*. 2021;35:1–2.