



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

Futuro de la vacunación frente a la infección por SARS-CoV-2

Future of vaccination against SARS-CoV-2 infection



Con vacunas efectivas para SARS-CoV-2 que permitan la finalización de la pandemia de COVID-19 en el plazo de 1-2 años, en el periodo post pandémico es clave el mantenimiento de la inmunidad contra el virus¹. El futuro de la vacunación frente al SARS-CoV-2 dependerá fundamentalmente de tres factores interrelacionados: la efectividad y naturaleza de las vacunas, la confianza de las personas en ellas y las estrategias vacunales junto con la evolución del virus fruto de la presión biológica inmune en tres escenarios distintos: el escenario pandémico, el post pandémico precoz y el post pandémico tardío, en los que la difusión e impacto del SARS-CoV-2 necesariamente cambiará (fig. 1).

Se sabe que los coronavirus endémicos causan infecciones del tracto respiratorio superior asintomáticas o leves y su seroprevalencia aumenta desde la infancia hasta la edad adulta, con reinfecciones separadas por años o meses, en su mayoría asintomáticas, facilitando su persistencia². Por otra parte, hay una gran proporción de infecciones por SARS-CoV-2 asintomáticas o leves que inducen una inmunidad menor y otras con diseminación pulmonar y sistémica, que inducen una inmunidad mayor y más duradera³.

Distintos interrogantes conforman el futuro de la vacunación frente a SARS-CoV-2. Dejando aparte la duración de la protección, los correlatos exactos de protección o la necesidad de revacunaciones a los 9-10 meses de la primera dosis de algunas vacunas, hay otros factores más importantes sobre la evolución del virus y su impacto en el número reproductivo básico de la infección (R0) y la efectividad de las vacunas actuales. La primera variante vírica, consecuencia de la mutación 614G, se hizo dominante en todo el mundo en un periodo inferior a dos meses, demostrando así su mayor infecciosidad. Las sucesivas variantes de preocupación (*concern*) aparecidas en distintos continentes del mundo; B.1.1.7 (británica, Alfa), B.1.351 (sudafricana, Beta), P.1 (brasileña y japonesa, Gamma) y la B.1.617 (india, Delta) logran evadir en mayor medida los efectos protectores conferidos por la vacuna⁴, aunque persiste una inmunidad de base celular ligada a linfocitos T CD4⁵ y persiste una protección importante frente a enfermedad grave y muerte. Esas variantes, fruto de mutaciones deleciones o inserciones, afectan no sólo a la proteína S1 o a la región RBD, sino también a otras proteínas estructurales del virus. Esto es importante ya que cuando aparecen variantes con mayor difusión su R0 es mayor y la difusión más rápida, si además las variantes hacen disminuir la efectividad de las vacunas, ambos factores hacen que la cobertura necesaria para alcanzar la inmunidad colectiva sea superior al 70%.

La evolución de los coronavirus endémicos no es bien conocida y es posible que su emergencia en el pasado, más letal que la actual, se haya confundido con pandemias de gripe⁶. Tras la emergencia pandémica, las infecciones de la niñez y las reinfecciones en la edad adulta fortalecen y mantienen la inmunidad. La seroprevalencia frente a estos coronavirus en la población es del 60 al 70% y se mantiene dinámicamente por reinfecciones que refuerzan la inmunidad grupal protegiendo indirectamente de infecciones graves a los vulnerables³. Por lo tanto, es probable que el SARS-CoV-2 permanezca presente en la población⁷. En ocasiones y en áreas geográficas aisladas sin vacunar, la reintroducción del virus podría ocasionar brotes de mayor o menor amplitud.

El concepto de inmunidad de grupo en las infecciones respiratorias es complejo y distinto de otras infecciones, abarcando desde la infección natural hasta la vacunación, pasando por las reinfecciones y revacunaciones periódicas que modulan y dirigen la inmunidad colectiva⁸. Por todo ello, las vacunas de la siguiente generación deberán adaptarse a la evolución del virus y a su respuesta en humanos en los escenarios mencionados al inicio. El desarrollo de vacunas actualizadas o polivalentes que incluyan las variantes que escapan más al efecto de las vacunas deberá ser prioritario⁹. En el periodo pandémico agudo la estrategia de proteger sanitarios, vulnerables y servicios esenciales o de gran interacción social, deberá dar paso paulatinamente en el periodo post pandémico precoz al refuerzo de las personas vulnerables o aquellas otras que lo precisen en razón de su actividad social. Si estos aspectos se descuidan, se podrían dar retrocesos que hicieran perder la confianza en la vacunación y volvieran a experimentar estrés los hospitales. Las modernas plataformas de producción de vacunas permiten cambios de la diana del virus con bastante agilidad y algunos países ya han legislado su actualización, de forma similar a las de las vacunas de gripe. Sin embargo, puede haber durante ese escenario pandémico desfases y cuellos de botella en el suministro que deberán ser anticipados o previstos por los expertos. Por último, se deberá afrontar el debate sobre la vacunación de los niños, ya que ninguna viriasis respiratoria emergente puede ser controlada sin la prevención de la infección en los niños y adolescentes¹⁰.

En el escenario post pandémico precoz algunos de los factores mencionados anteriormente serán mejor comprendidos (duración de la protección, rol de la inmunidad celular, *imprinting* natural, etc.) la estrategia será entonces centrar la vacunación en aquella población más susceptible de enfermedad grave por SARS-CoV-2 que precise dosis de recuerdo. También será importante conocer

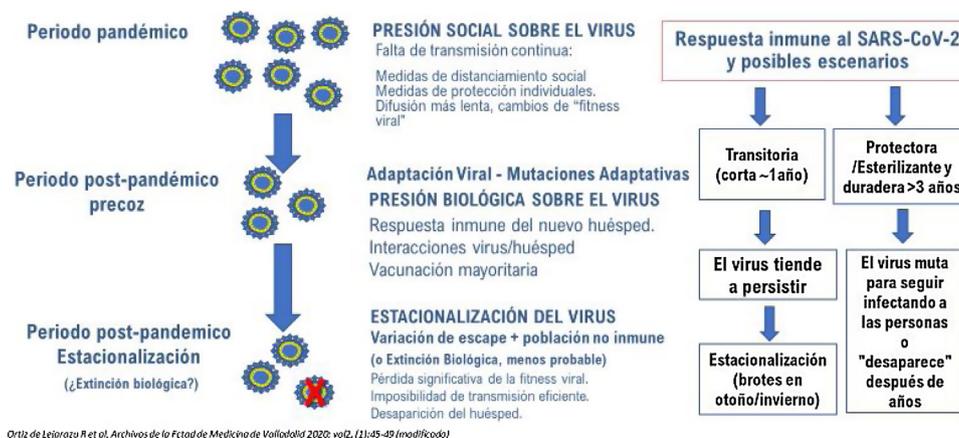


Figura 1. Factores sociales, inmunológicos y virales que implican presión biológica sobre SARS-CoV-2 en las diferentes fases epidémicas.

el efecto de otras pautas de vacunación, de la alternancia de dosis o de vacunas distintas o el refuerzo producido por vacunas proteicas, de nanopartículas, adyuvadas, etc. que serán aprobadas en los próximos meses¹¹. Todo ello requiere de respuestas e instrucciones coherentes que refuercen la confianza de la población en las vacunas, las soluciones «políticas» suelen ser las peores en este escenario.

Con los conocimientos actuales todo apunta a que este virus ha venido para quedarse y se desconoce el tiempo que tardará en minimizar sus efectos, si es que lo llega a hacer^{7,12}. Por tanto, este nuevo agente etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad con connotaciones clínicas sistémicas importantes y graves, precisará su inclusión específica en el calendario vacunal del niño y del adulto, con indicaciones justificadas que escapen al alcance de este artículo.

A diferencia de los virus de la gripe con gran potencial de variación genética, hasta ahora en el SARS-CoV-2, sólo las mutaciones en el gen S han generado variantes con resistencia parcial a anticuerpos generados por infecciones anteriores o vacunas. La aparición geográfica de mutantes de escape del SARS-CoV-2 debe tenerse en cuenta en el diseño y administración de vacunas, pero no debería influir en el logro de inmunidad colectiva de la población que en el periodo pandémico supone convertir a individuos *naive* en *no naive*. Bastaría con suficiente inmunidad cruzada (incluida la inmunidad celular) y la combinación de infecciones naturales de menor gravedad que reforzarían la protección, especialmente de la inmunidad de mucosas^{5,12}, para que la revacunación fuera sólo necesaria en determinadas personas o ante la aparición de mutantes de escape de difusión amplia.

En el escenario post pandémico tardío, la vacunación contra SARS-CoV-2 para las personas vulnerables dependerá más del grado de inmunidad poblacional que del individual. La inmunidad poblacional reducirá progresivamente tanto la carga viral excretada por cada individuo como la propagación del virus. Esto reducirá la difusión, evitará casos clínicos y reducirá la carga de enfermedad en la población, protegiendo indirectamente a los más vulnerables, pero es probable que no logre detener completamente la propagación viral. Por tanto, es plausible que con el tiempo el SARS-CoV-2 se convierta en el quinto coronavirus endémico y sea objeto de una atención más específica en nuestros calendarios de vacunación y en nuestra práctica clínica. El desarrollo de una vacuna pancoronavírica o universal, sino frente a todos los coronavirus al menos frente a todos los Betacoronavirus humanos, es una propuesta en los foros científicos^{13,14} y podría alcanzarse antes que una vacuna universal frente a la gripe, pero eso es algo para debatir más adelante.

Bibliografía

1. Moore S, Hill EM, Tildesley MJ, Dyson L, Keeling MJ. Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:793-802, [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00143-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00143-2).
2. Aldridge RW, Lewer D, Beale S, Johnson AM, Zambon M, Hayward AC, et al. Seasonality and immunity to laboratory-confirmed seasonal coronaviruses (HCoV-NL63, HCoV-OC43, and HCoV-229E): results from the Flu Watch cohort study. *Wellcome Open Res.* 2020;5:52, <http://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15812.2>.
3. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med.* 2020;26:1691-3, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>.
4. Wu A, Wang L, Zhou HY, Ji CY, Xia SZ, Cao Y, et al. One year of SARS-CoV-2 evolution. *Cell Host Microbe.* 2021;29:503-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.017>.
5. Geers D, Shamier MC, Bogers S, den Hartog G, Gommers L, Nieuwkoop NN, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccines. *Sci Immunol.* 2021;6(19):eabj1750, <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1750>.
6. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol.* 2017;25:35-48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.001>.
7. Murray CJL, Piot P. The Potential Future of the COVID-19 Pandemic: Will SARS-CoV-2 Become a Recurrent Seasonal Infection? *JAMA.* 2021;325:1249-50, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.2828>.
8. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis.* 2011;52:911-6, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir007>.
9. Saad-Roy CM, Wagner CE, Baker RE, Morris SE, Farrar J, Graham AL, et al. Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years. *Science.* 2020;370:811-8, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd7343>.
10. Klass P, Ratner A. Vaccinating Children against Covid-19 – The Lessons of Measles. *N Engl J Med.* 2021;384:589-91, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp2034765>.
11. Covid-19 Vaccine tracker. [consultado 30 May 2021]. Disponible en: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>.
12. Veldhoen M, Simas JP. Endemic SARS-CoV-2 will maintain post-pandemic immunity. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:131-2, <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00493-9>.
13. Giurgea LT, Han A, Memoli MJ. Universal coronavirus vaccines: the time to start is now. *NPJ Vaccines.* 2020;5:43, <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-020-0198-1>.
14. Cohen J. The dream vaccine. *Science.* 2021;372:227-31, <http://dx.doi.org/10.1126/science.372.6539>.

Raúl Ortiz de Lejarazu y Leonardo
 Consejero Científico y director emérito, Centro Nacional de Gripe,
 Universidad de Valladolid, Valladolid, España
 Correo electrónico: lejarazu@gmail.com