

VACUNAS COVID ¿QUÉ SON Y CÓMO NOS PROTEGEN?

Prof. José Peña Martínez
Real Academia Medicina
de Sevilla
Universidad de Córdoba
Asociación Inmunosalud

INTRODUCCIÓN

Ante la gravedad de la pandemia COVID-19 que estamos sufriendo, el usar mascarillas, buena higiene de manos y respetar el distanciamiento social ayudan a reducir el contagio del SARS-CoV-2, pero esto no es suficiente para una completa protección frente al virus. Pero, tampoco se consigue eliminar el virus, en caso de contagio, cuidando y fortaleciendo el sistema inmunológico con hábitos de vida saludables, que sabemos ayudan a nuestras defensas pero no nos protegen de manera completa, como lo hacen las nuevas vacunas anti Covid-19.

Podemos decir que las vacunas anti covid disponibles son la forma más directa y eficaz de fortalecer al sistema inmunológico frente al SARS-CoV-2. Pensemos, en el dicho popular que dice "prevenir es siempre mucho más eficaz que intentar arreglar", que es aplicable a la pandemia actual.

Para una buena protección frente al SARS-CoV-2 es pues

necesario recibir alguna de las nuevas vacunas frente al mismo, por fortuna ya disponibles. Con ello, además de la protección personal, se evita contagiar a otras personas y por tanto la propagación descontrolada de la pandemia. Además, se puede alcanzar la ansiada inmunidad de grupo y así bloquear la progresión del virus.

Afortunadamente se disponen de varios prototipos de vacunas frente al SARS-CoV-2 que producen una protección frente



El objetivo de las vacuna es bloquear el avance del Sars-Cov-2 y llegar pronto a una inmunidad de grupo.

al mismo entre el 70 y 90 por ciento. Es de resaltar que estas vacunas han podido desarrollarse durante tan solo varios meses cuando, hasta no hace mucho tiempo, su elaboración requería

Las vacunas son la forma más directa de fortalecer al sistema inmunológico frente a

mucho tiempo e incluso en algunos casos, como en el SIDA, ni se dispone después de más de 30 años de intentos fallidos. Este logro en la disponibilidad de vacunas frente al COVID-19, se ha debido a los extraordinarios avances de la comunidad científica en el terreno de la bioquímica, inmunología y biotecnología en los últimos años, todo lo cual a permitido su desarrollo de forma segura y eficaz demostrada por ensayos clínicos realizados en un tiempo récord.

De entre las vacunas, aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y ya disponibles en España, se encuentran las de *Pfizer-BioNtech* (vacuna BNT162b2, ahora Ilamada Tozinamerán y nombre comercial: Cominarty), *Moderna* (vacuna mRNA-1273), *Astra Zeneca* (vacuna ChAdOx1, AZD1222 comercializada con el nombre de Vaxzevria) y *Janssen* (vacuna Ad26.COV2.S) que ha sido la ultima autorizada. Debido a la

El objetivo de las vacunas anti SARS-CoV-2 es detener el avance de la pandemia COVID-19.

popularidad que posen los nombres originales, de momento para la simplificar, seguiremos utilizando la nomenclatura primitiva ya ampliamente popularizada en la sociedad.

Existen otras vacunas, ya en uso en otros países, como la vacuna Sputnik V, y otras en diferentes fases de desarrollo, como se puede consultar en *Extranet.who* o en *Consalud.es.*

Podemos decir que, las vacunas frente a la Covid-19, de las que ya se han inyectado más de 300 millones de dosis, han sido la gran esperanza para la humanidad para acabar con la peor pandemia que se ha vivido en los últimos tiempos.

ESTRATEGIAS VACUNAS ANTI COVID

Las vacunas frente al SARS-CoV-2 ya en uso tienen como objetivo común provocar una respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2 en caso de contagio con posterioridad. Se están elaborando siguiendo distintos protocolos que difieren básicamente en las formas y contenido de su administración.

Entre ellas destacan las que utilizan RNA o bien DNA tomados del COVID-19 o en otros casos el propio virus atenuado o partes moleculares del mismo. Veamos los dos tipos más extendidos:

- 1. Mediante *ARNm* sintetizado en el laboratorio para generar una proteína del SARS-CoV-2 que al ser nueva y extraña al organismo por sí sola desencadene una respuesta defensiva de tipo inmunitario frente al virus, en caso de que contagie a la persona vacunada o
- 2. Usando *adenovirus* que previamente han sido inactivados, por lo que no provocan enfermedad infecciosa, pero que transportan material genético (DNA) clave del SARS-CoV-2 para generar una



El desarrollo de nuevas vacunas anti COVID-19 es probablemente el adelanto médico más importante de los últimos tiempos.

respuesta inmunitaria frente al mismo, en caso de contagio con el mismo.

Pero también se emplean otras tecnologías como fragmentos inocuos de proteínas que imitan a las presentes en el SARS-CoV-2 e incluso el propio virus atenuado.

Veamos cómo se preparan los cuatro tipos de vacunas, Pfizer-BioNtech, Moderna, AstraZeneca y Janssen, ya en uso después de su aprobación por la Unión Europea y la Agencia Española de Medicamentos.

Vacunas Pfizer-BioNtech y Moderna

Ambos tipos de vacunas utilizan un sistema de producción similar, utilizando una tecnología muy innovadora consistente en hacer que el propio organismo produzca la proteína espícula que utiliza



el virus para adherirse a las células que pretende infectar.

Como esta proteína se produce de manera artificial en las células de las personas vacunadas no es propia, hace que el organismo vacunado produzca anticuerpos y linfocitos T frente a la misma.

Por ello los anticuerpos y linfocitos que se forman actuarán de inmediato, si posteriormente la persona se infecta con el SARS-CoV-2 (Figura 1).

Las fases de elaboración de esta vacuna se pueden esquematizar, como sigue:

A. Identificación de la parte de la proteína que sirve de llave para infectar y entrar en las células del organismo humano, que sabemos es la proteína conocida como **espícula** del virus que se encuentra formando la corona de su membrana.

- B. Una vez secuenciada dicha proteína se construye en el laboratorio el mRNA que permitirá codificar la síntesis de dicha proteína.
- C. El mRNA preparado se inyecta a las personas en una envoltura grasa que facilita su entrada en las células del organismo.



D. Como consecuencia las células portadoras de ese mRNA leen en sus ribosomas su secuencia lo que permite sintetizar la

proteína espícula que es posteriormente secretada al exterior de la célula en el liquido intercelular.

E. Como la nueva proteína (espícula) no es reconocida como

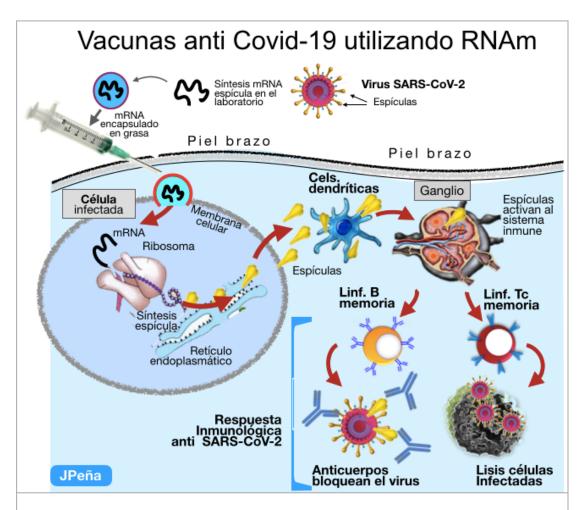


Figura 1. Fundamento de las vacunas, Pfizer-BioNtech y Moderna, preparadas utilizando RNAm obtenido del virus SARS-CoV-2. **Parte superior**: se visualiza el proceso de preparación y inyección de las vacunas. **Parte interior**: El RNAm entra las células en cuyo retículo endoplasmático forma las proteínas espícula del CoV-2 que son transportadas a los ganglios linfáticos donde se activa el sistema inmunológico.

propia por el sistema inmunológico, éste trata de deshacerse de ella puesto que se trata de un componente extraño. Para ello las

células dendríticas transportan las nuevas moléculas a los ganglios linfáticos en donde se activan los linfocitos T y B que tratan de su eliminación.

- F. En consecuencia, los linfocitos T inician una respuesta celular de tipo citotóxico y mientras que los B desarrollan una respuesta humoral productora de anticuerpos neutralizantes de la proteína espícula extraña.
- G. Pero es que además como lo que se está inyectando es RNAm, este es reconocido por los receptores tipo Toll de los macrófagos que actúan como proinflamatorios para potenciar la respuesta específica antes mencionada. Esto hace que no tenga que administrarse adyuvante alguno, como habitualmente tiene que hacerse en las vacunas clásicas para mejorar la respuesta inmune inducida por el inmunógeno administrado.
- H. Cuando esto se ha consumado, a partir de una semana las personas vacunadas comienzan a generar linfocitos T citotóxicos (Tc) y anticuerpos (Acs) frente a la proteína espícula del SARS-CoV-2.
- I. Finalmente si las personas vacunadas se infectasen con SARS-CoV-2, los anticuerpos preformados, actuarían de inmediato uniéndose a la proteína espícula con lo que se inhibe su entrada en las células al tener bloqueada la llave de apertura a las células. Como consecuencia el virus termina por desaparecer al no poder reproducirse en el organismo. También, en caso de que el virus penetre en las células de la mucosa, los linfocitos T citotóxicos (Tc), macrófagos y células NK actuaría destruyendo las células infectadas, con lo cual se bloquea la progresión del virus y la propia infección.

Es importante destacar que el RNAm utilizado en estas vacunas no se incorpora al DNA del núcleo de las células de las personas vacunadas por lo cual en ningún caso se afecta su

código genético. Se debe a que las células humanas no contienen la enzima transcriptasa inversa que convierte el ARN en ADN, que por cierto, si está presente en algunos virus RNA que tienen la capacidad de general DNA nuclear por contener dicha enzima. Insistimos en este aspecto, poco conocido, que ha dado lugar a

interpretaciones erróneas en el sentido de que tras este tipo de vacunas el RNAm, en el futuro afectaría al DNA, generado, por ejemplo, infertilidad masculina, aspecto que ha sido completamente negado por los científicos.

Vacunas AstraZeneca y Janssen

Estos tipos de vacunas se preparan de manera diferente a las anteriores, pues utilizan adenovirus como transmisor de la información de COVID-19 (esto es, como vector viral)



seleccionado. El adenovirus se seleccionado de entre los que no tienen capacidad de replicación en humanos debido a que ha sido modificado genéticamente para que una vez en el interior de las células del organismo que infecta no puedan causar la enfermedad (Figura 2).

El proceso de preparación de estas vacunas consiste en

- A. Seleccionar el adenovirus adecuado y transfectarle parte del DNA del COVID-19 que codifica la espícula virar.
- B. Inocular adenovirus conteniendo el DNA de la proteína espícula del virus SARS-CoV-2. Actúa así el adenovirus

como portador (vector) del código genético que codifica la

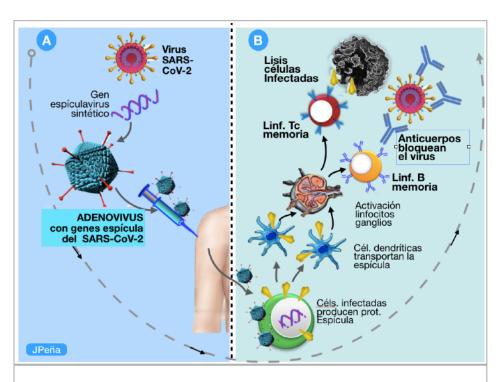


Figura 2. Vacunas, AstraZeneca y Janssen A. Obtención de adenovirus previamente inoculados con DNA de la espícula del virus SARS-CoV-2 e inyección de los mismos B. Las proteínas espículas producidas por las células infectadas son transportadas por células dendríticas, lo que activa a los linfocitos T citóxicos y B productos de anticuerpos con capacidad de neutralizar el virus SARS-CoV-2 en caso de que infecte de nuevo.

proteína espícula extraída del SARS-CoV-2.

C. Esto hace que el adenovirus, una vez inyectado, conteniendo el código de la proteína espícula, induzca la formación de esta proteína en las personas vacunadas. Dicho en otras palabras, es como si el adenovirus actuase a modo de "caballo de Troya" que llevase en su interior oculto el código para la síntesis de la proteína espícula.

D. Como consecuencia se infectarán las células del propio organismo con el adenovirus conteniendo el DNA de la espícula que consecuentemente se producirán en ellas y liberadas al exterior. Pero como las proteínas espículas producidas son extrañas actúa como antígeno y son reconocidas y transportadas por células dendríticas a los ganglios locales en donde se activa el sistema inmunológico que desarrolla una doble respuesta, humoral y celular frente a las mismas. Esto da

Todas las vacunas anti Covid en uso en Europa, han sido consideradas como <u>seguras</u> por la OMS y la Agencia Europea del Medicamento.

lugar a la activación de los linfocitos T citotóxicos con capacidad lítica y linfocitos B productores de anticuerpos con capacidad de neutralizar al virus SARS-CoV-2. Muchos de estos linfocitos son de larga duración (células memoria) que quedaría el organismo hábiles para una respuesta inmediata en caso de una futura infección por el COVID-19.

Se piensa que la primera barrera de esta respuesta la constituyen los anticuerpos formados frente a la proteína espícula y por tanto frente al virus SARS-CoV-2 que la posee. De esta manera los anticuerpos bloquean la espícula que sabemos es la llave para infectar, con lo cual se interfiere el avance del virus. Pero es que también, al actuar los linfocitos T citotóxicos de memoria, neutralizan las células que han sido infectadas por el virus. Así, de una u otra manera, la vacuna ejerce su función protectora durante un tiempo que está por definir, pero que al menos se mantiene varios meses, que es lo que hasta ahora se ha podido cuantificar dado el corto periodo de tiempo que llevan aplicándose estas vacunas. A este respecto cabe señalar que los adenovirus utilizados en estas dos vacunas son diferentes. En la de

AstraZeneca se usa un adenovirus de chimpancé y en la de Janssen el adenovirus 26.

Mientras que la vacuna de AstraZeneca y Janssen pueden conservarse a temperaturas de entre 2 y 8 grados centígrados, la de Pfizer-BioNtech necesitan estar a unos 70° bajo cero y la de Moderna a unos 20° bajo cero.

No poseen grandes diferencias en canto a su *grado de efectividad*, pues según la Organización Mundial de la Salud, las vacunas de Pfizer-BioNtech y Moderna poseen una efectividad protectora de 95%, mientras que la vacuna de AstraZeneca, según los últimos estudios es del 90 % y la Janssen de un 66%.

EFECTOS SECUNDARIOS VACUNAS COVID

Las vacunas que se están utilizando en España, Pfizer-BioNtech, Moderna y Astra Zeneca y Janssen (suspendida de momento), en algunos casos suelen dar lugar a "complicaciones", como fatiga,

e



dolor de cabeza, molestias en lugar de la inyección e incluso alteraciones en la piel. Estas manifestaciones, suelen ser más intensas tras la segunda dosis y suelen aparecer de manera más frecuente e incluso intensa en adultos y jóvenes y en menor grado en

personas de edad avanzada.

En realidad se debería de hablar más que de "complicaciones", de la consecuencia de que el sistema inmune esta preparándose ara cumplir tras la vacuna, porque el tener fiebre de baja intensidad, por ejemplo, es un síntoma de que la vacuna está haciendo su trabajo de manera adecuada, para lo cual es necesario que se desarrolle cierto grado inflamación, que sabemos hace subir la temperatura o incluso cansancio debido a que el cuerpo está reconociendo como extraña la proteína viral espícula y por tanto está preparándose para para la defensa.

Desde los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) se ha informado que casi el 80% de los casos de personas con efectos secundarios se dan en mujeres, aunque solo representan el 50% de las personas vacunadas.

A veces estas alteraciones son más serias, como se ha venido informando tras la administración de la vacuna Astra-Zeneca. Además recientemente se han reportado complicaciones similares tras recibir la vacuna de Johnson & Johnson en los Estados Unidos de América.

Trombosis tras la vacuna Astra Zeneca.

Tras recibir alguna de estas vacunas ciertas personas, de manera muy minoritaria, han presentado problemas de coagulación sanguínea, en forma de coágulos, a veces con consecuencias graves e incluso la muerte. Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que la incidencia de este problema es extremadamente baja, con un caso por cada 100.000 vacunados con AstraZeneca en Europa,

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha notificado recientemente que los coágulos encontrados en algunas personas en sangre, deben ser considerados como "efectos secundarios muy raros de la vacuna de AstraZeneca" y se está estudiando las causas de los también aparecidos en la vacuna de Janssen.

Varios estudios han tratado sobre las causas (patogénesis) de estas alteraciones. Uno de estos trabajos ha sido publicado en por

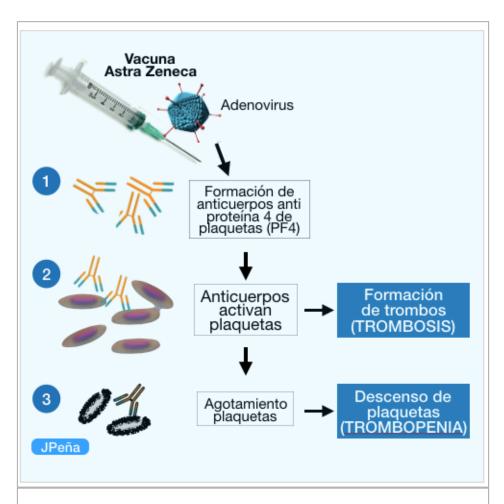


Figura 3 Proceso posible por el cual la vacuna Astra Zeneca puede generar, en muy raros casos, trombosis junto con trombopenia. Probablemente la vacuna induce la formación de anticuerpos frente a la proteína 4 de plaquetas presente (PF4) que da lugar a una activación de las mismas que conduce a trombosis y el agotamiento de las plaquetas conduce a una

Andreas Greinacher y publicado en The New England Journal of Medicine. Este estudio, llevado a cabo por diferentes Institutos y Universidades de Alemania, Canadá y Austria, defiende que la vacuna de Astra-Zeneca puede provocar la formación de anticuerpos contra antígenos plaquetarios, concretamente contra la proteína plaquetaria 4 (PF4) como parte de la reacción inflamatoria de la propia vacuna. Posteriormente estos anticuerpos

inducirían la activación masiva de plaquetas responsables de los trombos formados (**trombosis**). Esto a su vez conduciría a un posterior agotamiento de las plaquetas (**trombocitopenia**) análogo a lo que ocurre con la trombocitopenia inducida cuando actúa la heparina (HIT) (Figura 3).

En concreto, en sus conclusiones se dice, que la vacunación con Astra Zeneca frente al Covid-19 puede producir *trombosis* y por activación plaquetaria que después derivara en un raro desarrollo de *trombocitopenia* por agotamiento de las plaquetas (Figura 3).



De manera excepcional las vacunas anti SARS-CoV-2 en uso pueden dar complicaciones, pero siempre son más leves que el padeciendo de la COVID-19.

Concretamente, de los pacientes estudiados que sufrieron episodios trombóticos, nueve tenían trombosis venosa cerebral; tres, trombosis venosa esplénica; tres embolia pulmonar; y cuatro otros tipos de trombosis. De estos pacientes, seis fallecieron y cinco presentaban una coagulación intravascular diseminada. Los investigadores señalaron que ninguno de los pacientes había recibido heparina antes de la aparición de los síntomas.

Esta investigación avala la postura de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que ha confirmado la vinculación entre la vacuna de la farmacéutica británica (Astra-Zeneca) con coágulos de sangre "muy raros", si bien mantuvo que "los beneficios de administrar este fármaco siguen siendo muy superiores a los riesgos", pues es altamente efectiva para salvar vidas y la vacunación es extremadamente importante", según la directora ejecutiva de este organismo, Emer Cooke.

Como causa primera de este problema de trombosis, se baraja la posibilidad que apunta a los adenovirus modificados utilizados en

esta vacuna como la causa como se sugiere en la revisión publicada en el Servicio de Información y noticias científicas (SiNC)



En palabras de la directora ejecutiva de la EMA, Emer Cooke: La vacuna Astra Zeneca es altamente efectiva para salvar vidas.

por Sergio Ferrer (14/4/202).

La teoría que se baraja al respecto es que el adenovirus que se administra como portador del DNA de la proteína estípula del SARS-CoV-2 podría inducir la formación de anticuerpos que de forma cruzada reaccionan con el factor PF4, que como hemos visto anteriormente estaría involucrado en la aparición de los trombos. Es muy probable que esté relacionado con el adenovirus administrado, de hecho, la presencia de ADN extracelular de adenovirus ya se ha asociado con trombosis en otros contextos.



En todo caso, se excluye que sea la proteína espícula o los anticuerpos frente a esta proteína porque estos trombos no aparecen cuando se administran las vacunas de tipo RNAm, como son las Pfizer-Biotech y Moderna.

Ante una trombosis de este tipo, el hematólogo Vicente Vicente opina que hay que anticoagular con algo

que no sea heparina. Lo seguro, que va tomando cuerpo, es dar dosis altas de inmunoglobulinas que terminarían bloqueando el receptor PF4 impidiendo que a él se unen los anticuerpos preformados. Este tipo de tratamiento con preparados de inmunoglobulinas inespecíficas se viene utilizando por ejemplo en

enfermedades autoinmunes e incluso en la protección de trasplantes de órganos en peligro de rechazo.

Trombosis en la vacuna Janssen

En cuanto a una de las complicaciones de la vacuna Janssen es que presenta problemas de coagulación tal como hemos visto en la vacuna Astra Zeneca. Este aspecto, se trata de con detalle en Science por Gretchen Vogel, pues se asocia a la vacunación en EE. UU, ha dado lugar a una declaración conjunta reciente (15/04/2021) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) "recomendando una pausa" en el uso de esta vacuna por motivos "de mucha precaución".

Esta medida se produjo después de que aparecieran seis casos de un trastorno de la coagulación entre 6,8 millones de personas vacunadas con la vacuna Janssen en los Estados Unidos. Todo ello poco común pues también se ha observado en algunas personas vacunadas con AstraZeneca. Es llamativo cómo esto ocurre de manera prioritaria en mujeres de entre 18 y 48 años e incluso una de ellas falleció.

¿Por qué en las mujeres son más frecuentes estos problemas trombóticos?, no se sabe pero está en estudio. Se supone que entre las causas se encuentra la presencia en ellas de estrógenos a los que se puede atribuir, al menos en parte, los efectos potenciadores de la respuesta inmunológica.

El Presidente de la Sociedad Española de Inmunología, Marcos López Hoyos ha afirmado en diferentes medios de comunicación en relación a los trombos que han aparecido que lo son en un porcentaje mínimo de vacunados con los fármacos de Janssen y AstraZeneca y asegura que "en ningún caso suponen un fracaso". Explica que es tan mínimo el porcentaje y son tan altos los beneficios respecto a ese posible efecto, que no debe de enturbiar

el éxito de las vacunas Covid-19 e incluso avisa que la propia Covid, también produce trombosis.

OTRAS VACUNAS ANTI COVID-19

Debemos de hacer mención a otras vacunas como la Sputnik V y otras como la Cotonavac, la Novavax, la Covaxin y otras en fases de desarrollo menos avanzado, entre las que se encuentran un grupo de vacunas en desarrollo de titulada española.

Vacunas en fases finales de desarrollo

Vacuna Sputnik V. Se basa de un prototipo desarrollado por el



Instituto Gamaleya de Moscú (Rusia) basado en la tecnología de vector viral y requiere de la administración de dos dosis con un intervalo de 21 días. Se administra en Rusia y otros países de su entorno y despertó dudas de la comunidad científica internacional dado el secretismo de su desarrollo. Sin embargo, en un ensayo hecho público en la prestigiosa revista The Lancet han desparecido las reticencias al demostrarse que su eficacia es del 92%.

Vacuna Coronavax. Desarrollada por Sinovac se basa en el uso del virus inactivado y muestra una eficacia en sus ensayos preliminares del 50,4% y se

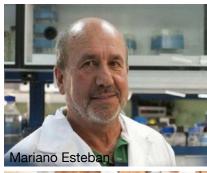
debe de administrar en dos dosis con un intervalo de 14 días.

Vacuna Novavax. Se basa en el uso de una subunidad proteica con una eficacia de 89,3% tras la administración de la segunda

dosis con un intervalo de 21 días. Su uso se recomienda en mayores de 18 años.

Vacuna Covaxin. Desarrollada por Bharat Biotech mediante el uso de virus inactivados, posee una eficacia que se encuentra entre el 73 y el 81% aunque no se cuenta con los datos finales de la fase III de su ensayo clínico. Requiere dos dosis con un intervalo de 14 días.

Vacuna Cansino. Ha sido desarrollada mediante la tecnología





de vector viral con una eficacia del 67,5% aunque no se cuenta con los datos finales de la fase III de su ensayo clínico. Solo requiere una dosis.

Además en España se están desarrollando diversos prototipos de vacunas que por su tecnología y medios avanzan de manera más lenta, que las ya aprobadas por la OMS. Son casi un docena las que se encuentran en desarrollo y de entre ellas destacan cuatro con expectativas de comenzar los ensayos clínicos en fecha próximas.

Vacunas Covid-19 en desarrollo en España

En España se están desarrollando casi una decena vacunas, que por su tecnología y los limitados medios con los que se encuentran, se desarrollan de manera más lenta, que las ya aprobadas por la OMS u otras muchas ya n fase III.

Entre las más avanzadas destacan la liderada por el Dr. *Felipe Garcia* en el Hospital Clínico de Barcelona en conjunción con otros centros nacionales. Esta vacuna se basa en administrar RNA, al

igual que hace Pfizer-BioNtech y Moderna, pero con la particularidad de que se han seleccionado fragmentos del virus que se caracterizan por provocar una respuesta especialmente intensa del sistema inmunológico.

Otra de las vacunas está liderada por el virólogo del CSIC, *Dr Luis Enjuanes*, que aunque se desarrolla de manera lenta, destaca por su fácil administración ya que se aplicaría en las fosas nasales y con una sola dosis. Enjuanes ha especificado que esta vacuna es autorreplicable, lo que significa que la cantidad de ARN que se administra puede multiplicarse por 5.000 veces dentro del organismo; además, genera una inmunidad esterilizante, es decir, las personas vacunadas no solo no enferman, sino que tampoco transmiten el virus a otras personas. Además el hecho de su administración intranasal, dará mayor protección en las vías respiratorias, la principal puerta de entrada del coronavirus.

Otra de las vacunas en desarrollo está liderada por el **Dr. Mariano Esteban,** y se desarrolla usando un vector viral con el que ya ha fabricado siete vacunas, y piensa que estaría lista frente para finales de año 2021.

Finalmente, otra de las vacunas en desarrollo está liderada por el **Dr. Vicente Larraga** quien piensa que será "fácil su producción", y asegura que se encuentra en una fase "bastante avanzada" por lo que podría estar en uso antes de principios de 2022". Se basa en la utilización de DNA codificador de proteínas virales frente a las cuales el sistema inmune produce defensas, utilizables en caso de una infección con el SARS-CoV-2.

Además, otras vacunas se encuentran también en desarrollo por *Rafael Blasco* del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA); *David Escors y Grazyna Kochan*, en el Centro mixto de Gobierno de Navarra y de la Universidad Pública de Navarra (Navarrabiomed); *José Manuel Martínez Costas*,

Javier Montenegro (CiQUS/USC); Salvador Borrós, Cristina Fornaguera y Coral García en la Universidad Ramón Llull y Carlos Martín en la Universidad de Zaragoza.

INMUNOGENICIDAD VACUNAS COVID

Las vacunas anti Covid aprobadas por la Unión Europea poseen una alta capacidad de crear inmunidad, al menos en los primeros meses, en lo que ha podido analizar, a fecha de hoy.

De momento lo ensayos clínicos, para su estudio, se han centrado en analizar

- 1. La presencia de anticuerpos anti proteína espícula o bien
- 2. El grado de protección aportado frente a la infección COVID-19. Veamos ambos aspectos.

La protección frente al SARS-CoV-2, no es teórica, es una REALIDAD ya evidenciada por las vacunas ya aplicadas.

Niveles anticuerpos tras la vacuna Covid.

La cantidad de anticuerpos inducidos por las nuevas vacunas anti covid de RNAm, se han estudiado repetidamente con resultados muy similares. Aquí se presenta uno de estos estudios realizado por *J. Campillo-Luna y publicado en BMJ, 2021*. En este trabajo, se midieron los niveles de anticuerpos de isotipos IgG e IgA dirigidos frente a la proteína espícula en suero. Su medicada se hizo hasta 80 días después de la vacunación en 4 sujetos encontrando que

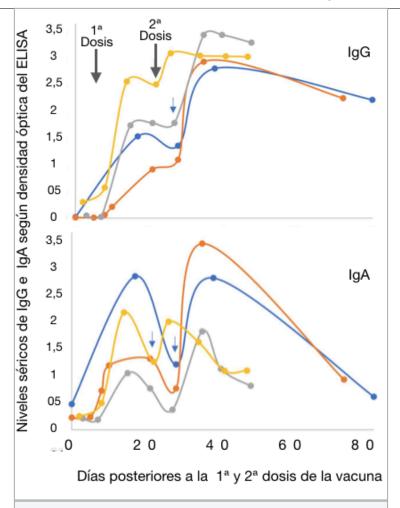


Figura 4. Niveles séricos de IgG e IgA de cuatro personas vacunadas con una primera y segunda dosis de vacuna RNAm. Se observan niveles con ciertas semejanzas a diferencia de que la IgG se mantiene pasados los 50 días con niveles superiores a la IgA que decrece de una manera abrupta. Cada línea representa a una personas diferente. Tomado de J. Campillo-Luna, publicado en MBJ, 2021

 Los niveles de IgG específicos frente a la proteína espícula aumentaron exponencialmente y se estabilizaron a partir de los 21 días de recibida la primera dosis de la vacuna. Después de la segunda dosis, los niveles de IgG aumentaron aún más, alcanzando un máximo entre 7 y 10 días después, y

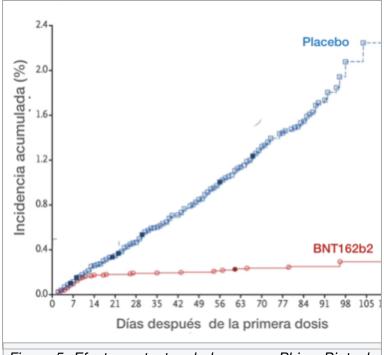


Figura 5: Efecto protector de la vacuna Phizer-Biotech frente a placebo en 43,548 participantes en el que se concluye esta vacuna tiene una eficacia del 95%. Tomado de F. P. Polack y colaboradores.

permanecieron elevados durante el período adicional de seguimiento de 20 a 80 días.

2. Igualmente, la vacuna provocó un pico de IgA específico frente a la proteína espícula con cinética similar a la observada en la IgG hasta los 18-20 días, pero con una disminución más rápida de los niveles séricos después de la segunda dosis de la vacuna.

Se concluye que las vacunas de ARNm de COVID-19 inducen de forma eficaz IgG e IgA anti espícula del COVID-19 pero destacan marcadas diferencias en su persistencia en suero (Figura 4).

Duración de la inmunidad tras las vacunas Covid.

Pfizer-BioNtech había anunciado que la inmunidad tenía una ventana de seis meses tras la inyección de la segunda dosis, lo que indica que es necesario una tercera dosis después de ese semestre. Moderna, que utiliza una tecnología similar a la de la vacuna de Pfizer-BioNTech, también tiene una alta eficacia durante un periodo equivalente.

Esto coincide con lo que opinan los expertos quienes, al observar los estudios sobre la inmunidad natural del coronavirus, plantean la hipótesis de que la inmunidad protectora de las vacunas durará al menos de seis a ocho meses, lo que indica que se requiere una tercera dosis pasado ese tiempo.

Ahora bien, si la inmunidad del SARS-CoV-2 termina siendo similar a la de otros coronavirus estacionales, como los del la gripe estacional, por lo es posible que estas vacunas, Phizer-Biotech y Moderna, requieran un recordatorio cada año, según comentan expertos en un <u>reciente documental en The Washington Post</u>.

En todo caso, el efecto protector de las vacunas que se vienen utilizando puede ser muy variable, pero en términos generales se puede decir que protegen a partir de las dos semanas de recibir la vacuna y que perdura varios meses, aunque debido a su reciente uso no se conoce con precisión cuánto tiempo más prosigue protegiendo ni con qué intensidad.

Para conocer estos aspectos, se han realizado diversos ensayos clínicos referidos a la vacuna de Phizer-Biotech. Uno de ellos se ha realizado por *F. P. Polack y colaboradores y publicado en The New England Journal of Medicine, 2020*. Este ensayo fue realizado empleando un total de 43,548 participantes que fueron divididos en dos grupos iguales de 21,700 personas. Un grupo fue inyectado con la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNtech) y el otro con placebo. Entre ellos, hubo 8 casos de Covid-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis entre los participantes que recibieron la vacuna y 162 casos

entre los recibiendo placebo. Así pues, de este estudio se concluye

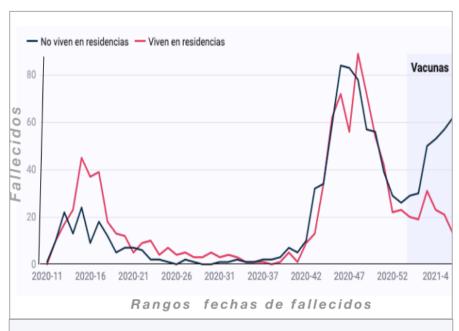


Figura 6. Impacto de las vacunas anti Covid -19 en residencias de mayores entre en 2020 y principios del 2021, según datos del **Observatorio de Salud del Principado de Asturias**, ya con el inicio de la aplicación de las nuevas vacunas anti SARS-CoV-2. Tomado del Confidencial escrito por Marta Ley (19/02/202),

que esta vacuna tuvo una eficacia del 95% (Figura 5).

Impacto de las vacunas ya aplicadas en residencias de mayores.

Los beneficios de las vacunas anti COVID-19 se han hecho evidentes en las residencias de mayores en donde se han apreciado cambios muy significativos en las personas ya vacunadas (Figura 6).

El impacto protector se hizo evidente desde las primeras semanas de su aplicación en residencias de mayores, como indican diversos informes epidemiológicos realizados al respecto. En uno de estos trabajos según se refleja en la publicación realizada en el Confidencial por Marta Ley (19/02/2021), sobre

datos obtenidos de la dirección General de Salud Pública de Asturias. Según estos datos, el coordinador del Observatorio de Salud del Principado de Asturias, Mario Margolles, ya consideró que el efecto de la vacuna en la Región ya era evidente. Durante la primera y la segunda ola, explica, cómo se veía un incremento de mortalidad casi en paralelo al de los casos de covid pero, algunas semanas después (Figura 6).

Estudios epidemiológicos ya más recientes (marzo 2021),

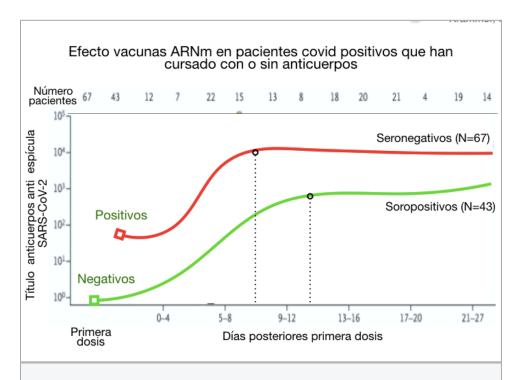
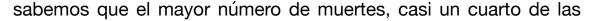


Figura 7 Demostración de que una sola dosis de la vacuna de ARNm provoca un aumento de los niveles de anticuerpos de forma rápida e intensa en personas Covid positivas que eran seropositivas, mientras que en los pacientes que eran seronegativos se produjeron niveles más bajos de anticuerpos. Tomado de de publicación de F. Krammer y colaboradores

confirman esa tendencia a la baja pues se observa que las vacunas en las residencias están reduciendo un 99 % las muertes e incluso un 98% de los contagios por Covid-1 desde finales de enero. Esto es de especial relevancia socio-sanitaria puesto que todos



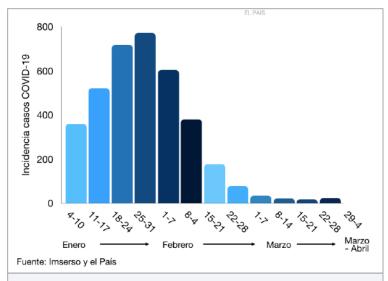


Figura 8. Evolución del numero de fallecimientos atribuidos al efecto de las vacunas aplicada a los mismos en la residencias de mayores desde principios de enero y hasta el inicio de le mes de marzo. Ver más en diario el Pais.

mismas, se venían produciendo en los ancianos de las residencias de mayores.

Según el informe del Instituto de Mayores y Servicios Sociales (Imserso), entre finales de marzo y principios de abril, solo se han registrado un centenar de contagios y tan solo dos fallecimientos, lo que representa un descenso de más del 95% del número de infecciones y fallecimientos por Covid-19. Esto ha sido muy significativo no solo por la protección de los ancianos en las residencias sino también por su calidad de vida, pues ahora reciben visitas y ellos mismo pueden salir sin riesgo propio ni de ajenos.

Efecto de las vacunas RNAm en personas tras sufrir la COVID-19

Cuando se ha estudiado la respuesta de anticuerpos en personas que habían pasado la infección (seropositivas) en

respuesta a una solo dosis de la vacuna de ARNm (Pfizer-BioNtech y Moderna) en un ensayo clínico publicado en N Engl J Med 2021; por Florian Krammer y colaboradores. Los resultado, en el estudio se observa que después de la primera dosis de vacuna, la mayoría de los participantes seronegativos tuvieron respuestas de IgG frente al SARS-CoV-2 bajas hasta los 12 días posteriores a la vacunación. Mientras que, los participantes con anticuerpos contra el SARS-CoV-2 al inicio del estudio desarrollaron pronto títulos de anticuerpos altos y uniformes en los días posteriores a la vacunación. En conclusión, los títulos de anticuerpos de los vacunados con inmunidad preexistente fueron de 10 a 45 veces más altos que los de los vacunados sin inmunidad preexistente (Figura 7).

Esto pone en evidencia que una sola dosis de la vacuna de ARNm provocó respuestas inmunitarias rápidas en los participantes seropositivas, mientras que en los pacientes seronegativos se produce un ascenso en la respuesta mucho menos significativa.

Todo esto se evidencia muy claramente en los resultados de las vacunación en las residencias de mayores en las que los ancianos se vacunaron en enero (2021) y necesitaron dos semanas para tener bastante protección, pero a la cuarta semana, la protección era casi completa (del 80%) tras la segunda dosis según explica Salvador Peiró, epidemiólogo de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana que refiere el diario El País (Figura 8).

PREGUNTAS FRECUENTES

¿Puede una persona que haya superado el Covid-19 volverse a contagiar?



Esta es una de las cuestiones que han surgido en el ámbito sanitario a raíz del inicio de estas vacunas. El tiempo ha demostrado que el riesgo de que una persona que ha pasado la COVID-19 se vuelva a contagiar existe, si bien no en las mismas proporciones para lo hacen los colectivos no vacunados. Según un artículo publicado en la revista científica The Lancet, el hecho de haber pasado la enfermedad confiere una protección superior al 80% frente al coronavirus en

los primeros meses. Sin embargo, la posibilidad de que ese escudo inmunológico se mantenga en mayores de 65 años cae notablemente, según los últimos datos al respecto.

¿Deben vacunarse las personas que han superado la COVID-19?

Un debate abierto es si las vacunas deben de administrarse a personas que han pasado la infección COVID-19. Existe una idea generalizada de que se deben de vacunar, por lo menos con la primera dosis, con ello se les protege en caso de que su inmunidad sea deficiente pero además con ello se optimizaría el reparto del escaso número de dosis disponibles que llegan a los países, incluido España.

Por todo ello, al menos es recomendable, una de las dosis como así lo recomienda la Sociedad Española de Inmunología, pues las personas que han pasado la infección no siempre han generado linfocitos de memoria ni tampoco suficiente cantidad de anticuerpos frente al SARS-CoV-2.

En todo caso a las personas mayores que han pasado la infección se les debería administrar dos dosis porque en ellas el sistema inmune presenta ciertas deficiencias funcionales, conocida como inmunosenescencia.

Esto se debe a que en muchos casos la infección se ha controlado en la misma puerta de entrada (mucosas aparato respiratorio) por macrófagos, leucocitos y células NK que se caracterizan por no generar memoria y por tanto no han llegado activar al sistema inmunológico específico y por tanto no han generado memoria protectora.

COMENTARIO FINAL

Para terminar quisiera llamar la atención de la gravedad de esta pandemia, *COVID-19*, la más mortífera en las últimas décadas. Como indica la Organización Mundial de la Salud, ya ha infectado a muchos millones de personas y ha dejado más de tres millones de muertes. Ante esta situación todos tenemos que colaborar, no solo en evitar contagiarnos, sino que también en evitar contagiar a otras personas. Para ello, debemos seguir las normas estrictas emanadas de las Autoridades Sanitarias y del sentido común de cada uno de nosotros.

De momento, está de nuestra mano evitar el contagio del virus y además fortalecer nuestro sistema defensivo constituido por el **sistema inmunológico** con hábitos de vida saludables y sobre todo vacunarnos lo antes posible, y sin dudarlo, con cualquiera de

las cuatro vacunas disponibles en España, Pfizer-BioNtech, Moderna, Astra Zeneca o Janssen.

Es cierto, y así lo reconoce la EMA, que en algunas personas tras la vacuna aparecen efectos secundarios muy leves pero que en casos muy excepcionales, pueden ser más graves pero que en todo caso su problema para la salud, es absolutamente mínimo, al riesgo de padecer la infección o ser un vector de contagio para otras personas.

Algunas referencias de interés

Una comparación entre 9 vacunas existentes realizado por la Dra. Sabrine Teixeira Grünewald, ha sido publicado recientemente (31 de marzo de 2021) y puede consultarse en Medskape Noticias Médicas © 2021.

Encuentre las últimas noticias y orientación acerca de la vacunación contra la COVID-19 en el Centro de información sobre la vacuna contra el SARS-CoV-2.

Actualmente hay varias vacunas en uso contra la COVID-19. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el primer programa de vacunación masiva comenzó a finales del 2020.

Otros artículos sobre la COVI-1 (J. Peña)

- 1. COVID-19 y Sistema Inmune (VER)
- 2. COVI-19, Actividad Física y Sistema Inmune (VER)
- 3. COVID-19: ¿Cómo fortalecer el Sist.Inmune frente al SARS-CoV-2
- 4. COVI-19, Alimentación y Sistema Inmune (VER)
- 5. COVI-19, Sueño y Sistema Inmune (VER)
- 6. COVI-19, Estrés y Sistema Inmune (VER)
- 7. COVI-19, Tóxicos y Sistema Inmune (VER)
- 8. Entrevista Diario Córdoba sobre Covid-19 (J. Peña)