

Una hipótesis sobre la efectividad de las vacunas contra el CoViD-19

(A hypothesis about the effectiveness of vaccines against CoViD-19)

“La lógica te llevará de la A a la Z.
La imaginación te llevará a cualquier lugar”
ALBERT EINSTEIN (1879-1955)

La geopolítica y la economía inmiscuidas en las determinaciones científicas de la pandemia han motivado una sensación poco frecuente entre los científicos, que realmente desorientan a aquellos que hemos priorizado siempre la salud de nuestros pacientes.

Si bien la vacunación ayuda a prevenir la infección, y en aquellos que igual se contraen la infección con SARS CoV-2 a disminuir: el impacto del virus al reducir la gravedad de la enfermedad, el tiempo de transmisión de la infección y la tasa de mortalidad; una nueva ola de casos de CoViD-19 causada por la variante Delta, altamente transmisible, está exacerbando la crisis de salud pública mundial y ha llevado a considerar la posible necesidad y el momento óptimo de dosis de refuerzo para las poblaciones ya vacunadas¹.

Aunque la idea de reducir aún más el número de casos de CoViD-19, mejorando la inmunidad en las personas vacunadas, es atractiva, cualquier decisión al respecto debe basarse en estudios clínicos bien desarrollados y considerar los beneficios y riesgos para las personas y para la sociedad en su conjunto. Las vacunas para la prevención del CoViD-19 continúan siendo efectivas contra la enfermedad grave, incluida la causada por las variantes (incluida la Delta). La mayoría de los datos existentes en los cuales se basan estas conclusiones son, a la fecha, observacionales, preliminares, prematuros y difíciles de interpretar con precisión debido a los posibles informes confusos, selectivos y posiblemente influenciados por diversos factores que no tienen nada que ver con la ciencia médica. Se necesitará un cuidadoso estudio de los datos en evolución para asegurar que las decisiones sobre el impulso se basen en una ciencia confiable, más que en factores que excedan la ciencia médica. El refuerzo podría ser apropiado para algunas personas en quienes la vacunación primaria (definida aquí como la serie original de una o dos dosis de cada vacuna), podría no haber inducido una protección adecuada, por ejemplo, los receptores de vacunas con baja eficacia o aquellos que están inmunodeprimidos (aunque las personas que no respondieron energicamente a la vacunación primaria, también, podrían no responder bien a un refuerzo².

Es importante definir aquí, claramente, la diferencia entre eficacia y efectividad; donde la **eficacia** de las vacunas se determina mediante los estudios randomizados y controlados y la **efectividad** mide cuán bien funciona una vacuna en condiciones de la vida real.

La realidad es que no se sabe aun si estos individuos inmunodeprimidos se beneficiarían más de una dosis adicional de la misma vacuna o de una vacuna diferente que podría complementar la respuesta inmune primaria.

En última instancia, el refuerzo podría ser necesario en la población general debido a la disminución de la inmunidad a la vacunación primaria o porque las variantes que expresan nuevos antígenos, que pueden haber evolucionado hasta el punto en que las respuestas inmunitarias a los antígenos de la vacuna original, ya no protegen adecuadamente contra los virus que circulan actualmente.

Aunque los beneficios de la vacunación primaria CoViD-19 superan notoriamente los riesgos, podría haber riesgos si los refuerzos se introducen de forma generalizada demasiado pronto o con demasiada frecuencia, especialmente con vacunas que pueden tener efectos secundarios inmunomediados (como la miocarditis) después de la segunda dosis de algunas vacunas de ARNm³, o síndrome de Guillain-Barré, que se ha asociado con vacunas CoViD-19 vectorizadas por adenovirus⁴. Si un refuerzo innecesario causa reacciones adversas significativas, podría haber implicancias para la aceptación de la vacuna que van más allá de la protección contra el CoViD-19. Por lo tanto, sólo se debe emprender un impulso generalizado si hay pruebas claras de que un refuerzo prematuro es lo apropiado.

Los resultados de los ensayos aleatorizados y controlados han demostrado de manera confiable la alta eficacia inicial de varias vacunas y, de manera menos confiable, los estudios observacionales han intentado evaluar los efectos sobre variantes particulares o la durabilidad de la efectividad de la vacuna, o ambos.

Un hallazgo constante es que la eficacia de la vacuna es sustancialmente mayor contra una enfermedad grave que contra cualquier infección. La capacidad de las vacunas, que presentan los antígenos de fases iniciales de la pandemia (en lugar de antígenos específicos de las variantes surgidas posteriormente) para provocar respuestas inmunes humorales contra las variantes que circulan actualmente, indica que estas variantes aún no han evolucionado hasta el punto en el que es probable que escapen a las respuestas inmunitarias de memoria

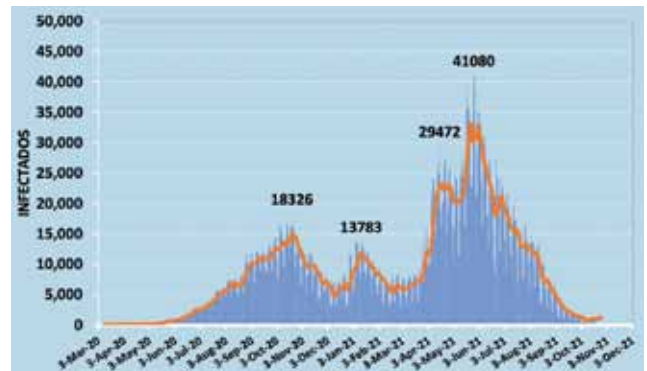


Figura 1. Infectados por SARS CoV-2 en Argentina
Infectados por SARS CoV-2 informados por día. Promedio móvil de 7 días.

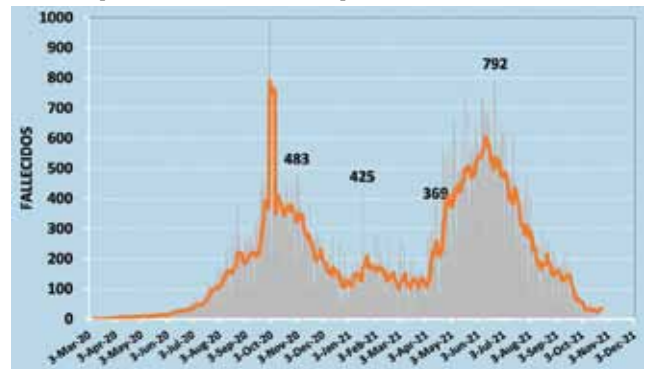


Figura 2. Fallecidos por SARS CoV-2 en Argentina
Fallecidos por CoViD-19 informados por día. Promedio móvil de 7 días.

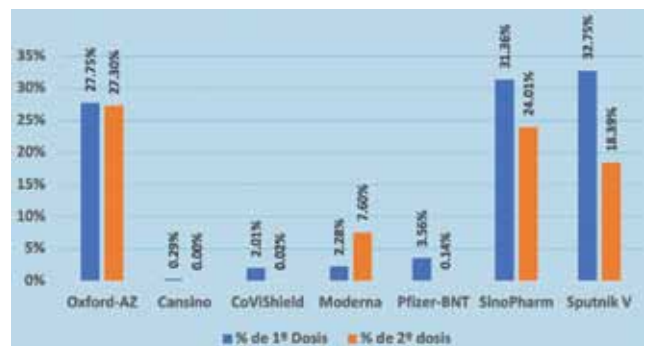


Figura 3. Porcentaje de vacunas aplicadas en Argentina
Oxford AZ: Oxford-Astra Zeneca. Vector de adenovirus de chimpancé (AdCh) no replicativo.
Cansino: Vector de adenovirus humano (AdH5) no replicativo.
CoViShield: Vector de adenovirus de chimpancé (AdCh) no replicativo.
Moderna: ARNm.
Pfizer- BioNTech: ARNm.
SinoPharm: Virus inactivado.
Sputnik V: Vector de adenovirus humano (AdH26 en la 1ª dosis y AdH5 en la 2ª dosis) no replicativo.

inducidas por esas vacunas^{5,6}.

El mensaje de que pronto podría ser necesario un refuerzo, si no se justifica con datos y análisis sólidos, podría afectar negativamente la confianza en las vacunas y socavar los mensajes sobre el valor de la vacunación primaria. Las autoridades de salud pública también deben considerar cuidadosamente las consecuencias para las campañas de vacunación primaria de respaldar refuerzos solo para determinadas vacunas. Los programas de refuerzo que afectan a algunos, pero no a todos, los vacunados pueden ser difíciles de implementar, por lo que se recomienda enfáticamente basar las recomendaciones en datos completos sobre todas las vacunas disponibles en un país, considerar la logística de la vacunación y desarrollar mensajes claros de salud pública antes

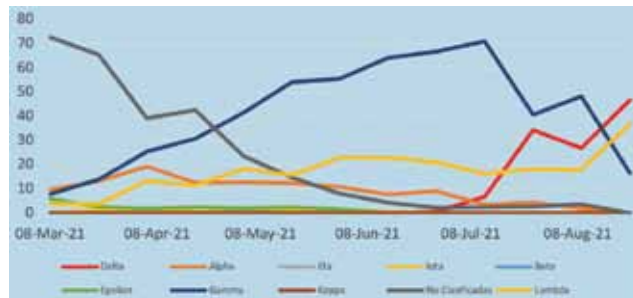


Figura 4. Variantes observadas en Argentina. Evolución de la variante Delta en Argentina

Fuente: Our World in Data.

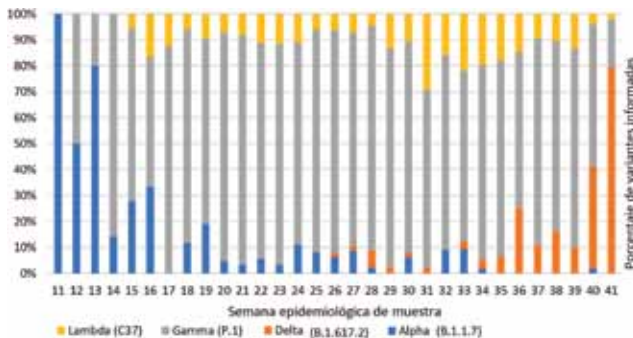


Figura 5. Variantes observadas en la Provincia de Santa Fe, Argentina.

Fuente: Dirección Provincial de Bioquímica y Red de Laboratorios, Santa Fe, Argentina.

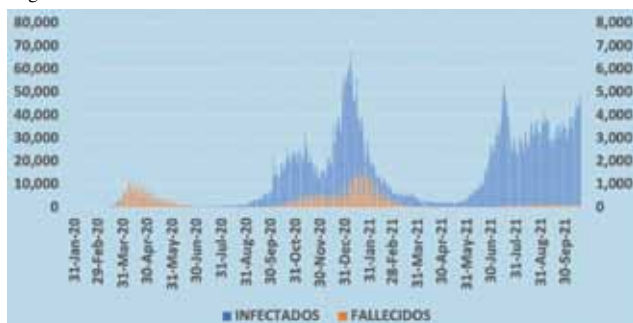


Figura 6. Infectados y fallecidos en Gran Bretaña

Infectados por SARS CoV-2 informados por día. Promedio móvil de 7 días.
 Fuente: Our World in Data.

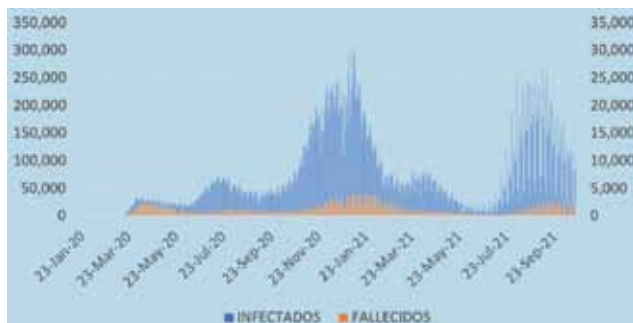


Figura 7. Infectados y fallecidos en Estados Unidos de Norte América

Fallecidos por CoViD-19 informados por día. Promedio móvil de 7 días.
 Fuente: Our World in Data.

de administrar el refuerzo.

Por lo tanto, cualquier decisión sobre la necesidad de refuerzo o el momento del refuerzo debe basarse en análisis cuidadosos de datos clínicos o epidemiológicos adecuadamente controlados, o ambos, que indiquen una reducción persistente y significativa de la enfermedad grave, con una evaluación de riesgo-beneficio que considere el número de los casos graves que se esperaría prevenir con la dosis de refuerzo, junto con pruebas sobre si es probable que un régimen de refuerzo específico sea seguro y eficaz contra las variantes que circulan actualmente.

Las vacunas que están disponibles actualmente son seguras, efectivas y salvan vidas y la relación riesgo/beneficio prevalece, mostrando lo que parece una efectividad confiable. El suministro indicado de estas vacunas salvará la mayor parte de vidas, si se pone a disposición de las personas que corren un riesgo apreciable de padecer una enfermedad grave y que aún no han recibido ninguna vacuna. Incluso si en última instancia se puede obtener algún beneficio con el refuerzo, no sabemos si compensará los beneficios de brindar protección inicial a los no vacunados. Si las vacunas se implementan donde serían más beneficiosas, podrían acelerar el final de la pandemia al inhibir la evolución de variantes.

Algunos parámetros observacionales indican que es posible que ciertas vacunas presenten una efectividad valorable frente a las nuevas variantes, pero es necesario tiempo para confirmar estos datos. La caída significativa de las infecciones y mortalidad causadas por el SARS CoV-2, observadas en Argentina (Figuras 1 y 2), donde aproximadamente el 94,16% de las primeras dosis aplicadas fue de vacunas con virus inactivado o con aquellas que utilizan un *carrier* de adenovirus (humano o de chimpancé) vs el 5,84 % de las que utilizan ARNm (Figura 3), es algo llamativo cuando aproximadamente en el país el 50% de los infectados actualmente poseen la variante Delta (Figura 4) que tantos problemas ha causado en otros países, incluso, en algunas provincias muestran valores que se aproximan al 80% de circulación de esta variante (Figura 5).

Si bien algunos países, como Gran Bretaña (Figura 6), han recibido su mayor aplicación de vacunas, utilizando aquellas que utilizan como *carrier* el adenovirus de chimpancé, recordemos que la eficacia de esta vacuna es menor en esa población en los estudios clínicos; además, recientemente han demostrado que las defensas comienzan a menguar a los 30 días de su aplicación, llegando al 61% a los 90 días (según un informe presentado en Nature el 18 de Agosto de 2021) con un incremento de las infecciones y mortalidad, posiblemente por su estrecha relación con Sudáfrica, país donde la vacuna ha mostrado su menor eficacia (21% para casos leves a moderados)⁷, posiblemente, porque dicha población ha presentado exposición previa a dicho adenovirus. O lo que ha ocurrido en Estados Unidos de Norteamérica (Figura 7) donde hay un bajo porcentaje de vacunación en la población y la mayoría de las vacunas utilizadas han sido las de que utilizan ARNm, que mostraron una caída de la eficiencia a los 6 meses de aplicada a valores cercanos al 50 %.

Éste es un tema apremiante, particularmente porque la evidencia actualmente disponible no muestra la necesidad de un uso generalizado de la vacuna de refuerzo en las poblaciones que han recibido un régimen de vacunación primaria eficaz.

Esta edición será la última de un segundo complicado año de pandemia, reconociendo el esfuerzo de todos los profesionales e investigadores que hacen posible la continuación ininterrumpida de nuestra publicación.

Les deseo a todos un próspero 2022!!!

Dr. Sergio V. Perrone
 Director

- 1 Callaway E. COVID vaccine boosters: the most important questions. *Nature* 2021; 596: 178-80.
- 2 Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2021; 385: 661-62.
- 3 Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 977-82.
- 4 WHO. Statement of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) COVID-19 subcommittee on reports of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following adenovirus vector COVID-19 vaccines. 2021. <https://www.who.int/news/item/26-07-2021-statement-of-the-who-gacvs-covid-19-subcommittee-on-gbs>.
- 5 Kai Wu, Angela Choi, Matthew Koch, et al. Preliminary analysis of safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 variant vaccine booster. *medRxiv* 2021; published online May 6. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.05.21256716v1> (preprint).
- 6 Pan H, Wu Q, Zeng G, et al. Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *medRxiv* 2021; published online July 25. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21261026v1> (preprint).
- 7 Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021;384(20):1885-1898. DOI: 10.1056/NEJMoa2102214.