El triomf de la ciència: les vacunes contra la COVID-19

Discurs de presentació d'Antoni Trilla i García com a membre numerari de la Secció de Ciències Biològiques, llegit el dia 20 de juny de 2022

Institut d'Estudis Catalans

SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

El triomf de la ciència: les vacunes contra la COVID-19

El triomf de la ciència: les vacunes contra la COVID-19

Discurs de presentació d'Antoni Trilla i García com a membre numerari de la Secció de Ciències Biològiques, llegit el dia 20 de juny de 2022

Barcelona, 2022

Institut d'Estudis Catalans

SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Trilla García, Antoni, autor
El Triomf de la ciència : les vacunes contra la COVID-19. — Primera edició
Referències bibliogràfiques
ISBN 9788499656540
I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques. II. Títol
1. COVID-19 (Malaltia) — Vacunació 2. Vacunes antivíriques — Desenvolupament — Història
3. Pandèmia de COVID-19, 2020-
616.2-022:614.47
615.371(091)
616.2-022-036.22

© Antoni Trilla i García
© 2022, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició
Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: juny del 2022

Text revisat lingüísticament per la Unitat d'Edició del Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Compost per la Unitat de Producció del Servei Editorial de l'IEC
Imprès a Service Point FMI, SA

ISBN: 978-84-9965-654-0
Dipòsit Legal: B 10195-2022

DOI: 10.2436/10.1500.07.1

Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca.*

Abans de començar aquest breu discurs, vull expressar el meu agraïment als membres de l'Institut d'Estudis Catalans que m'han escollit per formar part d'aquesta il·lustre institució.

És un honor que m'hagin atorgat la confiança i és un motiu de satisfacció ser membre d'aquesta institució, carregada d'història, per tot el que representa per a la llengua, per a la ciència i, en particular, per a la medicina catalana.

1. La pandèmia i les vacunes

La pandèmia de la COVID-19 ha suposat per a tots nosaltres una situació nova, no viscuda en els darrers cent anys. El referent més proper i que es pot considerar semblant a la pandèmia actual és el de l'epidèmia de grip de 1918-1919, l'anomenada *grip espanyola*.

La pandèmia provocada per la COVID-19 ha trasbalsat el món, ha portat els sistemes sanitaris fins a límits que no ens imaginàvem, ha perjudicat greument l'economia, ha alterat la nostra manera de viure, ha restringit el moviment de persones i, en resum, ha incidit negativament en la nostra societat.

El 31 de desembre de 2019, un missatge de FluTrackers a la Xarxa va alertar d'una agrupació de casos de pneumònia d'origen desconegut a la ciutat xinesa de Wuhan. Era una notícia més entre un munt d'alertes epidemiològiques que hi ha al món cada dia. L'aparició d'una nova malaltia infecciosa suposa sempre una situació molt complexa, especialment si ho fa com una epidèmia d'extensió o de gravetat significatives. Els casos van augmentar ràpidament a la ciutat de Wuhan i, poc

després, hi havia cadenes de transmissió, encara limitades, per altres indrets de la Xina, i van aparèixer casos importats i casos autòctons en diferents països del món.

El 30 de gener de 2020, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va declarar aquesta epidèmia com una emergència de salut pública d'interès internacional. La mateixa OMS, el dia 11 de març de 2020, va declarar l'estat de pandèmia [1-2].

El dia 7 de gener de 2020 s'havia aconseguit aïllar l'agent causal de la nova malaltia, un coronavirus que va ser anomenat SARS-CoV-2 (síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus tipus 2; de l'anglès, *severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*). La malaltia, per evitar denominacions que poguessin apuntar cap a un país o indret concrets, es va batejar com a COVID-19 (malaltia del coronavirus 2019; de l'anglès, *coronavirus infectious disease 2019*).

El dia 12 de gener de 2020, científics xinesos van publicar la seqüència de l'ARN del nou coronavirus. Des del mateix moment, científics d'arreu del món van dirigir els seus esforços cap a l'estudi del SARS-CoV-2 i, gràcies a aquesta resposta immediata de la comunitat científica, es van poder estalviar uns mesos molt valuosos en el desenvolupament de noves vacunes [3-5].

El primer assaig clínic d'una vacuna enfront del SARS-CoV-2 va començar tot just nou setmanes més tard del descobriment de la seqüència: un grup de voluntaris va rebre una vacuna experimental denominada RNAm-1273, basada en la tecnologia de l'ARN missatger (ARNm), desenvolupada per la companyia biotecnològica Moderna i per l'Institut Nacional d'Al·lèrgia i Malalties Infeccioses (NIAID, de l'anglès National Institute of Allergy and Infectious Diseases) dels Estats Units d'Amèrica.

El dia 27 de juliol de 2020, considerant els primers resultats, que van ser molt encoratjadors, es van començar els assajos clínics en fase 3 d'aquesta vacuna RNAm-1273 i d'una altra vacuna denominada BNT162b2, en aquest cas desenvolupada per BioNTech —una companyia biotecnològica alemanya— i per la farmacèutica Pfizer. Aquests assajos, finalment, van reclutar més de seixanta mil voluntaris en diferents països del món i van demostrar l'eficàcia i la seguretat d'ambdues vacunes [6-7].

Aquestes dues vacunes són vacunes basades en gens. Porten instruccions genètiques per tal que les cèl·lules de l'hoste fabriquin l'antigen, procés que és més similar a la infecció natural.

En el cas concret del coronavirus, l'antigen d'interès és una proteïna de superfície anomenada *espícula* (S, de l'anglès *spike*), que s'uneix i es fusiona amb les cèl·lules humanes i presenta una alta immunogenicitat. La proteïna S està composta per dues subunitats, S1 i S2. La S1 s'encarrega de reconèixer el receptor de l'enzim que converteix l'angiotensina 2 (ACE2, de l'anglès *angiotensin-converting enzyme 2*) mitjançant el domini d'unió al receptor (RBD, de l'anglès *receptor binding domain*), mentre que la S2 s'encarrega de la fusió amb la membrana cel·lular [8].

Les vacunes d'ARNm lliuren material genètic, encapsulat en una nanopartícula lipídica transportadora, que ensenya les nostres cèl·lules a produir aquesta proteïna S davant la qual es genera una resposta d'anticossos que s'espera que sigui protectora. Un avantatge d'aquestes vacunes és que les cèl·lules humanes només presenten proteïnes virals en la superfície cel·lular si han estat elles mateixes les que han produït aquestes proteïnes. Aquest fet pot explicar el perquè les vacunes genètiques, a banda de la resposta d'anticossos i cèl·lules T cooperadores CD4+, també poden reclutar cèl·lules T citotòxiques CD8+.

Es tracta de tecnologies fàcilment adaptables que ja existien abans de la COVID-19 [9]. Els científics van aprofitar tot el que ja tenien, van determinar quina part del virus havien de fer servir en la vacuna i van seguir endavant. La proteïna S del coronavirus ja la tenien al seu radar gràcies a la recerca feta a partir de l'any 2002 amb el coronavirus que va provocar l'epidèmia de la síndrome respiratòria aguda greu (SARS, de l'anglès *severe acute respiratory syndrome*) i, deu anys després, amb el coronavirus que encara avui provoca casos de la síndrome respiratòria de l'Orient Mitjà (MERS, de l'anglès *Middle East respiratory syndrome*).

També van aprendre com estabilitzar millor la proteïna S, fet important per obtenir una bona resposta immunitària, i com fer menys inflamatori l'ARNm i, per tant, fer les vacunes més segures. Havien investigat com purificar l'ARNm i com protegir-lo d'una degradació ràpida, emprant nanopartícules lipídiques, que ajuden l'ARNm a travessar la membrana cel·lular i poden tenir un cert efecte adjuvant immunoestimulant. Un 99 % de les cèl·lules humanes que es troben amb l'ARNm de la vacuna la introdueixen al seu interior i fabriquen proteïnes. El procés és, doncs, molt eficient.

Aquesta situació no es dona tant amb la captació de l'ADN provinent de les vacunes basades en aquest tipus de material genètic. En aquest cas, l'ADN ha d'entrar primer al nucli cel·lular, cosa que no fa l'ARN. A partir d'aquí es crea ARNm, que ha de sortir del nucli per entrar en el citoplasma, on es formarà la proteïna S. L'ADN només pot entrar al nucli quan la cèl·lula es divideix, fet que fa que el procés sigui comparativament més ineficient.

El miracle que van suposar les vacunes d'ARNm va ser possible gràcies a un conjunt de canvis radicals experimentats en la darrera dècada. Les vacunes d'ARNm són simples productes químics sintetitzats en un tub o en un tanc industrial. Són, per tant, més fàcils de desenvolupar i la seva producció és més fàcilment escalable, tot i que mai no se n'havien fabricat en quantitats industrials com ara [9].

Aquestes vacunes d'ARNm, en no fer servir un vector viral, eliminen el risc que hi pugui haver certa immunitat preexistent enfront del vector, un fet que podria limitar l'efectivitat de la vacuna.

Aquesta immunitat preexistent pot ser diferent entre poblacions i àrees geogràfiques diverses. Un exemple n'és la vacuna xinesa de CanSino Biologics, que fa servir un adenovirus humà tipus 5 (Ad5). L'existència prèvia d'anticossos enfront de l'adenovirus tipus 5 pot anar des del 70 % als Estats Units d'Amèrica fins al 80 % a l'Àfrica.

Per tractar d'evitar aquests problemes, la vacuna anomenada ChAdOx1-nCoV-19, desenvolupada per la Universitat d'Oxford i per la farmacèutica AstraZeneca [10], fa servir un adenovirus que infecta els ximpanzés en lloc dels éssers humans, tot i que, si existís un cert grau d'immunitat encreuada, l'efectivitat de la vacuna es podria veure condicionada. En canvi, la vacuna de Johnson & Johnson (Janssen, a la Unió Europea) fa servir un vector viral que no es replica, l'adenovirus Ad26, modificat també genèticament. D'altra banda, la vacuna russa desenvolupada per l'Institut Gamaleya (la coneguda com a Sputnik V) fa servir dos adenovirus recombinants diferents, el Ad26 per a la primera dosi i el Ad5 per a la segona dosi, administrada als vint-i-un dies.

Amb la tecnologia de les vacunes d'ARNm es podrien desenvolupar noves vacunes per fer front a patògens establerts i a patògens emergents. També és possible que es desenvolupin vacunes termoestables, que no requereixin refrigeració ni congelació, vacunes que funcionin amb una sola dosi o vacunes combinades enfront de diferents variants del coronavirus o vacunes universals efectives contra tots els coronavirus, per exemple.

En resum, les vacunes d'ARNm poden adreçar-se simultàniament a múltiples antígens, poden prevenir moltes malalties diferents al mateix temps, reduir el nombre i la freqüència de vacunacions i reduir la càrrega de treball del sistema sanitari [3-5, 8, 10].

2. El procés de vacunació

Hi ha una dita popular entre els que ens dediquem a la medicina preventiva que diu: «Les vacunes no salven vides, el que salva vides és la vacunació».

El desembre de 2021 hi havia, segons dades de l'Aliança Global per a les Vacunes i la Immunització (GAVI, de l'anglès Global Alliance for Vaccine and Immunization), 194 candidats a vacuna contra la COVID-19 en fases preclíniques i 124, en fases clíniques d'experimentació. Actualment, hi ha 23 vacunes que ja s'estan fent servir en països de tot el món i n'hi ha 4 que han estat aprovades per l'Agència Europea del Medicament (EMA, de l'anglès European Medicines Agency): Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca-Oxford i Janssen.

Totes quatre van demostrar bons resultats en els assajos clínics originals (eficàcia per sobre del 70 %) [6-7, 9-10] i, especialment, han demostrat una bona protecció (més del 90 %) respecte de les formes greus de la COVID-19.

Malauradament, disposar de vacunes autoritzades no és suficient per intentar assolir el control global de la COVID-19. Es necessita que siguin produïdes a gran escala, que tinguin un preu assequible, que es reparteixin de manera equitativa i raonable arreu del món i que siguin distribuïdes i administrades d'una manera ràpida i eficient en cada país.

Pel que fa al desenvolupament i a la producció de vacunes contra la COVID-19, s'ha demostrat que molts dels fabricants han aconseguit fer-ho en menys de dotze mesos, un fet simplement extraordinari considerant que sovint es triguen entre vuit i deu anys a desenvolupar una nova vacuna [11].

El món necessita ara més dosis de vacunes contra la COVID-19 de les que s'han produït per a qualsevol altra vacuna en tota la història, ja que s'han de vacunar milers de milions de persones per arribar al control funcional de la pandèmia i a la immunitat de grup. En data de 14 de gener de 2022, més de 4.700 milions de persones han rebut una dosi de la vacuna contra la COVID-19, cosa que representa el 61 % del total de la població mundial. Un 52 % de la població mundial està vacunada amb la pauta completa i un 11 % ha rebut l'anomenada *dosi de reforç* (tercera dosi o *booster*).

Aquesta necessitat ha esperonat noves maneres de fer recerca i l'escalada de la producció de vacunes, amb la col·laboració tant d'institucions acadèmiques com de petites empreses biotecnològiques i grans multinacionals farmacèutiques. Diferents governs i organitzacions sense ànim de lucre han finançat assajos clínics, han invertit en infraestructures de producció i han establert contractes per a la fabricació i distribució de les vacunes contra la COVID-19, per tal de permetre que la vacunació sigui tan massiva i ràpida com sigui possible.

La producció de milers de milions de dosis de vacunes és crítica, com ho és la seva distribució. Les projeccions indicaven que es podria arribar als 9.500 milions de dosis a finals de 2021 [12]. La realitat ha estat que s'ha arribat als 9.640 milions de dosis administrades a finals de 2021.

Augmentar la producció de vacunes per satisfer aquesta demanda global és un repte monumental [13]. Abans de la pandèmia, no hi havia xarxes estables de cooperació entre els desenvolupadors de vacunes i els productors sota contracte. El volum de vacunes necessàries ha suposat exercir encara més pressió sobre la indústria auxiliar que proporciona els agents estabilitzadors químics necessaris, els vials de vidre i els taps de goma (majoritàriament produïts als Estats Units i a la Xina, respectivament) o les xeringues.

Una vacuna requereix més de 200 components individuals, que habitualment es fabriquen en països diferents. Inclouen els vials de vidre, filtres, resines i d'altres. La vacuna de Pfizer-BioNTech, per exemple, necessita 280 components o materials diferents, de 89 proveïdors de 19 països d'arreu del món. Si en falla algun, el procés sencer pot veure's amenaçat.

Un dels principals colls d'ampolla en la producció de vacunes és el procés d'omplir els vials amb la vacuna, conegut en argot tècnic com a *fill and finish* ('omplir i finalitzar'). Hi ha moltes companyies que poden ajudar a omplir els vials. De fet, les companyies farmacèutiques col·laboren entre elles per produir més vacunes més ràpidament. Per exemple, Merck (Estats Units d'Amèrica) està fabricant vacunes per a Johnson & Johnson (Estats Units d'Amèrica); Sanofi té un acord amb BioNTech (Alemanya) per acabar de produir 125 milions de dosis de la vacuna de Pfizer-BioNTech i per fer el *fill and finish* de milions de vials de la mateixa vacuna. Ara bé, el subcontracte més gran és el d'AstraZeneca (Regne Unit), que ha subcontractat la producció de 2.900 milions de dosis de la seva vacuna a 25 empreses de 15 països d'arreu del món, entre els quals el Serum Institute de l'Índia per produir 1.000 milions de dosis [13-14].

Tot i que, en teoria, moltes altres companyies podrien fabricar vacunes, en aquests moments hi ha algunes limitacions, atès que la producció a escala de les vacunes d'ARNm no és senzilla, principalment, perquè hi ha una manca de personal degudament entrenat i, més important encara, el veritable coll d'ampolla en la producció de vacunes d'ARNm, hi ha una manca de components bàsics: nucleòtids, enzims i lípids. Hi ha poques companyies al món que produeixin aquests components i la demanda és, ara mateix, molt més elevada que l'oferta.

És cert que les mateixes companyies no han estan gaire diligents a l'hora de lliurar les seves llicències a d'altres. Un exemple n'és un producte que actua com a protector de l'ARNm i que evita que el cos humà el rebutgi com si fos material estrany. La patent d'aquest producte la té la companyia Tri-Link Biotechnologies (Estats Units d'Amèrica), que no l'ha cedit i ha optat, en canvi, per ampliar les seves instal·lacions. D'altra banda, Pfizer i Moderna han optat per comprar indústries que ja treballaven sota condicions de bones pràctiques de fabricació (GMP, de l'anglès *good manufactoring practice*) i que compleixen els estàndards més rigorosos per produir fàrmacs.

Tot seguit, us presentem un exemple il·lustratiu del procés de producció d'una vacuna d'ARNm. Es triguen dos dies a fabricar un lot de vacunes d'ARNm en un bioreactor de 30 litres de capacitat (el més gran possible), als quals cal afegir el temps necessari per als controls de qualitat.

El procés comença amb dues hores dedicades a fabricar una llarga cadena d'ARN, que requereix un patró d'ADN, quatre nucleòtids diferents i un enzim per enganxar els nucleòtids en l'ordre correcte. Un cop acabat aquest primer procés, s'hi afegeix un altre enzim per degradar el patró d'ADN, pas que triga uns quinze minuts. Després, es purifica l'ARN, un procés fàcil, perquè no hi ha quasi bé impureses (no hi ha cèl·lules vives ni restes cel·lulars per eliminar).

El pas següent és estabilitzar l'ARN mitjançant la seva encapsulació en les nanopartícules lipídiques, procés simple que dura unes vint-i-quatre hores. Un

cop completat aquest pas, cal omplir els vials amb la vacuna. Una línia de muntatge pot omplir 400 vials per minut i pot estar operativa un 60 % del temps al llarg de l'any. El 40 % del temps restant ha d'estar aturada per preparar la línia de muntatge per al procés següent d'omplir vials.

Una línia de producció com la descrita pot omplir 126 milions de vials a l'any. Cada vial permet fer servir ara entre sis i set dosis de la vacuna de Pfizer i onze i dotze de la de Moderna. Pfizer embala els vials en unes capses especials (anomenades *capses de pizza*), amb 195 vials per capsa. Aquestes capses es col·loquen en uns contenidors especials per a l'emmagatzematge i el transport. Hi caben cinc capses per contenidor, la qual cosa suposa un total de 975 vials, o el que és el mateix: 5.850 dosis. Cada contenidor va equipat amb un sistema GPS per controlar-ne la ubicació i la temperatura en tot moment.

La dificultat tècnica més important és prevenir que l'ARNm, que és molt fràgil, es degradi. Fins i tot encapsulat dins de les nanopartícules lipídiques, són necessàries temperatures molt baixes (–70 °C) per mantenir-lo intacte. Tot un repte, realment, però, si es compta amb el personal qualificat i es disposa de l'equipament necessari, aquest es converteix en un procés estàndard.

Els aspectes financers de les vacunes i de la vacunació contra la COVID-19 són també molt importants. Les vacunes i tot el procés de vacunació han de ser assequibles per als països de renda mitjana i baixa, on viu el 85 % de tota la població mundial. Les companyies farmacèutiques han rebut inversions multimilionàries de governs com el dels Estats Units d'Amèrica (2.100 milions d'USA$ a Sanofi-GSK o 1.500 milions d'USA$ a Johnson & Johnson), el del Regne Unit juntament amb el dels Estats Units d'Amèrica (1.700 milions d'USA$ a AstraZeneca i a la Universitat d'Oxford) o el de la República Federal Alemanya (445 milions d'USA$ a Pfizer-BioNTech).

Les dues companyies més beneficiades (AstraZeneca i Johnson & Johnson) s'han compromès a mantenir un preu baix de les vacunes, proper al preu de cost, mentre duri la pandèmia. No és clar com es determinarà que la pandèmia s'ha acabat ni com serà el model de preus a partir d'aquell moment.

D'altra banda, hi ha altres factors comercials importants, com són la probable necessitat de repetir la vacunació, atès que es desconeix la durada de la immunitat (*waning*) o l'aparició de variants preocupants (VOC, de l'anglès *variant of concern*), que puguin fer necessària periòdicament la revacunació o la utilització d'una nova vacuna.

Donat el gran volum de vacunes que cal per fer front a la COVID-19, els preus són molt importants. Hi ha molta variació en els preus, que responen a diferències tecnològiques, costos de producció, quantitat de diners públics o d'organitzacions sense ànim de lucre rebuts, condicions imposades pels finançadors, existència de drets de propietat intel·lectual i pressions polítiques exercides per tractar de mantenir els preus tan baixos com sigui possible.

Hi ha països que, simplement, no poden comprar vacunes per a tota la ciutadania i que, si han de dedicar tots els esforços a la vacunació contra la COVID-19, hauran de reduir necessàriament les inversions en serveis sanitaris o en altres programes de vacunació, amb les conseqüències negatives per a la salut que això comportarà.

L'accessibilitat a les vacunes contra la COVID-19 hauria de permetre resoldre el problema de disposar de vacunes suficients per a tot el món. No és la situació actual, ni molt menys. Hi ha una demanda superior a l'oferta. Els grans contractes signats pels països de renda alta, com la Unió Europea, el Regne Unit, els Estats Units d'Amèrica o el Canadà, suposen un repte i un problema per poder assegurar una distribució universal i equitativa de les vacunes.

Milers de milions de persones no tindran accés a cap vacuna contra la COVID-19 el 2021 ni el 2022, fet que pot allargar la situació epidemiològica de pandèmia i augmentar la possibilitat que apareguin i s'estenguin variants del coronavirus respecte de les quals les vacunes podrien ser menys efectives. Malauradament, l'accés desigual a les vacunes no és cap novetat.

Conscient d'aquest fet, l'abril de 2020, l'OMS anunciava la posada en marxa d'un mecanisme d'accés global a les vacunes contra la COVID-19, l'anomenada *iniciativa COVAX* (de l'anglès *COVID vaccine global access facility*), coordinat per la mateixa OMS, la Coalició per a les Innovacions en la Preparació davant d'Epidèmies (CEPI, de l'anglès Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) i la GAVI [15]. L'objectiu de COVAX és obtenir el preu més baix possible per a cada vacuna i proporcionar a tots els països que ho vulguin l'accés a un ventall de vacunes contra la COVID-19. Els països de renda alta poden comprar vacunes a un preu mitjà d'11 USA$ per dosi, mentre que 92 països de renda mitjana i baixa poden fer-ho a preus considerablement inferiors, entre 1,6 USA$ i 2 USA$ per dosi. Per tal que COVAX tingui èxit, és necessari que rebi un finançament suficient i sostenible.

Ara bé, molts països han preferit fer acords particulars de compra amb els fabricants, amb l'objectiu de vacunar la majoria de la ciutadania el 2021. Els països de renda alta, que representen el 16 % de la població mundial i que inclouen la Unió Europea com un únic comprador, van assegurar-se la compra de 4.200 milions de dosis de vacunes contra la COVID-19 dels cinc fabricants principals, el 70 % de les quals les havien de rebre en el decurs de 2021.

D'altra banda, molts governs de l'Amèrica llatina, de l'Àfrica, de l'Orient Mitjà i de l'Àsia han de recórrer a vacunes no fabricades als Estats Units d'Amèrica ni a la Unió Europea i, per tant, han d'emprar vacunes desenvolupades i fabricades a la Xina, a Rússia o a l'Índia, fet que contribueix a alleugerar les limitacions de l'oferta actual, cosa que augmenta també el pes de COVAX [15-21].

Així mateix, l'administració de les vacunes és també un aspecte essencial. És necessari identificar la població que s'ha de vacunar i en quin ordre fer-ho segons

les prioritats establertes prèviament, facilitar l'accés als punts de vacunació i recordar que han de tornar-hi per rebre la segona dosi en la majoria de vacunes emprades per assolir la pauta completa.

L'any 2018, 74 dels 194 països membres de l'OMS no tenien cap programa de vacunació d'adults establert per a cap vacuna; per tant, no disposaven de registres de vacunació ni de sistemes d'emmagatzematge, distribució i eliminació de residus necessaris per administrar vacunes a aquesta escala. Si tenim en compte aquest context, disposar de vacunes que puguin ser mantingudes en nevera o, fins i tot, a temperatura ambient, o que es puguin administrar en una sola dosi, redueix notablement les complicacions logístiques a l'hora de dur a terme els programes de vacunació.

D'altra banda, l'acceptació de les vacunes es pot veure afectada per la reticència a la vacunació. Aquesta situació és prevalent en països de renda baixa i en països de renda alta, amb ciutadans reticents i ciutadans radicalment contraris a les vacunes en diferents grups de qualsevol estatus socioeconòmic, religiós, ètnic o polític [22-29].

En el cas concret de les vacunes contra la COVID-19, les reticències inicials (abans de disposar de les primeres vacunes) van arribar a ser molt altes (el 40 % de la població contestava que no es posaria la vacuna, segons diferents enquestes fetes a Espanya) i va aparèixer una nova modalitat de resposta: «Prefereixo esperar a vacunar-me». Aquestes reticències es van dissipar en gran manera (amb pujades d'acceptació de quasi bé vint punts) en el moment en què es van conèixer les dades d'efectivitat de les primeres vacunes aprovades (Pfizer i Moderna).

Hi ha tres factors addicionals que expliquen la possible reticència a les vacunes contra la COVID-19. En primer lloc, la velocitat amb què aquestes vacunes han estat desenvolupades, que no és, si no, un reflex de l'enorme quantitat de fons destinats per governs, organitzacions sense ànims de lucre i la mateixa indústria farmacèutica, però que han fet aparèixer la idea que els assajos clínics s'han fet massa ràpid i que els estàndards regulatoris s'han relaxat; un discurs similar al que va generar polèmica amb la vacuna anti grip A(H1N1) en la pandèmia de 2009.

En segon lloc, el fet que no hi havia abans cap vacuna d'ARNm disponible, circumstància que també ha donat peu a dubtes relacionats amb la novetat que suposen.

I, en tercer lloc, l'aparició de les teories de la conspiració relacionades amb la mateixa malaltia i amb les vacunes contra la COVID-19, que han circulat i circulen molt àmpliament en els mitjans de comunicació social, a vegades difoses per grups antivacunes molt ben organitzats. L'allau d'informació, de desinformació i d'informació falsa ha popularitzat el concepte i el terme *infodèmia*.

Per combatre aquestes possibles reticències a les vacunes contra la COVID-19, és fonamental, d'una banda, l'existència de sistemes sòlids i potents de farmaco-

vigilància que permetin detectar possibles augments de determinats esdeveniments adversos potencialment relacionats amb alguna vacuna i, de l'altra, una avaluació ràpida i rigorosa de possibles relacions causa-efecte, juntament amb el procés de presa de decisions per part de les autoritats sanitàries competents. Aquestes agències, com l'EMA o l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), han de treballar amb les millors evidències disponibles, fer-ho ràpidament i comunicar de manera clara i transparent les raons que donen suport a les seves decisions.

En el cas concret d'Espanya, es van rebre les primeres vacunes distribuïdes per la Unió Europea a finals de l'any 2019. El diumenge 27 de desembre de 2020, Araceli, una dona de noranta-sis anys, va rebre la primera vacuna a la residència Los Olmos, de Guadalajara. A Catalunya, el mateix diumenge 27 de desembre, en rebia la primera vacuna Josefa Pérez, de vuitanta-nou anys, interna de la residència per a la gent gran Freixa Llarga de l'Hospitalet.

Uns dies més tard, el divendres 7 de gener de 2021 vam començar a vacunar contra la COVID-19 en el punt de vacunació de l'Hospital Clínic, a la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona. En data 14 de gener de 2022, hem administrat més de 55.000 dosis de vacunes. Hem vacunat el personal sanitari de l'Hospital Clínic i empreses associades, l'alumnat, el personal docent i investigador, el personal d'administració i serveis de la Facultat, el personal investigador dels centres de recerca associats, una part del Sistema d'Emergències Mèdiques (SEM) i dels Bombers de Barcelona, els metges amb exercici professional que ens han fet arribar des del Col·legi de Metges de Barcelona, el personal jubilat de l'Hospital i els pacients considerats d'alt risc (més de 6.000 persones). Ara seguim amb la vacunació dels grups de pacients i personal d'alt risc, segons els protocols de la Direcció General de Salut Pública, i hem obert un punt de suport a la vacunació del Servei Català de la Salut (CatSalut) per a la ciutadania, amb cita prèvia. Sense cap dubte, ha estat i és encara la part més emocionant i gratificant de la nostra feina en tots aquests mesos de pandèmia.

La campanya de vacunació, amb tots els seus alts i baixos, ha estat un èxit al nostre país. En data 14 de gener de 2022, un 85 % de la població ha rebut una vacuna, un 81 % té la pauta completa i un 36 %, la dosi de reforç. En total, s'han administrat més de 86 milions de vacunes.

3. Un futur possible

Les vacunes contra la COVID-19 són, sense cap mena de dubte, l'avenç més espectacular de la ciència i la medicina que s'ha produït en les darreres dècades. Han estat desenvolupades, provades i aprovades per al seu ús amb una rapidesa sense precedents.

Tenint en compte la situació actual de la pandèmia, l'estratègia múltiple per controlar-la (anomenada *estratègia del formatge Emmental*), que és la que d'una manera o d'una altra s'està emprant en la gran majoria de països del món, inclou la vacunació com una capa més de defensa. L'objectiu actual de la vacunació és protegir la població de les conseqüències greus de la COVID-19 i reduir la transmissió de la malaltia.

Atesa la situació (variants que presenten fenòmens d'escapament immunitari, vacunes que no tenen gran efectivitat a l'hora de tallar la transmissió, immunitat de durada incerta i altres factors), l'objectiu és assolir el «control funcional de la pandèmia», que vol dir aconseguir un nivell baix de casos aïllats, que pot suposar alguns brots potencials localitzats i una transmissió comunitària baixa susceptible de control amb una bona estratègia combinada de contenció i d'altres mesures. Per arribar-hi, serà probablement necessari vacunar el 70 % de la població mundial amb vacunes que tinguin una efectivitat del 80-85 % [30].

Som davant del que, sens dubte, suposa el repte sanitari més important en la nostra història recent: una campanya de vacunació massiva, amb diferents vacunes de nou desenvolupament, adreçada a tota la població del món, que s'ha de poder dur a terme en el temps més curt possible i arribant a cobertures elevades, per tal de contribuir decisivament a controlar la pandèmia provocada per la COVID-19 i a reactivar l'economia.

La COVID-19 és una malaltia que ens afecta a tothom, però que afecta diferencialment (gravetat i mortalitat) determinats grups de població. Els grups de més risc de patir conseqüències greus per la COVID-19 són especialment les persones d'edat avançada, les que tenen determinades malalties de base o les internes en residències sociosanitàries. D'altra banda, la COVID-19 té una incidència més alta en determinats sectors professionals, com, per exemple, el personal sanitari, especialment afectat en el decurs de la primera onada [31-32].

Aquest fet condiciona una percepció diferent del risc de la malaltia per part de la població general i, per tant, pot condicionar també l'acceptació o els dubtes i el rebuig davant la vacunació.

Hem patit i patim la pressió informativa i especialment la de les xarxes socials en relació amb la vacuna, la vacunació, la infodèmia actual (rumors, notícies falses, etc.) i el seguiment informatiu desigual de qualsevol alerta motivada, per exemple, per una potencial reacció adversa greu a la vacuna, com ja va succeir amb les vacunes d'AstraZeneca i Janssen, i el risc potencial de trombosis venoses i trombopènia d'origen immunitari.

En la situació de pandèmia actual, l'acceptació de les vacunes per fer front a la COVID-19 suposa un repte excepcional. Cal aconseguir que la norma social sigui favorable a la vacunació: els esforços per comunicar que la majoria de la població s'ha vacunat, si són creïbles i reals, ajuden molt a la vacunació.

Els professionals sanitaris continuem sent la font més creïble i de més confiança per donar informació i recomanacions amb referència a la vacunació. Els professionals sanitaris han de rebre informació suficient, actualitzada, fàcil d'entendre sobre la vacunació i sobre quins són els beneficis i els riscos que se'n poden esperar. Els beneficis i els riscos s'han d'explicar en termes clars i senzills, emprant exemples de la vida diària. La recomanació de vacunar-se té més força si el professional sanitari que la fa s'ha vacunat.

Cal crear amb temps i forma un clima de confiança en les vacunes: missatges clars per navegar amb seguretat en la plètora d'informació relativa a les vacunes de la COVID-19, amb tota transparència i gestionant bé les expectatives.

A més, la comunicació ha de ser consistent, transparent, amb empatia i proactiva al davant de les incerteses, dels riscos i de la disponibilitat de les vacunes. Cal realçar els beneficis socials de la vacunació: protegirem la comunitat i, si arribem a nivells alts de vacunació, assolirem abans el control funcional de la pandèmia, un objectiu molt important en el context actual, sanitari, social i econòmic de la COVID-19.

Hi ha d'haver una distribució més equitativa de les vacunes que ajudi a controlar més ràpidament la pandèmia i alhora ajudi a minimitzar el risc que pot suposar l'aparició de noves variants del virus, respecte de les quals les vacunes actuals podrien no ser tan efectives.

El valor social de les vacunes contra la COVID-19 és enorme, però, si les persones no es poden vacunar quan realment ho haurien de fer, aquest valor desapareix. Arribar a assolir aquest objectiu requereix que les vacunes siguin accessibles i que estiguin disponibles en tots els països del món, i que els governs tinguin les capacitats administratives i polítiques per dur a terme les campanyes de vacunació necessàries, que són les que més ens poden apropar al control d'aquesta pandèmia, juntament amb altres mesures de prevenció bàsiques. Per tant, requereix que tots nosaltres siguem capaços de fer un esforç més [33-34].

En resum, la ciència i la recerca biomèdica ens han apropat més encara a poder donar resposta a la pregunta que més es fa la població: quan s'acabarà tot això?

Bibliografia

[1] Trilla, A. «Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19». *Medicina Clínica* [Barcelona], 154 (2020), p. 175-177.

[2] Wang, C. [*et al.*]. «A novel coronavirus outbreak of global health concern». *Lancet*, 395 (2020), p. 470-473.

[3] Abbasi, J. «COVID-19 and ARNm vaccines. First large test for a new approach». *JAMA*, 324 (2020), p. 1125-1127.

[4] Pardi, N. [*et al.*]. «ARNm vaccines - a new era in vaccinology». *Nature Reviews Drug Discovery*, 17 (2018), p. 261-279.

[5] Dolgin, E. «How COVID unlocked the power of RNA». *Nature*, 589 (2021), p. 189-191.

[6] Polack, F. P. [*et al.*]. «Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine». *The New England Journal of Medicine*, 383 (2020), p. 2603-2615.

[7] Baden, L. R. [*et al.*]. «Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine». *The New England Journal of Medicine*, 384 (2021), p. 403-416.

[8] Dai, L.; Gao, G. F. «Viral targets for vaccines againts COVID-19». *Nature Reviews Immunology*, 21 (2021), p. 73-82.

[9] Dolgin, E. «The tangled history of mRNA vaccines». *Nature*, 597 (2021), p. 318-324.

[10] Voysey, M. [*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*, 397 (2021), p. 99-111.

[11] Hanney, S. R. [*et al.*]. «From COVID-19 research to vaccine application: Why might it take 17 months not 17 years and what are the wider lessons?». *Health Research Policy and Systems*, 18 (2020), p. 61-70.

[12] Irwin, A. «What it will take to vaccinate the world against COVID-19». *Nature*, 592 (2021), p. 176-178.

[13] Amanat, F.; Krammer, F. «SARS-CoV-2 vaccines: Status report». *Immunity*, 52 (2020), p. 583-589.

[14] Khamsi, R. «If a coronavirus vaccine arrives, can the world make enough?». *Nature*, 580 (2020), p. 578-580.

[15] Emanuel, E. J. [*et al.*]. «An ethical framework for global vaccine allocation». *Science*, 369 (2020), p. 1309-1312.

[16] Usher, A. D. «COVID-19 vaccines for all?». *Lancet*, 395 (2020), p. 1822-1823.

[17] The Lancet. «Global governance for COVID-19 vaccines». *Lancet*, 395 (2020), p. 1883.

[18] Bollyky, T. J.; Gostin, L. O.; Hamburg, M. A. «The equitable distribution of COVID-19 therapeutics and vaccines». *JAMA,* 323 (2020), p. 2462-2463.

[19] Yamey, G. [*et al.*]. «Ensuring global access to COVID-19 vaccines». *Lancet*, 395 (2020), p. 1405-1406.

[20] So, A. D.; Woo, J. «Reserving coronavirus disease 2019 vaccines for global access: Cross sectional analysis». *BMJ*, 371 (2020), m4750. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4750.

[21] Bollyky, T. J.; Bown, C. P. «The tragedy of vaccine nationalism». *Foreign Affairs*

[en línia] (27 juliol 2020). <https://www.foreignaffairs.com/articles/united-states/2020-07-27/vaccine-nationalism-pandemic> [Consulta: 5 març 2021].
[22] Trilla, A. «Vacunación sistemática: convencidos, indecisos y radicales». *Medicina Clínica* [Barcelona], 145 (2015), p. 160-162.
[23] Larson, H. J. [*et al.*]. «Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007-2012». *Vaccine*, 32 (2014), p. 2150-2159.
[24] The COCONEL Group. «A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicization». *The Lancet Infectious Diseases*, 20 (2020), p. 769-770.
[25] Lazarus, J. V. [*et al.*]. «A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine». *Nature Medicine*, 27 (2020), p. 225-228.
[26] Ball, P.; Maxmen, A. «The epic battle against coronavirus misinformation and conspiracy theories». *Nature,* 581 (2020), p. 371-374.
[27] Johnson, N. F. [*et al.*]. «The online competition between pro- and anti-vaccination views». *Nature*, 582 (2020), p. 230-233.
[28] Ball, P. «Anti-vaccine movement could undermine efforts to end coronavirus pandemic, researchers warn». *Nature*, 581 (2020), p. 251.
[29] Jarrett, C. [*et al.*]. «Strategies for addressing vaccine hesitancy—a systematic review». *Vaccine*, 33 (2015), p. 4180-4190.
[30] Aschwanden, C. «Why herd immunity for COVID is probably impossible». *Nature,* 591 (2021), p. 520-522.
[31] Moncunill, G. [*et al.*]. «SARS-CoV-2 seroprevalence and antibody kinetics among health care workers in a Spanish hospital after 3 months of follow-up». *The Journal of Infectious Diseases*, 223 (2021), p. 62-71.
[32] Garcia-Basteiro, A. L. [*et al.*]. «Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital». *Nature Communications*, 11 (2020), 3500. DOI: 10.1038/s41467-020-17318-x.
[33] Cohen, J. «Shots of hope». *Science*, 370 (2020), p. 1392-1394.
[34] Fauci, A. «The story behind COVID-19 vaccines». *Science*, 372 (2021), p. 109.

INSTITVT D'ESTVDIS CATALANS
MCMVII

9 788499 656540