



Desarrollo de vacunas contra el COVID-19 en tiempo record (development of vaccines against COVID-19 in record time)

Edgardo Mengual-Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0002-9872-5186>
Maribel Lizarzábal-García² <http://orcid.org/0000-0002-6185-5163>

¹Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas "Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón". Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela.

²Postgrado de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Venezuela. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 15 de Enero 2021

Aceptado: 20 de Febrero 2021

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 es responsable del COVID-19 que ha afectado a millones de personas y muertes en el mundo, se necesita con urgencia vacunas a toda la población. En tal sentido, la tecnología moderna ha permitido el desarrollado de vacunas eficaces en distintas partes del mundo como Estados Unidos, Alemania, Reino Unido, Rusia, China entre otros; para controlar la pandemia por COVID-19. En esta revisión se detallaran las características de las vacunas que alcanzaron estudios de fase III y que actualmente se están aplicando en los esquemas de vacunación en la población mundial contra el COVID-19. Existen dudas si estas vacunas creadas en tiempo record producen inmunidad permanente o si protege contra mutaciones del SARS-CoV-2 y los efectos adversos a largo plazo.

Palabras claves: SARS-COV-2, COVID-19, Vacunas

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 is responsible for the COVID-19 that has affected millions of people and deaths in the world, needed urgent vaccine for the entire population. In this regard, modern technology has allowed effective vaccine developed in different parts of the world such as the United States, Germany, United Kingdom, China, among others; to control the COVID-19 pandemic. In this review the characteristics of the vaccines reached phase III studies and are currently being applied in immunization schedules in the world population against COVID-19 detailing. There are doubts whether these vaccines created in record time produce permanent immunity or protection against mutations of the SARS-CoV-2 and long-term adverse effects.

Key words: SARS-COV-2, COVID-19, vaccines

Autor de correspondencia: Edgardo Mengual-Moreno, Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas "Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón". Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela, correo electrónico: mengual88@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

La elevada mortalidad mundial registrada en el año 2020 por el SARS-CoV-2 COVID-19, ha incentivado el desarrollo de 166 vacunas candidatas en un tiempo record pero solo algunas pocas han alcanzado una efectividad mayor del 70%. Para satisfacer la necesidad urgente de una vacuna, se ha propuesto un nuevo paradigma de desarrollo de una vacuna antipandémica que comprime el cronograma de desarrollo de 10 a 15 años a 1 a 2 años (1).

En el **Cuadro 1**, se resumen las principales características de las vacunas desarrolladas y aprobadas en el mundo. Las vacunas Pfizer y Moderna desde Diciembre de 2020, se aplican masivamente por haber sido aprobadas de forma emergente por la FDA posterior a estudios serios realizados en Fase III.

Cuadro 1. Principales vacunas contra el COVID-19.

Vacuna / Laboratorio	País	Tipo	Efectividad	Almacenamiento	Dosis	Ref.
Pfizer / BioNTech	Estados Unidos / Alemania	ARN modificado (BNT162b2)	95%	-70°C	2	(2)
Moderna / NIH	Estados Unidos	ARN (ARNm 1273)	94,5%	-20°C	2	(3)
AstraZeneca / Univ. Oxford	Reino Unido	Vector viral Adenovirus Chimpancés (ChAdOx1 nCov-19)	70,4%	2-8°C	2	(4)
Sputnik V / Instituto Gamaleya	Rusia	Vector viral Adenovirus (Gam-covid-Vac)	91,6%	2-8°C	2	(5)
Johnson & Johnson / Janssen	Nueva Zelanda / Estados Unidos	Vector Adenovirus, Ad26.COV2.S	63,3%	2-8°C	1	(6)
Novavax	Estados Unidos	Subunidad proteica NVX-CoV2373	89,3%	2-8°C	2	(7)
CoronaVac / Sinovac Biotech	China	SARS-CoV-2 inactivo /	50,4%	2-8°C	2	(8)
CanSino Biologics	China	Vector Adenovirus Ad5-nCov	65,7%	2-8°C	1	(9)

Vacuna Pfizer/BioNTech

La vacuna Pfizer/BioNTech es una vacuna que contiene ARNm modificado con nucleósidos que codifica la glicoproteína del SARS-CoV-2 (2). BNT12b1 y BNT162b2 son vacunas de ARNm desarrolladas por la empresa alemana BioNTech y el gigante farmacéutico estadounidense Pfizer, se considera seguro porque el ARN se expresa de forma transitoria, se metaboliza rápidamente y no se integra en el genoma del huésped (10). Una ventaja de esta tecnología es la capacidad de producir rápidamente grandes cantidades de vacunas.

Los estudios experimentales se iniciaron en enero de 2020 y 11 meses posteriores de ensayos clínicos de fase II/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se demostró que 30 ug o 0,3 ml, administrada por vía intramuscular con 21 días de diferencia, es seguro y eficaz (95%)



contra el COVID-19 en personas mayores de 16 años. El 11 de diciembre de 2020, la FDA o Administración de Alimentos y Medicamentos en los Estados Unidos autorizó el uso de Emergencia de la vacuna Pfizer/BioNTech contra el COVID-19 (11).

La principal desventaja es que la vacuna es extremadamente lábil y debe ser almacenada a 70 grados bajo cero para mantener la cadena de frío y descongelar apenas unas horas antes de su administración, esto dificulta el traslado y almacenamiento. El 23 de Diciembre de 2020, se vacunaron en los Estados Unidos 1893360 individuos que recibieron las primeras dosis y se reportaron 4393 (0,2%) eventos adversos relacionados con la con la vacuna Pfizer/BioNtech contra COVID-19 como la Anafilaxia, efectos locales y nauseas (12).

Vacuna Moderna

La vacuna elaborada por el laboratorio estadounidense Moderna que emplea molécula de ARNm 1273 del SARS-CoV-2 que codifica glicoproteína modificada (3), fue desarrollada conjuntamente por Moderna e investigadores del Instituto Nacional de Salud (NIH, siglas en ingles) en los Estados Unidos. El estudio de fase III NCT04470427, cumplió los criterios requeridos de eficacia del 94,5%, una dosis de 100 µg de ARNm-1273 en los días 1 y 29. Este estudio involucró a 30000 participantes, de los cuales 37% son de comunidades minoritarias y el 42% de la categoría de alto riesgo (3). El ARNm-1273 induce potentes respuesta de anticuerpos y células T CD8+ hacia el SARS CoV-2 (13).

El 18 de diciembre de 2020, la FDA emitió una autorización de uso de emergencia de esta vacuna contra el COVID-19. Los efectos adversos observados después de la segunda dosis incluyen fatiga (9.7%), mialgia (8.9%), artralgia (5,2%), cefalea (4,5%), dolor (4,1%) y eritema en el lugar de la inyección (2%). La anafilaxis es una reacción alérgica potencialmente mortal que ocurre raramente después de la vacunación y suele aparecer en minutos u horas (14)

La vacuna de Moderna se puede conservar a una temperatura de 20 grados bajo cero frente a los 70 grados bajo cero que necesita la de Pfizer y BioNTech, lo que supone una ventaja para su mantenimiento.

Vacuna Astrazeneca

La vacuna AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) se desarrolló en el Reino Unido en la Universidad de Oxford y Astra Zeneca en Cambridge; emplean una nueva tecnología diferente a las vacunas de ARN (4). Esta vacuna AZD1222 pertenece al tipo de vacunas que emplea un vector adenoviral de chimpancé de replicación deficiente ChAdOx1 que contiene un gen antigénico de la glicoproteína de superficie estructural del SARS-CoV-2 y que provoca una respuesta inmune en el hospedero.

Esta vacuna evaluada en tres continentes, estudio de fase III (NCT04516746) en 40.051 participantes, demuestra una eficacia del 70,4% después de dos dosis y una protección del 64,1% después de al menos una dosis estándar (11). La vacuna se puede almacenar, trasportar y manipular en condiciones normales de refrigeración durante al menos seis meses y administrarse dentro de los entornos de atención médica existentes. No se han confirmado eventos adversos graves relacionados con la vacuna. La vacuna de AstraZeneca es más económica en comparación de las vacunas Pfizer y Moderna.

Vacuna Sputnik V

La vacuna Sputnik fue desarrollada por el Centro Nacional de Epidemiología y Microbiología de Gamaleya (Moscú, Rusia) y se basa en los vectores de adenovirus humanos rAd26 y rAd5 (16). La eficacia de la vacuna Sputnik contra el COVID-19 fue 91,6% en el estudio de Fase III



NCT04530396 en 40.000 participantes, con inyección intramuscular de 0.5 ml de rAd26-S en el primer día y 0.5 ml de rAd5-S en el día 21, no se observan efectos adversos graves (5).

Vacuna Johnson & Johnson

La vacuna Ad26.COVS.2 de Johnson & Johnson creadas en los Estados Unidos utiliza un vector de adenovirus humano (6). Esta vacuna realizó pruebas de fase III mediante un estudio aleatorizado en 30 mil individuos, doble ciego, controlado con placebo en adultos entre 18 y 60 años demostró una efectividad preliminar del 63%. El 27 de febrero de 2021, la FDA emitió una autorización de uso de emergencia de esta vacuna contra el COVID-19 en personas ≥ 18 años (17).

Vacuna Novavax

NVX-CoV2373 es una vacuna recombinante de nanopartículas de SARS-CoV2 compuestas de glucoproteínas puntiagudas de SARS-CoV-2 triméricas de longitud completa y adyuvante Matrix-M1 (7). El estudio fase III NCT04611802 prueba la eficacia de la vacuna mayor del 80% en los 30 mil individuos en Estados Unidos. Se sospecha que este tipo puede ser útil en cepas variantes del Reino Unido.

Vacunas Sinovac Biotech y CanSino Biologics

China ha desarrollado 2 vacunas. La primera vacuna llamada Corona Vac, de Sinovac Biotech, emplea virus inactivo de SARS-CoV-2 en dos dosis (8). La segunda vacuna Ad5-nCoV del Instituto de Biotecnología de Beijing utiliza el vector adenovirus humano Ad5 (9). Los estudios en humanos demuestran eficacia del 50 al 60%.

CONCLUSIÓN

Hasta la actualidad las vacunas que han completado estudios de fase III están siendo aplicadas en masivamente y tienen el reto de lograr frenar la pandemia mediante el desarrollo de inmunidad colectiva. Los países en vías de desarrollo pueden presentar dificultades para adquirir vacunas emergentes y campañas de vacunación. Existen dudas y contradicciones sobre si las vacunas producen una inmunidad permanente o si solo protege la enfermedad grave. Tampoco está claro qué estrategias de vacuna tendrá más éxito o si las nuevas cepas mutantes de SARS-CoV-2 en distintas regiones puedan estar cubiertas con los esquemas actuales o si poblaciones especiales como ancianos, inmunosuprimidos, embarazadas deban ser vacunas.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Los autores declaran que no tienen conflicto de interés o preferencia por alguna vacuna en particular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med* 2020;382(21):1969-1973.
2. Polack F, Thomas S, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, y cols; Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615.
3. Baden L, El Sahly H, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, y cols; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-416.



4. Voysey M, Clemens S, Madhi S, Weckx L, Folegatti P, Aley PK, y cols; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
5. Logunov D, Dolzhikova I, Shcheblyakov D, Tukhvatulin A, Zubkova O, Dzharullaeva A, y cols; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671-681.
6. Bos R, Rutten L, van der Lubbe J, Bakkers M, Hardenberg G, Wegmann F, Zuijdgheest D, y cols. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines* 2020;5:91. doi: 10.1038/s41541-020-00243-x.
7. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, y cols. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2320-2332.
8. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, y cols. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(2):181-192.
9. Zhu F, Guan X, Li Y, Huang J, Jiang T, Hou L, Li J, y cols. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396(10249):479-488.
10. Diken M, Kranz L, Kreiter S, Sahin U. mRNA: A versatile molecule for cancer vaccines. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2017, 22,113-128.
11. Oliver S, Gargano J, Marin M, Wallace M, Curran K, Chamberland M, y cols. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(50):1922-1924.
12. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(2):46-51.
13. Corbett K, Edwards D, Leist S, Abiona O, Boyoglu S y cols. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 2020, 586, 567-571
14. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(4):125-129.
15. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*. 2021;397(10269):72-74.
16. Burki TK. The Russian vaccine for COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):e85-e86.
17. Oliver S, Gargano J, Scobie H, Wallace M, Hadler S, Leung J, cols. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Janssen COVID-19 Vaccine - United States, February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(9):329-332.