

Avances en el desarrollo y el uso de las vacunas contra el SARS-CoV-2

Advances in the Development and Use of SARS-CoV-2 vaccines

Correspondencia

Claudio Lanata de las Casas
clanata@iin.sld.pe

Recibido: 07/04/2021

Aprobado: 14/04/2021

Citar como: Lanata CF, Ecker L, Cornejo RE, Gil AI. Avances en el desarrollo y el uso de las vacunas contra el SARS-CoV-2. *Acta Med Peru.* 2021;38(1). doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.381.2092>

Claudio F. Lanata de las Casas^{1,2,3, a}, Lucie Ecker Ledesma^{4,b}, Rubelio E. Cornejo Cotos^{5,b}, Ana I. Gil Merino^{1,c}.

¹ Investigador Titular, Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú.

² Profesor Adjunto, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Vanderbilt, Nashville, TN, Estados Unidos de Norteamérica.

³ Profesor Honorario, Departamento de Epidemiología, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Universidad de Londres, Londres, Reino Unido.

⁴ Investigador Adjunto, Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú.

⁵ Co-Investigador, Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú.

^a Médico Cirujano, Maestría en Salud Pública.

^b Médico Cirujano, Maestría (c) en Epidemiología.

^c Microbióloga. Maestría en Ciencias.

La aparición en el mundo del nuevo virus SARS-CoV-2, recién descrito por primera vez a principios de enero del 2020, tomó al mundo por sorpresa. Hoy en día ya tenemos más de 135 millones de casos COVID-19 reportados en el mundo, con cerca de 3 millones de muertes ^[1]. Llama la atención que los dos países con más casos y muertes en el mundo sean de las Américas: Los Estados Unidos de Norteamérica (USA), que han reportado el 23% de todos los casos del mundo y el 19% de todas las muertes; y Brasil, con un 10% de los casos mundiales y un 12% de todas las muertes. Pero esta terrible pandemia se ha visto acompañada por otro desarrollo espectacular, nunca visto en la historia de la humanidad, que ha sido la búsqueda y desarrollo de vacunas seguras y eficaces. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta al 2 de abril del 2021 la existencia de 184 vacunas en estudios preclínicos, y 85 en estudios clínicos, de las cuales 27 vacunas están en estudios de Fase III para evaluar su eficacia ^[2]. Varias de estas vacunas ya cuentan con autorización para su uso en la población general, habiéndose estimado que en el inicio de abril del 2021 se vienen dando un total de: ¡11 millones de dosis de vacunas cada día en 135 países del mundo! Una revolución nunca vista, que ocurre a los 15 meses de que se descubriera la existencia de este virus.

¿Y cómo se ha logrado esto? ¿Se han dejado de cumplir con protocolos de investigación o de seguridad para aprobar una vacuna? Trataremos de describir brevemente como los avances de las nuevas tecnologías para desarrollar vacunas, han logrado reducir los tiempos de investigación de años a meses para lograr estas nuevas vacunas ^[3]. Vale la pena apartarnos por un momento del coronavirus y revisar la última pandemia de la gripe porcina, causada por el virus H1N1 de la influenza en el 2009. Esta epidemia tuvo su mayor incidencia a los 6 meses de que se descubriera el virus y bajó su incidencia a niveles estacionarios a los 8 meses. Usando los métodos tradicionales de producción de vacunas contra la influenza, recién a los 9 meses de descubierto el virus se hubiera tenido suficientes dosis para vacunar al mundo, cuando ya no existía la epidemia. Sin embargo, dos grupos de investigación propusieron el desarrollo de métodos alternativos para una vacuna contra este virus: el primero, utilizando un RNA mensajero sintético (mRNA), podrían haber producido suficientes vacunas para toda la población a los 2 meses de descubierto el virus; y otro grupo, usando proteínas sintéticas virales, a los 3 meses ^[3]. No se desarrollaron, porque no contaron con el apoyo financiero necesario. Hay varios ejemplos del uso de estas nuevas metodologías en el desarrollo de vacunas contra otros patógenos, como el virus del Zika, Ébola, Chikunguña, HIV, virus sincicial respiratorio, etc. Lo cual documenta que las tecnologías ya estaban listas para aplicarse al coronavirus, ni bien se descubrió este nuevo virus.

La mayoría de las vacunas se han desarrollado con antígenos relacionados a la llamada espiga del virus SARS-CoV-2, o proteína S, la cual ha sido estudiada e incluso se la puede sintetizar de manera artificial. La espiga es utilizada por el virus para unir la zona que molecularmente contiene las proteínas que se unen de manera específica con el receptor ACE2 de las células del epitelio respiratorio y digestivo del humano para ingresar a nuestras células, infectándonos y replicándose. Desde que se descubre el virus, se vienen observando mutaciones mas o menos constantes, con variantes virales que se vienen dando a lo largo de toda la pandemia. Recientemente, han aparecido alguna de ellas, llamadas variantes de preocupación por la OMS, que le confieren al virus mayor capacidad de infección. Sin embargo, no se están observando mutaciones de la zona de unión de la espiga al receptor ACE2, pues de existir, serían mutaciones “suicidas” por que el virus dejaría de ser infectante. Esto confiere muchas ventajas a las vacunas que ofrecen inmunidad contra esta zona crítica de la espiga viral.

Pasemos ahora a revisar el estado del desarrollo de vacunas, agrupándolas por “clase” de vacunas, dado que se está viendo que se comportan de manera muy similar en cada clase. Empecemos con las vacunas mas avanzadas y con mejores resultados hasta el momento, que son las vacunas que están utilizando un mRNA que codifica la producción de la espiga viral por nuestras propias células. Para ello introducen este código genético dentro de una nanopartícula lípida, que nuestras células absorben fácilmente, para liberar en el citoplasma el mRNA usado por nuestros ribosomas para producir gran cantidad de espigas virales, que cuando se expresan en la superficie celular, generan una excelente respuesta inmune, tanto humoral como celular, contra el coronavirus. En la Tabla 1 podemos ver los increíbles resultados, tanto de la eficacia en estudios de Fase III, como de efectividad con los datos generados por países que ya las vienen usando, tanto de la vacuna BNT162b2 producida por los laboratorios Pfizer [4] (la que tiene mayor cantidad de datos), así como la vacuna mRNA-1273 producida por los laboratorios Moderna [5]. Ambas tienen un 95% de eficacia contra cualquier tipo de enfermedad COVID-19, y casi 100% contra enfermedad severa o muertes. Pero lo más asombroso es que datos generados en Escocia, Reino Unido y en USA muestran que dos dosis de estas vacunas tienen un 80% o más de eficacia de prevenir infecciones asintomáticas con este coronavirus. Y los datos acumulados hasta ahora muestran que mantienen su eficacia contra las variantes de preocupación del virus. En esta misma clase se encuentra la vacuna mRNA desarrollada por el laboratorio alemán CureVac [6], ahora asociado con Bayer y Novartis, cuyo estudio de Fase III acaba de culminar su enrolamiento, con centros clínicos que incluye a varios en el Perú.

La otra clase de vacunas corresponde al uso de vectores virales: en vez de inyectar el mRNA de la espiga del virus a nuestras células, lo incorporan dentro de otro virus, el vector, que al infectar a nuestras células humanas, la mayoría de ellos de forma restringida, permiten a nuestras células producir la espiga viral e inmunizarnos. Hay 3 vacunas de este tipo que ya se están usando en el mundo: la vacuna desarrollada por los laboratorios de la

universidad de Oxford, asociada con Astra Zeneca [7], que utiliza el adenovirus del chimpancé para introducir el mRNA a nuestras células; la vacuna que utiliza el adenovirus 26 para el mismo fin, desarrollada por los laboratorios Janssen asociado con Johnson & Johnson [8]; y la vacuna que utiliza una primera dosis con un adenovirus 26 y una segunda dosis con un adenovirus 5 como vectores, desarrollada por el laboratorio Gamaleya de Rusia [9]. Como se ve en la Tabla 1, la vacuna Janssen es la única que utiliza una sola dosis (se viene ejecutando un estudio de Fase III con 2 dosis, que todavía no presenta resultados). Estas vacunas tienen una eficacia de entre 60 a 90% contra enfermedad COVID-19, que aumenta contra enfermedad severa o muerte. Sin embargo, la única vacuna que ha publicado resultados demuestra que no ha sido eficaz contra la prevención de infecciones asintomáticas, que de confirmarse con las otras vacunas de esta clase, será una importante limitación para evitar que el virus se siga transmitiendo.

Luego tenemos las vacunas preparadas con virus SARS-CoV-2 inactivados, que se los inyecta con un adyuvante para generar inmunidad. Este tipo de vacunas han sido desarrolladas por laboratorios de la China, sin la supervisión de una agencia regulatoria de alta calidad, definida por la OMS, como la agencia FDA en los Estados Unidos de Norteamérica, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o similares. Esto es importante para ver el futuro de estas vacunas. La mas avanzada es la vacuna producida por el laboratorio chino Sinopharm, que la produce en dos plantas de producción: una en Wuhan, y otra en Beijing [10]. La otra vacuna es también producida en China por Sinovac, que ha hecho una alianza estratégica con el laboratorio Butantán de Brasil, lugar de donde se ha tenido resultados preliminares [11]. Como se puede apreciar en la Tabla 1, la eficacia para prevenir cualquier tipo de COVID-19 es mucho menor que los otros tipos de vacuna: entre 30 a 60% de eficacia general (datos preliminares, no publicados hasta ahora), con mayor eficacia contra enfermedad severa y muertes, sin alcanzar el 100%. No hay datos sobre prevención de infecciones asintomáticas, pero es previsible que no la tengan.

Luego vienen vacunas que todavía no están autorizadas para su uso general en la población y están en desarrollo clínico. De ellas vale la pena resaltar la producida con un virus SARS-CoV-2 que ha sido atenuado. Tiene la ventaja de tener no solo la espiga viral, sino todos los antígenos de superficie del virus, lo que podría hacerla más completa y de mejor efectividad que las vacunas que solo inducen inmunidad contra la espiga. La vacuna Covi-Vac producida por los laboratorios Codigenix asociado al Instituto de Sueros de la India está por iniciar su estudio de Fase II. Luego tenemos las vacunas producidas en células cultivadas en laboratorios, de una partícula exacta al SARS-CoV-2 pero sin su material genético RNA en el núcleo. Estas vacunas, llamadas VLPs (*viral-like particles* por sus siglas en inglés), son muy interesantes, existiendo 21 prototipos en desarrollo de las cuales ya hay 4 en ensayos clínicos. La más avanzada es la producida por los laboratorios Medicago que ya inició su estudio de Fase IIb/III y es posible que se evalúe en el Perú. Luego tenemos las vacunas con mayor número de prototipos en desarrollo: las vacunas

Tabla 1. Vacunas contra el SARS-CoV-2 disponibles y en desarrollo, por tipo de vacuna y niveles de eficacia, efectividad y estado de su precalificación por la OMS/UNICEF.

Tipo de Vacuna	Nombre/Laboratorio	Eficacia COVID-19 total	Eficacia COVID-19 severo	Autoridad Regulatoria	Efectividad	Eficacia Infecciones asintomáticas	Precalificada OMS / UNICEF
mRNA	Pfizer	95%	100%	FDA /EMA	80-90%	86-91%	Si
mRNA	Moderna	94%	96%	FDA /EMA	NC	82-91%	Pendiente
mRNA	CureVac	Pend	Pend	EMA	Pend	Pend	No presentada
Vector viral	AstraZeneca	58-90%	90%	EMA	10% en Sudáfrica. 50-80% en otros países	0%	Solo la producida en Corea y la India. No en el Reino Unido.
Vector viral	Janssen / Johnson & Johnson	74% USA 52% Sudáfrica 66% Brasil	78% USA 73% Sudáfrica 82% Brasil	EMA /FDA	Pend	NC	Si
Vector Viral	Gamaleya	92%	100%	Rusia	Pend	NC	Con observaciones
Inactivada	Sinopharm Beijing	34%* Perú	91%* Perú	China	Pend	NC	En revisión
Inactivada	Sinovac	50%* Brasil	80%* Brasil	China	Pend	NC	En revisión
Espiga sintética	Novavax	96%* total 86%* variante inglesa 55%* variante sudafricana	Pend	FDA /EMA	Pend	NC	Expediente sometido
Virus SARS-CoV-2 atenuado	Codagenix / Instituto de Sueros de la India	Pend	Pend	EMA	Pend	NC	Pendiente
VLP	Medicago	Pend	Pend	FDA	Pend	NC	Pendiente

mRNA: ácido ribonucleico mensajero

FDA: Agencia Federal de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (USA)

EMA: Agencia Europea de Medicinas

Pend: información /expediente pendiente

NC: no conocido.

VLP: partícula parecida al virus (*viral-like particle* en inglés).

* Datos preliminares, no publicados

que utilizan la espiga viral producida de manera sintética en el laboratorio, inyectada con un adyuvante. Existen 96 candidatas de este tipo de vacuna, de las cuales 28 están en estudios clínicos. De ellas, la más avanzada es la vacuna desarrollada por el laboratorio Novavax^[12], por culminar su estudio de Fase III, del cual se ha hecho un primer comunicado de prensa señalando una buena eficacia (Tabla 1). Y finalmente tenemos las vacunas que no inyectan un mRNA sino un DNA que codifica la producción de la espiga viral. Hay 25 candidatas en desarrollo y 10 en estudios clínicos, de las cuales hay 3 en estudios de Fase III: la desarrollada por el consorcio de laboratorios de Angas, Takara Bio y la Universidad de Osaka; la desarrollada por Zydus Cadila, y la mas interesante, la desarrollada por Innovio, que introduce el DNA mediante una electroforación: una micropulsación

eléctrica que introduce el DNA que codifica la producción de la espiga viral directamente en las células epiteliales humanas, sin destruirlas, mediante un aparato que no requiere refrigeración ni cadena de frío, no usa jeringas ni agujas, y es capaz de vacunar masivamente a la población.

Es importante mencionar, finalmente, los nuevos estudios que se vienen realizando para evaluar la efectividad de vacunas ya introducidas en el mercado. En USA ya se vienen haciendo estudios con las vacunas mRNA en gestantes, lactantes, y en adolescentes, primero, y luego en niños menores, para llegar a vacunar hasta niños de 6 meses de edad. Esto será muy importante para producir una cohorte de niños inmunes que eviten que puedan ser vectores del virus. También se vienen

realizando estudios de la seguridad y eficacia de este tipo de vacunas en pacientes con Lupus y Artritis Reumatoidea, en pacientes con VIH, con cáncer, y otro tipo de patologías. Hasta este momento no se ha producido ninguna alerta de seguridad en estos estudios, lo que es una buena señal, y el laboratorio Pfizer acaba de anunciar que su vacuna no solo es segura e inmunogénica, sino eficaz en adolescentes de 12 a 17 años de edad. También están en desarrollo formas alternativas de inmunización, como *spray* nasales para inmunizar las células respiratorias y evitar la infección viral.

Si bien los temas de seguridad de las vacunas se vienen alejando, habiéndose disipado temores iniciales de síndromes de reacción anafiláctica o de embolismo cerebral, siempre es un tema que se tiene que seguir investigando a largo plazo. La otra gran pregunta es la duración de la eficacia. Hasta ahora solo hay datos de duración de hasta 6 meses de seguimiento, por ser estudios en ejecución. Y la gran pregunta es si existirá, lo cual es muy probable, la necesidad de dar una dosis de refuerzo, probablemente a la población de 50 a más años, particularmente con nueva generación de vacunas que sean bi o trivalentes cubriendo las nuevas variantes virales. Otro aspecto importante, es que las vacunas sean finalmente precalificadas por la OMS y UNICEF, paso previo para que la OMS las recomiende y Perú las pueda adquirir regularmente a través del fondo rotatorio de la OPS, como todas las vacunas del programa ampliado de inmunizaciones. No todas las vacunas aprobadas ya están precalificadas (ver Tabla 1).

El Perú viene actualmente usando dos vacunas: la vacuna Sinopharm de Beijing de manera más general, y la vacuna Pfizer priorizada por ahora a la población adulta mayor. Definitivamente que lo que se tiene que hacer ahora, es vacunarse con cual fuere la vacuna a la que uno tiene acceso. Pero es muy probable que cuando la oferta de vacunas se haga mayor, el Perú ya no solo busque tener vacunas suficientes, sino que podrá seleccionar aquellas con alta eficacia y, sobre todo, que sean eficaces contra infecciones asintomáticas. Con ellas, si se logra vacunar, digamos, a un 80% o más de la población, podremos avizorar la eliminación de la transmisión del virus en Perú y ojalá en toda Latinoamérica, antes del resto del mundo, como ha sido el caso con otros virus eliminados del continente.

Conflictos de Interés: Los autores declaran participar en uno a tres ensayos clínicos de la vacuna CureVac que se están llevando a cabo en el Instituto de Investigación Nutricional en Lima, Perú.

Financiamiento: autofinanciado



Lucie Ecker Ledesma: ORCID N° 0000-0001-6887-2356
 Rubelio Enrique Cornejo Cotos: ORCID N°. 0000-0002-2136-1759
 Ana Isabel Gil Merino: ORCID N° 0000-0002-0840-3985

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. World Health Organization. 2 April 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
3. DeGregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2014;14(7):505-14. Doi:10.1038/nri3694.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
6. Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, et al. Phase 1 assessment of the safety and immunogenicity of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2 in human volunteers. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551>.
7. Voysey M, Costa-Clemens SA, Madhi SA, Weckx L, Folegatti PM, Aley PK, 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*. 2021 Jan 9; 397(10269): 99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
8. Oliver SE, Gargano JW, Scobie H, Wallace M, Hadler SC, Leung J, et al. 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 Mar 5; 70(9): 329–332. Published online 2021 Mar 5. doi: 10.15585/mmwr.mm7009e4.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 26 September-2 October; 396(10255): 887–897. Published online 2020 Sep 4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
10. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Sep 8; 324(10): 1–10. Published online 2020 Aug 13. doi: 10.1001/jama.2020.15543.
11. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. 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 Feb; 21(2): 181–192. Published online 2020 Nov 17. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4.
12. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Sep 2 : NEJMoa2026920. Published online 2020 Sep 2. doi: 10.1056/NEJMoa2026920.