



COVID-19 Task Force SV

Boletín informativo Número 3 (Volumen 2): 28 noviembre 2020.

CONTENIDOS.

ARTÍCULO ÚNICO: COVID-19: Vacunas.:

COVID 19: VACUNAS.

Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

1. GENERALIDADES.

Nunca se había documentado, en la historia de la humanidad, la difusión mundial tan rápida de un virus respiratorio, como el caso de SARS-CoV-2. Esto es solo posible en una era de globalización, alta movilidad (a alta velocidad) y aglomeraciones enormes de población urbana y periurbana, en hacinamiento increíble. Ante el fracaso de todas las estrategias farmacológicas antivirales conocidas no se concibe un control de la pandemia de COVID-19 sin el concurso de vacunas de alta eficacia, que puedan administrarse con rapidez, con estrategias simples, a un costo muy bajo o, idealmente, sin ningún costo, para garantizar una cobertura universal.

Para el 27 de noviembre se hizo una búsqueda rápida de los términos “COVID-19” y “vaccine” en PubMed.gov, encontrándose la sorprendente cantidad de 4,881 resultados (ver Figura 1).

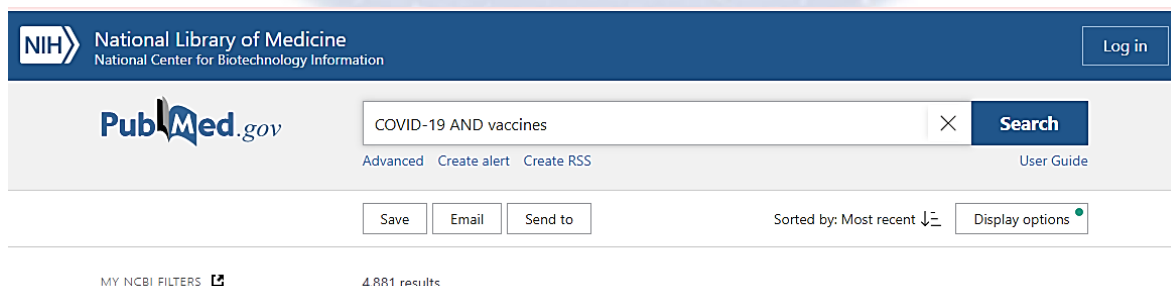


Figura 1. Resultados de la búsqueda “COVID-19 AND vaccines” en PubMed.gov.

Para que los laboratorios y empresas farmacéuticas desarrollen una vacuna se espera que el proyecto sea, como mínimo, costo-efectivo¹. Muchos de los costos deberán (y han sido) subsidiados por los gobiernos de los países más ricos, pero la mencionada relación costo-beneficio sigue siendo difícil de calcular, hay demasiados factores no predecibles, incluyendo tecnologías novedosas que no han sido probadas en humanos en el pasado y un hasta cierto punto saludable escepticismo de amplios sectores de población en todo el mundo. Prueba de lo anterior es el resultado de una encuesta dirigida a 1,500 adultos en Reino Unido (julio 2020), en la que un 36% de las personas se mostraba dudosa o completamente reacia a vacunarse en caso de que para esa fecha ya existiese una vacuna disponible²; esto refleja que urgen campañas de educación y concientización hasta para los países con los más altos estándares de educación y desarrollo humano.

Hay razones para ser escéptico: quizás las vacunas han surgido tan profusa y rápidamente que se desconfía de los procesos de buenas prácticas clínicas y de manufactura, así como de los protocolos de investigación de fase II/III disponibles, aun cuando prestigiosas compañías e instituciones respalden todo el proceso. Para los grupos antivacunas resulta deliciosa la tentación de buscar una motivación financiera en este auge de investigación y producción, como la necesaria etapa final de un programa oscuro y maléfico diseñado para que un “Nuevo Orden Mundial” pueda apoderarse de nuestros bienes, vidas y libertades. Debe aclararse que, gracias al trabajo desarrollado durante las epidemia de SARS y MERS³, ya se conocía de la potencial antigenicidad de las proteínas virales y el trabajo experimental no ha partido de cero. Nunca se llegó a vacunar en masa contra SARS y MERS porque las epidemias se extinguieron con relativa rapidez.

No se duda de que se requieren planes rápidos de respuestas preventivas más allá del aislamiento físico y el uso de mascarillas para un eventual retorno a la antigua normalidad.

Selma Lavigne, odontóloga canadiense, resume de manera magistral el proceso que reglamenta esta carrera por la o las vacunas para la prevención de COVID-19⁴. En los próximos párrafos se detallan algunos de los principios del desarrollo de las vacunas, cómo se valora su eficacia, cómo saber si son seguras, información valiosa para todo profesional de la salud, en especial para que sea capaz de transmitir esta información a los pacientes y al público en general. Para generar una vacuna capaz de evocar una respuesta inmune competente contra SARS-CoV-2, tanto por linfocitos T de memoria como por síntesis de anticuerpos a partir de células B activadas se recurre a las siguientes estrategias o plataformas:

- Vacuna de virus inactivado o atenuado;
- Vacuna con vectores virales;
- Vacuna a partir de proteínas o fracciones (subunidades) de proteínas virales;
- Vacuna de fragmentos de mRNA o ADN, generados por ingeniería genética;

Aparte, se requiere de “adyuvantes”, componentes críticos de ciertas vacunas, capaces de inducir respuestas inmunes específicas más robustas y duraderas; en cuanto a vacunas para coronavirus se ha empleado sales de aluminio, emulsiones y antagonistas de TLR (*toll-like receptors*). Hay un proceso intenso de investigación para definir cuáles serían los adyuvantes más adecuados dada la urgencia del desarrollo de vacunas en esta etapa de la pandemia⁵.

Desarrollada la vacuna se requiere de evaluaciones en diferentes fases para conocer su efectividad y seguridad:

- **Fase de investigación.** En esta fase se requiere mapear el genoma viral y buscar diferentes abordajes respecto a las posibilidades antigénicas de algunas de las proteínas.
- **Fase preclínica.** Investigación in vivo, en modelos de experimentación animal. Solo si hay evidencia suficiente de eficacia y seguridad, se podrá pasar a los ensayos en etapas clínicas en seres humanos.
- **Estudios Fase I:** Se hacen pruebas en grupos pequeños de voluntarios humanos, por lo general en no más de 100 sujetos; se presta especial atención a la frecuencia y severidad de los efectos adversos. Si se llega a confirmar que la vacuna es segura y eficaz se procederá a la siguiente fase de investigación.
- **Estudios Fase II:** Se recluta entre 50 y 100 humanos voluntarios saludables. Se valora la seguridad una vez más, pero se hacen pruebas sobre la inmunogenicidad de la vacuna; además, se establecen las dosis a usar en los estudios a mayor escala y el número de administraciones que resultará necesario.
- **Estudios Fase III:** Es la etapa de los ensayos clínicos a mayor escala, en el “mundo real”, valorando seguridad y eficacia en grupos de 300 hasta 30,000 voluntarios. En el caso de COVID-19 se han incluido grupos de voluntarios de población susceptible de alto riesgo. Es entonces que se valora si puede prevenirse la transmisión en las comunidades.

En caso de pandemia, resultados favorables de ensayos Fase III podrían ser lo único necesario para que la vacuna sea aprobada por las entidades reguladoras y pueda procederse a la inmunización a gran escala. En condiciones no pandémicas el proceso de testeo y aprobación puede tardar varios años, tras un riguroso escrutinio que sigue siendo implementado largo plazo (vigilancia postmercado). Algunas de las compañías farmacéuticas más prominentes involucradas en la carrera de vacunas (AstraZeneca, BioNTech, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Moderna, Novavax, Pfizer y Sanofi) han acordado públicamente trabajar conservando la integridad del proceso científico y manteniendo altos estándares éticos⁵; al disponerse de suficiente evidencia, derivada de estudios Fase 3, se procedería a solicitar autorizaciones para uso de emergencia (EUA). Con todo, se ha ideado combinar fases (I y II por ejemplo) para acelerar el ritmo de la investigación. En China y Rusia se han aprobado vacunas sin haber culminado los estudios de Fase III, lo cual debe considerarse temerario y opuesto a las normas de las buenas prácticas clínicas.

Para que una vacuna sea aprobada debe mostrar una eficacia de al menos un 50%, esto permite frenar la transmisión comunitaria de una enfermedad si la cobertura es muy alta, o masiva. Este es, sin duda, el mayor reto: llevar enorme cantidad de dosis de la vacuna, rápidamente, a grandes masas de población, por medio de eficientes cadenas de distribución. La doctora Lavigne (y todo mundo, en realidad) cuestiona a quién deberá vacunarse con prioridad, al haber opciones disponibles. Una lista de prioridades debe redactarse para cada país y para cada comunidad. Aplicar vacunas exige buscar locaciones apropiadas para la inoculación, conservar cadenas de frío, algodón, antisépticos, jeringas y otros insumos para la bioseguridad del personal de salud.

2. PLATAFORMAS TECNOLÓGICAS DE LAS DIFERENTES VACUNAS PARA COVID-19.

Hay una gran diversidad de vacunas en desarrollo y los números cambian día con día. Al cerrar la edición de este Boletín, el 27 de noviembre del 2020, el *Coronavirus Vaccine Tracker* del New York Times informa de al menos 161 vacunas en proceso, tanto en fases preclínicas como clínicas (ver Figura 2). Ninguna ha sido aprobada a nivel internacional para uso irrestricto.

Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum and Sui-Lee Wee Updated November 27, 2020

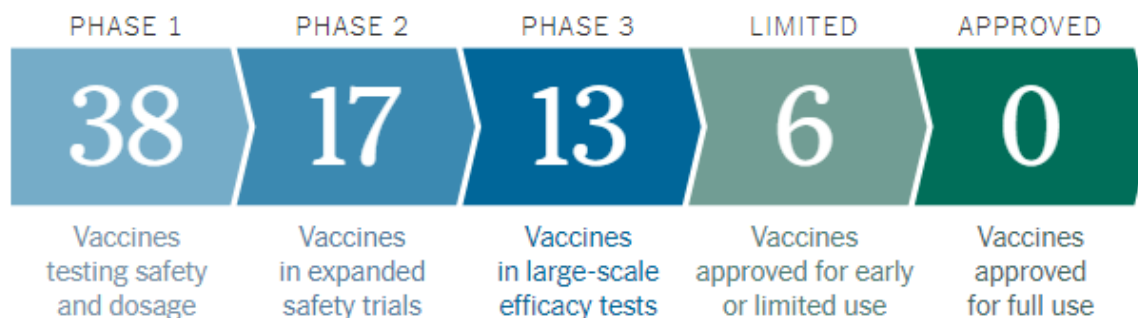


Figura 2. *Coronavirus Vaccine Tracker*. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

2.1 Vacunas de ácidos nucleicos.









Emplean ARN mensajeros (ARNm) sintéticos con las instrucciones de sintetizar un antígeno, una proteína del SARS-CoV-2, por lo general la proteína S. Las células humanas proceden a dicha síntesis y el antígeno es reconocido por las células inmunes; las células de memoria quedan, entonces, entrenadas para un futuro contacto con el virus. Una ventaja de este tipo de vacunas es que su diseño está basado en el genoma del agente infeccioso, en este caso el coronavirus, y no es necesario trabajar con él en el laboratorio⁶.

En el portal de genotipia.com Amparo Tolosa describe con claridad las dos vacunas más importantes de este tipo al menos a la fecha:

“Tanto mRNA-1273, la vacuna de Moderna, como BNT162b2, la vacuna diseñada por BioNTech, consisten en una partícula de lípidos que contiene en su interior el ARN codificante de una versión estabilizada de la proteína S. Este ARN contiene dos cambios en la secuencia proteica resultante que llevan a que la proteína S se encuentre de forma permanente en su conformación previa a la unión con el receptor, conformación que es la que refleja mejor la presencia del virus real con el que tendrán que interactuar los anticuerpos neutralizadores generados por el organismo. El ARN codificante que incluye BNT162b2, tiene además algunos de sus nucleósidos modificados, característica que en estudios previos se ha observado que reduce la degradación del ARN terapéutico. La cobertura lipídica de las vacunas favorece su entrada a las células y una vez liberado el ARN en el interior, la propia maquinaria de la célula se encarga de producir la proteína S. Tanto la vacuna de Moderna como la de BioNTech requieren dos dosis para inducir protección. En el caso de Moderna, las dosis están separadas por 28 días, mientras que en la vacuna de BioNTech son 21 días⁶”.

En la Tabla 1 se resumen de manera sencilla las vacunas basadas en esta plataforma que, al 27.11.2020 (fecha de cierre de edición) estaban, al menos, en Fase II de investigación clínica.

Tabla 1

VACUNAS GENÉTICAS PARA PREVENCIÓN DE COVID-19: FASES II Y III			
Compañía/Patrocinador(es)	País	Ácido nucleico	Fase
	USA	mRNA	III
	USA/Ale/Chn	mRNA	II-III-Comb
	India	DNA	II
	Alemania	mRNA	II
	Reino Unido	RNA	I-II-Comb
	Japón	DNA	I-II-Comb
	USA/Singapur	mRNA	I-II-Comb
	USA	DNA	II

Clave. mRNA: ARN mensajero; USA: Estados Unidos de América; Ale: Alemania; Chn: China; Comb: Combinada; DNA: ácido desoxirribonucleico, ADN.

Para definir la eficacia de estas vacunas se contabilizan los pacientes que han contraído COVID-19 después de una o dos semanas de haber recibido la segunda dosis. Las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna han reportado eficacias cercanas al 95%. La vacuna de Moderna ha sido testeada en los Estados Unidos, la Pfizer/BioNTech en Sudáfrica, Alemania, Argentina, Brasil, Estados Unidos y Turquía. Los reportes de efectos adversos no han llevado al paro o suspensión de ninguno de los protocolos, pero no se dispone de publicaciones revisadas por pares para revisión cuidadosa de los resultados de los estudios.

En la Tabla 2 mostraremos un sencillo y práctico análisis FODA de estas vacunas.

Tabla 2

ANÁLISIS FODA DE LAS VACUNA ANTI SARS-CoV-2 BASADAS EN ARNm	
Fortalezas	No se requiere trabajar en laboratorio con el virus Se puede escalar su manufactura con mucha rapidez Alta inmunogenicidad Muy alta efectividad en ensayos Fase III Escasos reportes de efectos adversos, no alertas de seguridad
Oportunidades	En países desarrollados con buena infraestructura son excelente alternativa
Debilidades	Necesidad de muy bajas temperaturas para mantener estabilidad (-20 a -70°C) Poco factible su implementación en países con pobre infraestructura sanitaria Alto costo
Amenazas	No hay experiencia previa en humanos con este tipo de vacunas

2.2 Vacunas de vector viral.

Se han utilizado diversos adenovirus inactivados (no capaces de replicarse) como vehículos de porciones de material genético de SARS-CoV-2. Este material puede ser reconocido por el sistema inmune. El material genético insertado en el adenovirus liberado en los endosomas al bajar el pH, pero queda confinado en episomas separado del material genético de las células humanas. Luego, por medio de ARNm se interviene con la maquinaria de síntesis proteica de los ribosomas para comenzar a elaborar proteína S; al degradarse en fragmentos el complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 se encarga de presentar las proteínas antigénicas a los linfocitos citotóxicos y helper; eventualmente se estimula la síntesis de anticuerpos por linfocitos B. La Tabla 3 resume las vacunas de este tipo que han alcanzado, al menos, a llegar a estudios Fase II.

Tabla 3

VACUNAS DE VECTOR VIRAL PARA PREVENCIÓN DE COVID-19: FASES II Y III			
Compañía/Patrocinador(es)	País	Vector viral	Fase
	China	Adenovirus (Ad5)	III
	Rusia	Adenovirus (Ad5, Ad26)	III
	USA	Adenovirus (Ad26)	III
	Reino Unido	Adenovirus (ChAdOx1)	II-III-Comb

La vacunas de este tipo requieren de dos dosis, pero no hay necesidad de alta tecnología para su almacenaje, transporte o disposición en sitios de vacunación; lamentablemente tampoco se dispone de evidencia suficiente accesible a revisión para todas ellas. Las vacunas CanSinoBIO y la rusa del Instituto Gamaleya (Sputnik V) han sido autorizadas en sus respectivos países (China y Rusia, respectivamente) para uso limitado, de hecho Sputnik V se autorizó cuando ni siquiera había resultados firmes en estudios fase II. Se ha prestado mucha atención a la vacuna de AstraZeneca/Oxford, basada en la novedosa tecnología de modificar genéticamente al adenovirus del resfriado del chimpancé, pues los ensayos han sido suspendidos brevemente en dos ocasiones. Ha sido controversial que esta vacuna haya sido testada “por error” con dosis al 50% de lo proyectado en cierto volumen de pacientes que, por cierto, han dado los mejores porcentajes de eficacia. Esta eficacia fluctúa entre 70.4% (análisis combinado) y un proyectado 90%, si se ajustan las dosis, al menos según los investigadores. Hacemos análisis FODA de estas vacunas en la Tabla 4.

Tabla 4

ANÁLISIS FODA DE LAS VACUNA ANTI SARS-CoV-2 BASADAS EN ADENOVIRUS	
Fortalezas	Fiabilidad: Estas técnicas han sido ampliamente utilizadas en el pasado Buena inmunogenicidad No requieren de temperaturas extremas para mantenerla estable Alta disponibilidad Muy bajo costo, por lo general
Oportunidades	Su distribución y aplicación en países del Tercer Mundo es muy factible
Debilidades	Hay cierta desconfianza sobre los reportes de los estudios Fase III de AstraZeneca y del instituto Gamaleya Lento desarrollo
Amenazas	No hay expectativas de amenazas relevantes, pero hay dudas sobre la real efectividad

La Sputnik V rusa ha sido testada en Emiratos Árabes Unidos, Bielorrusia y Venezuela. CanSinoBio fue aprobada primero para las fuerzas armadas chinas pero se está ensayando en Pakistán, Arabia Saudita y México La vacuna de Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COVS.2) se ha probado en Sudáfrica, Argentina, Chile, Colombia, USA, México, Perú y Brasil, con la innegable ventaja de requerir una sola aplicación, con el consecuente billonario ahorro; pronto iniciará un ensayo (ENSEMBLE) en 30,000 voluntarios en Bélgica, Colombia, Francia, Alemania, Filipinas, Sudáfrica, España, Reino Unido y Estados Unidos ⁷.

2.3 Vacunas de partículas proteicas.

Esta clase de vacunas emplea fragmentos o subunidades de proteínas virales de SARS-CoV-2 en lugar de utilizar todo el virus para activar una respuesta inmunitaria. Se ha dirigido la investigación hacia la producción artificial de proteínas virales de superficie, mediante síntesis orgánica o clonaje molecular; la síntesis orgánica de polipéptidos y proteínas mediante procedimientos manuales o automáticos (ver Tabla 5 para un listado de vacunas al menos en Fase II). Una de las más avanzadas es Novavax (NVX-CoV2373), que se está probando en miles de voluntarios en el Reino Unido y USA, basada en nanopartículas recombinantes de la proteína S.

Medicago (GSK) es una vacuna que emplea proteínas “parecidas a virus” (VLP’s) que mimetizan la estructura nativa de los virus y que son fácilmente identificables por el sistema inmune; como carecen de material genético no son infecciosas ni pueden replicarse.

La vacuna de la Universidad de Baylor (SARS-CoV RBD219-N1) se ha diseñado pensando en reducir el riesgo de efectos adversos serios (enfermedad agravada por anticuerpos) al remover epítopes de la proteína S fuera de la subunidad RBD. La Tabla 6 refleja nuestro análisis FODA.

Tabla 5








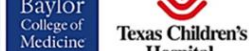

VACUNAS DE PARTES PROTEICAS P/PREVENCIÓN DE COVID-19: FASES II Y III			
Compañía/Patrocinador(es)	País	Proteína	Fase
	USA	Nanoproteína S	III
	Can/RU	Virus-like Protein	II-III-Comb
	China	RBD-Proteína S	III
	Cuba	RBD-Proteína S	I-II-Comb
	Rusia	Péptidos virales	I-II-Comb
	Francia/RU	Proteína recombinante	I-II-Comb
	Reino Unido	Fragmentos S	I-II-Comb
	USA/India	RBD-Proteína S	I-II-Comb
			

Tabla 6

ANÁLISIS FODA DE LAS VACUNA ANTI SARS-CoV-2 BASADAS EN PARTÍCULAS PROTEICAS	
Fortalezas	Rápida producción Alta seguridad de las “partículas parecidas a virus” Costo relativamente bajo Opción para producción en muy alta escala Menos efectos adversos, aún en población de alto riesgo
Oportunidades	Alta posibilidad de empleo en países de Tercer Mundo
Debilidades	Menor inmunogenicidad No se descarta la necesidad de vacunas periódicas de refuerzo
Amenazas	Ninguna en particular

2.4 Vacunas de virus inactivados.

Hay mucha experiencia con vacunas basadas en virus inactivados, aunque se reconoce que en el caso de la protección contra COVID-19 podrían ser menos inmunogénicas. Esto se ha documentado con la vacuna CoronaVac (de Sinovac Biotech), que ha inducido títulos de anticuerpos menores a los esperados en sus estudios fase II⁸; esta vacuna ha sido ensayada en Turquía, Brasil y Filipinas. La vacuna BBIBP-CorV del Beijing Institute of Biological Products y Sinopharm deriva del virión completo inactivado de un paciente enfermo de COVID-19 y ha logrado buenos títulos de anticuerpos⁹, aunque más tardíamente; no se ha testeado lo suficiente en voluntarios mayores de 60 años.

La Tabla 7 resume las vacunas de esta plataforma que están al menos en fase II de investigación.

Tabla 7

VACUNAS DE VIRUS ATENUADO/INACTIVADO PARA PREVENCIÓN DE COVID-19: FASES II Y III			
Compañía/Patrocinador(es)	País	Condición de coronavirus	Fase
	China	Inactivado	III
	China	Inactivado	III
	China	Inactivado	III
	India	Inactivado	III
	China	Inactivado	II
	Rusia	Inactivado	I-II-Comb

La Tabla 8 resume nuestro análisis FODA.

Tabla 8

ANÁLISIS FODA DE LAS VACUNA ANTI SARS-CoV-2 BASADAS EN VIRUS INACTIVADOS	
Fortalezas	Hay mucha experiencia con este tipo de plataforma de vacunas
Oportunidades	Alta posibilidad de empleo en países de Tercer Mundo
Debilidades	Se requiere de grandes cantidades de virus en el laboratorio Menor inmunogenicidad No se descarta la necesidad de vacunas periódicas de refuerzo
Amenazas	Dudas de algunos expertos en capacidad de generar y sostener una respuesta inmune de células T La presencia de epítopes puede relacionarse con enfermedad aumentada por anticuerpos

En conclusión, existen múltiples alternativas para inmunización ante SARS-CoV-2, todas con debilidades y fortalezas, pero es tranquilizador que a pesar de los centenares de miles de pacientes estudiados a la fecha solo ha habido muy escasos reportes de eventos adversos graves. Cuando se autoricen las vacunas más eficaces y accesibles será crucial la vigilancia extendida a largo plazo para definir las vencedoras de esta carrera frenética para frenar la pandemia. Vale la pena recordar que resultaría ingenuo pensar en que la vacunación, aún en cifras masivas, podría llevar a un retorno inmediato al antiguo estilo de vida.

REFERENCIAS.

1. Appleby J. Will covid-19 vaccines be cost effective-and does it matter? BMJ. 2020 Nov 26;371:m4491. doi: 10.1136/bmj.m4491. PMID: 33243772.
2. Sherman SM, Smith LE, Sim J, Amlôt R, Cutts M, Dasch H, Rubin GJ, Sevdalis N. COVID-19 vaccination intention in the UK: results from the COVID-19 vaccination acceptability study (CoVAccS), a nationally representative cross-sectional survey. Hum Vaccin Immunother. 2020 Nov 26:1-10. doi: 10.1080/21645515.2020.1846397. Epub ahead of print. PMID: 33242386.
3. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. Infect Dis Ther. 2020 Apr 23;9(2):1-20. doi: 10.1007/s40121-020-00300-x. Epub ahead of print. Erratum in: Infect Dis Ther. 2020 Nov 26; PMID: 32328406; PMCID: PMC7177048.
4. Lavigne SE. The race for a COVID-19 vaccine. Can J Dent Hyg. 2020;54(3):107-109. Published 2020 Oct 1.
5. Liang Z, Zhu H, Wang X, et al. Adjuvants for Coronavirus Vaccines. Front Immunol. 2020;11:589833. Published 2020 Nov 6. doi:10.3389/fimmu.2020.589833.
6. Biopharma leaders unite to stand with science [Media release]. Business Wire, September 8, 2020 [cited 2020 Sept 18]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20200908005282/en/>
7. <https://www.inj.com/our-company/johnson-johnson-prepares-to-resume-phase-3-ensemble-trial-of-its-janssen-covid-19-vaccine-candidate-in-the-us>
8. https://www.washingtonpost.com/world/asia_pacific/coronavirus-vaccine-china-trial-sinovac/2020/11/18/4e47b0fe-294f-11eb-9c21-3cc501d0981f_story.html
9. [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS1473-3099\(20\)30832-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS1473-3099(20)30832-X/fulltext)