

## Una nueva esperanza: las vacunas contra el COVID19#

Alicia Rodríguez Martínez

Instructora del Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina, UNAM

**Resumen:** A finales del año 2019, en la ciudad de Wuhan, China, surgió un virus que se propagaría de forma acelerada por todo el mundo y que cambiaría nuestra forma de vida como la conocemos: el SARS-COV-2. Unas semanas después, la Organización Mundial de la Salud anunció que se trataba de una pandemia.

A partir de este momento, las potencias mundiales junto con sus industrias farmacéuticas empezaron una carrera para el desarrollo de un modelo de vacuna que pudiera contrarrestar esta terrible enfermedad. *Pfizer/BioNtech* fueron los primeros que obtuvieron resultados prometedores, por lo que su uso fue aprobado anticipadamente en países como Inglaterra y algunos países latinoamericanos, incluyendo México. Sin embargo, no solo esta empresa tuvo buenos resultados, también se sumaron *CanSino*, *Moderna*, *Astra Zeneca*, *Instituto Gamaleya* y otros grupos que continúan trabajando para lograr aportar una vacuna adecuada.

En diciembre de 2019 inició la vacunación en México al personal de salud utilizando la vacuna de *Pfizer/BioNtech*, por lo que es importante conocer su funcionamiento, efectos adversos y el impacto que puede tener en la pandemia.

**Palabras clave:** SARS-COV-2, vacuna, inmunidad, efectividad, seguridad.

### Introducción

En el mes de diciembre del 2019, en Wuhan, China, se reportó la propagación de un virus causante de una neumonía atípica que traía consigo un síndrome de dificultad respiratoria, el cual se comportaba de una manera distinta, pues una vez establecida la neumonía, el deterioro de la persona se volvió inminente y, en ocasiones, no reversible. El brote se extendió rápidamente por todo el mundo. En marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el nacimiento de una nueva pandemia por COVID-19.

Desde ese momento se inició una carrera entre los diferentes laboratorios farmacéuticos para desarrollar una vacuna que pudiera combatir esta pandemia. Y, aunque la OMS declaró que no esperaban una vacuna para esta nueva enfermedad en los próximos 18 meses, la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) inicio el desarrollo de un fondo de 200 millones de dólares para el desarrollo de las mismas. Actualmente -y gracias a todo el apoyo económico proporcionado por diversos gobiernos- se iniciaron los protocolos de investigación.

En todo el mundo se presentaron diferentes propuestas para la creación de esta vacuna. En el caso de Mé-

xico, el día 26 de junio se presentaron cuatro propuestas; sin embargo, otras potencias mundiales, quienes poseen más recursos económicos y experiencia científica, obtuvieron resultados más satisfactorios y en menor tiempo.

### El desarrollo de vacunas

El proceso para desarrollar una vacuna tiene varias fases.

- Primera parte: se identifican los elementos que tienen la capacidad de generar inmunidad, es decir, reconocer al antígeno más inmunogénico.
- Estudios preclínicos: prueban el prototipo de vacuna para posteriormente inocularla en animales, esperando a que genere una respuesta inmune y descartar algunos riesgos antes de su aplicación humana.

Al término de estas etapas se continua el estudio en humanos.

**Fase I:** se aplica el prototipo de vacuna a un pequeña grupo de voluntarios sanos para observar las reacciones que puede generar en cada individuo; es esperable que se presente fiebre y mialgias, ya que son los efectos adversos más frecuentes y no causan riesgo significativo.

# El contenido de los artículos es responsabilidad de sus autores y no necesariamente refleja la postura de la Facultad de Medicina.

**Fase II:** se aplica el compuesto en cientos de voluntarios, para evaluar la seguridad e inmunidad (eficacia) de la vacuna.

**Fase III:** se aplica la vacuna a miles de voluntarios para conocer su eficacia ante el agente infeccioso y se evalúan los posibles efectos adversos en las personas.

### Vacunas contra el COVID-19

**CanSinoBiologics** (China). En julio de 2020, esta empresa informó que su vacuna se encontraba en Fase III, a la cual llamaron *Ad5-nCoV*, realizada en un vector de Adenovirus, el cual generó una respuesta inmune adecuada contra el coronavirus. Es una vacuna de dosis única intramuscular.

China decidió aplicarla en todo su Ejército Popular de Liberación y los resultados postvacuna se publicaron en *The Lancet*, donde aseguraban que el nivel de seguridad era elevado, así como también la respuesta inmunitaria.<sup>1</sup> Esta vacuna se probó en Emiratos Árabes, Pakistán y Rusia. Para el estudio de fase III se pretende reclutar a 40 mil voluntarios, de los cuales la mitad recibirá la vacuna y la otra mitad un placebo o sustancia inerte que permitirá comparar al grupo de vacunados contra otro sin vacunar. México se ha comprometido a reclutar entre 15 y 16 mil participantes.<sup>2</sup> Si la vacuna muestra seguridad y eficacia para la prevención de la enfermedad se concretará la compra de 35 millones de dosis.

**Instituto Gamaleya** (Rusia). El instituto desarrolló el compuesto a través de vectores recombinante de Adenovirus (rAd5 y rAd26). Según el reporte de la fase I y II, no se generaron respuestas adversas y se detectó una respuesta inmunidad celular y humoral; su eficacia de 92% se probó por medio de medición de anticuerpos en sangre que neutralizan el coronavirus, así como la respuesta de activación a nivel celular de responder a la proteína S del virus.<sup>3</sup>

El 11 de agosto, el presidente ruso Vladimir Putin, anunció el registro de esta vacuna, con el nombre de *Sputnik V*.<sup>4</sup> Los ensayos que inicialmente contaban con 2000 voluntarios se ampliaron a 400 mil. La vacuna se aplicará en dos dosis, con intervalo de tres semanas entre la primera y la segunda, su almacenamiento es por congelación. El *Instituto Gamaleya* unió fuerzas en diciembre con la farmacéutica *AstraZeneca* para obtener un mejor resultado al combinar sus vacunas.

El 8 de diciembre, *Universidad de Oxford* y *AstraZeneca* publicaron el primer ensayo de una vacuna contra el coronavirus. Esta se fundamentó en un adenovirus que infecta a los chimpancés y al administrarla descubrieron protección en esta misma especie. En abril se aplicó la fase combinada I/II, sin detectar efectos adversos grave y generando inmunidad. Todos los voluntarios recibieron dos dosis con un mes de diferencia, pero en algunos casos, por error humano, la primera dosis solo tuvo la mitad de la cantidad total que debió administrarse, encontrando que se generaban mejores niveles de efectividad (90%), en comparación a quienes se aplicó las dosis completas (62%).<sup>5</sup>

En septiembre, *AstraZeneca* detuvo los ensayos para investigar a un voluntario, que desarrolló mielitis transversa. Sin embargo, la *Food and Drug Administration* (FDA) autorizó el reinicio del ensayo el 23 de octubre, ya que no existió evidencia de que estuviera relacionado con la vacuna.<sup>6</sup>

**Moderna** (Estados Unidos). Desarrolló un modelo vacunal compuesto de *RNAm*. El gobierno estadounidense ha comprometido 2.5 billones de dólares para desarrollar la vacuna y la compra de decenas de millones de dosis.<sup>7</sup>

Para el 30 de noviembre se tenían reportes de la eficacia que había generado, de 196 casos de Covid-19 entre los voluntarios del ensayo, 185 correspondieron a personas que recibieron el placebo y los 11 restantes presentaron Covid-19, pero ninguno sufrió la enfermedad grave. Los investigadores estimaron que la vacuna tenía una tasa de eficacia del 94,1% y que la inmunidad generada se conserva al menos 3 meses posteriores a la inmunización.<sup>8</sup>

**Vacuna Pfizer/BioNtech** (Estados Unidos/Alemania)

En enero de 2020, *BioNtech*, una empresa alemana, comenzó el desarrollo de esta vacuna con base en una molécula genética *RNAm*. En marzo decidió unirse con *Pfizer*, de Nueva York, para conducir la fase II y III en 30 mil voluntarios de Estados Unidos, Alemania y otros países latinos como Argentina y Brasil. Para el 8 de noviembre se obtuvieron resultados preliminares de 94 casos, donde reportaron efectividad de 95%, siendo la primera vez que una vacuna COVID-19 obtuviera esa cifra.<sup>9</sup>

## Funcionamiento de las vacunas

Para conocer el funcionamiento de la vacuna contra SARS-CoV-2 se debe saber un poco sobre la estructura de este virus, así como su mecanismo de patogenicidad. El genoma del virus es un ARN de cadena simple, el cual es considerado como el genoma más grande de los virus ARN, codifica cuatro proteínas estructurales que incluyen glicoproteína espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N); y otras 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral como es la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN

Los coronavirus humanos a través de su proteína espiga (objetivo tentativo de vacunas y tratamiento) se unen los receptores humanos, como la enzima convertidora de angiotensina, dipeptidil peptidasa 4, aminopeptidasa N y O-acidoacetil siálico, e ingresan a la célula a través de una vía endosómica liberando nucleocápside y el RNAm; se sintetizan las enzimas que participan en la transcripción y replicación del virus; se producen copias ARN de sentido negativo, por medio de ARN subgenómicos se producen las proteínas estructurales que posteriormente serán ensambladas; y se libera el virión a través de exocitosis al espacio extracelular.

### ¿Cómo funciona la vacuna Pfizer-BioNtech?<sup>10</sup>

De acuerdo con el *Coronavirus Vaccine Tracker*,<sup>10</sup> el proceso puede resumirse en cuatro pasos:

1. **Entrada a la célula.** Después de la inyección, las partículas de la vacuna chocan contra las células y se fusionan con ellas, liberando ARNm. Las moléculas de la célula leen su secuencia y construyen proteínas pico (*spikes*). El ARNm de la vacuna finalmente es destruido por la célula, sin dejar rastro permanente. Algunas de las proteínas de las espigas forman espigas que migran a la superficie de la célula y sobresalen sus puntas. Las células vacunadas también descomponen algunas de las proteínas en fragmentos, que presentan en su superficie. Estos picos que sobresalen y fragmentos de proteínas de picos pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico **intruso**. Cuando una célula vacunada muere, los desechos contendrán muchas proteínas de pico y fragmentos de proteínas, que luego pueden ser absorbidos por un tipo de célula inmunitaria llamada célula

presentadora de antígenos. La célula presenta fragmentos de la proteína espiga en su superficie. Cuando otras células llamadas células T auxiliares detectan estos fragmentos, las células T auxiliares pueden dar la alarma y ayudar a organizar otras células inmunes para combatir la infección.

2. **Fabricación de anticuerpos.** Otras células inmunes, llamadas células B, pueden chocar con los picos de coronavirus en la superficie de las células vacunadas o con fragmentos de proteína de pico que flotan libremente. Algunas de las células B pueden fijarse en las proteínas de pico. Si estas células B son activadas por células T auxiliares, comenzarán a proliferar y a derramar anticuerpos que se dirigen a la proteína de pico
3. **Deteniendo el virus.** Los anticuerpos pueden adherirse a los picos de coronavirus, marcar el virus para su destrucción y prevenir la infección al impedir que los picos se adhieran a otras células.
4. **Eliminar las células infectadas.** Las células presentadoras de antígenos también pueden activar otro tipo de célula inmunitaria llamada célula T asesina para buscar y destruir cualquier célula infectada por coronavirus que muestre los fragmentos de proteína en punta en sus superficies.

### Método de conservación

PfizerBioNTech han especificado que su vacuna debe almacenarse en contenedores a una temperatura entre -70 y -80°C hasta por seis meses, o un máximo de diez días con paquetes de hielo seco. Por esta limitación, sus creadores idearon una bolsa con un dispositivo GPS para su transporte, la cual podría almacenar 5,000 dosis, siempre y cuando permanezcan cerradas.

Se podrá mantener descongelada durante el día, un máximo de dos horas, en temperaturas que oscilen entre los 2 y los 8°C.

### ¿Cómo debe aplicarse la vacuna?

El vial de la vacuna contiene 5 dosis de 0.3 mililitros, debe descongelarse antes de la inyección y diluirse con solución salina. Después de la dilución, el vial debe usarse dentro de las siguientes seis horas para garantizar su estabilidad.

En cada persona se deben aplicar dos dosis de 0.3 ml, con un intervalo de tiempo de 21 días entre la primera y la segunda dosis.

#### *Primeros resultados de la vacunación*

EL 2 de diciembre, el Reino Unido autorizó de emergencia su aplicación, convirtiéndose en el primer país occidental en dar tal aprobación a una vacuna contra el coronavirus.<sup>11</sup>

De acuerdo con el reporte científico sobre esta vacuna, en el ensayo fase III participaron 43,448 personas mayores de 16 años sanos o con enfermedades estables como VIH y hepatitis C; los criterios de exclusión fueron: antecedentes de COVID-19, pacientes con tratamiento inmunosupresor y enfermedades autoinmunes.

La eficacia demostraba que, de 36,523 sin infección por SARS-CoV-2 previa o al momento de las inmunizaciones, se observaron 170 casos de COVID-19, con inicio al menos de 7 días después de la segunda dosis; 8 casos en los receptores de la vacuna y 162 en los receptores de placebo, lo que corresponde a una eficacia de la vacuna del 95.0%. Por otra parte, el reporte señala que la medición de anticuerpos contra el virus fue más alta en las personas inmunizadas que en las que obtuvieron inmunidad de manera activa natural.<sup>9</sup>

#### *Seguridad de la vacuna*

Para el control de efectos adversos locales y sistémicos se realizaron dos tipos de diarios electrónicos. Ambos diarios solicitaban reportar hallazgos importantes, sistémicos y locales, y la toma de analgésicos, durante los 7 días posteriores a la aplicación de la vacuna. Este primer diario, se refería a la reactogenicidad, mientras el segundo registraba los efectos adversos de la vacuna. El uso del diario reportó un registro de 90-93% por cada día después de la primera dosis; y de 75-83%, en los días posteriores de la segunda dosis.

*Efectos adversos locales.* Lo más común fue dolor en el lugar de aplicación, presentada en menos del 1% de los participantes, excepto en mayores de 55 años donde se reportó en menor cantidad (71% informó dolor después de la primera dosis; 66% después de la segunda dosis), en comparación con los participantes

más jóvenes (83% después de la primera dosis; 78% después de la segunda dosis). Otro efecto fue el enrojecimiento en el lugar de la inyección, el cual se resolvía en un par de días.

*Efectos Sistémicos.* Se presentaron más frecuentemente en jóvenes de 16 a 55 años de edad y fueron más comunes en la segunda dosis. Los efectos más frecuentes fueron la fatiga (59%) y el dolor de cabeza (52%). La frecuencia de cualquier evento sistémico grave, después de la primera dosis, fue 0.9% o menor. Se informaron eventos sistémicos graves en menos del 2% de las personas vacunadas después de cualquiera de las dosis.

Solo reportaron fiebre, linfadenopatía axilar derecha, arritmias ventriculares y parestesia de pierna derecha en cuatro participantes y, desafortunadamente, dos personas fallecieron: uno por arterioesclerosis y otro de paro cardio respiratorio. En cuanto a los participantes a quienes se les administró el placebo, se registraron cuatro decesos. Ninguna de las muertes ocurridas se relaciona con la vacuna o la COVID-19.

En resumen: la vacuna de Pfizer-BioNTech es una vacuna segura y eficaz para prevenir la infección por SARS-COV-2, causante de la enfermedad COVID-19. Su principal limitante consiste en los niveles de temperatura que requiere su almacenamiento y transportación.

#### **La vacuna Pfizer-BioNTech en México**

En un hecho histórico, el 23 de diciembre de 2020 llegó a México el primer lote de 3,000 vacunas Pfizer-BioNTech contra el SARS-COV-2, siendo el primer país de Latinoamérica en recibirla. La vacuna será distribuida entre las principales unidades de atención médica a pacientes COVID-19. La primera beneficiada de esta vacuna fue la jefe de enfermeras de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Rubén Leñero.<sup>12</sup>

El 24 de diciembre se realizó la campaña de vacunación en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, donde se aplicaron a 2,975 integrantes de los equipos de primera línea.<sup>13</sup>

En este primer lote aplicado, no se han reportado efectos adversos importantes. Debido a ello, se espera que su distribución y buena efectividad continúe

para que se pueda cumplir con el cronograma de vacunación propuesta por las autoridades sanitarias.

## Referencias

1. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. 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. *The Lancet*. 2020;396(10249):479-88. Disponible en: <https://buff.ly/2CyOjpv>.
2. Baruch Díaz Ramírez J. Inicia México ensayo clínico de fase 3 de la vacuna de CanSino contra la COVID19. Covid19 Comisión UNAM. 2020 17 de noviembre. Disponible en: <https://buff.ly/2MiRdeO>.
3. 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. *The Lancet*. 2020;396(10255):887-97. Disponible en: <https://buff.ly/3qYHQOa>.
4. Redacción. Coronavirus: Putin asegura que Rusia tiene la primera vacuna aprobada contra la covid-19. BBC News. 2020 12 de agosto. Disponible en: <https://buff.ly/3kzbyZr>.
5. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, 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. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111. Disponible en: <https://buff.ly/39TEzw4>.
6. Redacción. Vacuna de AstraZeneca y Oxford contra la covid-19: interrumpen las pruebas por un caso de reacción adversa de un participante. BBC News. 2020 8 de septiembre. Disponible en: <https://buff.ly/3bUMOSL>.
7. Grady D. Early Data Show Moderna's Coronavirus Vaccine Is 94.5% Effective. *The New York Times*. November 16, updated December 11. Disponible en: <https://buff.ly/36Jppqh>.
8. 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. *The New England Journal of Medicine*. 2020;December 30 (Online). Disponible en: <https://buff.ly/39yDXeJ>.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020;383(27):2603-15. Disponible en: <https://buff.ly/346Jq9B>.
10. Corum J, Zimmer C. How the Pfizer-BioNTech Vaccine Works. *The New York Times*. 2021 Updated Jan. 21. Disponible en: <https://buff.ly/3n4nbJ2>.
11. Redacción. Vacuna contra el covid-19: Reino Unido se convierte en el primer país del mundo en aprobar la vacuna de Pfizer/BioNTech. BBC News. 2020 2 de diciembre. Disponible en: <https://buff.ly/36wOrdh>.
12. Redacción. Tenemos que seguir luchando', dice enfermera María Irene, la primera en vacunarse contra COVID. *Animal Político*. 2020 24 de diciembre. Disponible en: <https://buff.ly/3oDgsWe>.
13. Redacción. México inicia la vacunación contra Covid-19 en CDMX, Querétaro y Edomex. *El Economista*. 2020 24 de diciembre. Disponible en: <https://buff.ly/3cqSIIh>.