



Del ARN mensajero a los vectores virales y las proteínas recombinantes: la evolución de las vacunas contra COVID-19

From messenger RNA to viral vectors and recombinant proteins: the evolution of vaccines against COVID-19

Francisco Javier Díaz-Castrillón¹ , Ana Isabel Toro-Montoya² 

Entre finales de 2019 y mediados de 2022, la pandemia de COVID-19 ha causado más de 600 millones de casos confirmados y al menos 6,5 millones de muertes, constituyendo la emergencia de salud pública más importante de las últimas décadas. En paralelo con el transcurso de la pandemia, ha tenido lugar una carrera sin precedentes por la obtención de vacunas eficaces para el control de la rápida dispersión del virus. Cuatro meses después del anuncio de la emergencia del SARS-CoV-2, agente de la pandemia, ya habían 115 “vacunas candidatas”, cinco de ellas en fase de ensayos clínicos [1].

Al mismo tiempo, una gran revolución en la producción de vacunas estaba ocurriendo; nuevas tecnologías de producción de biológicos, más eficaces y más rápidas, llevaron al desarrollo de vacunas útiles en un tiempo increíblemente corto. Antes de la pandemia, el desarrollo de una nueva vacuna típicamente solía tomar entre cinco y diez años, pero en 2020, a menos de un año de haberse declarado la pandemia, ya se habían publicado ensayos clínicos que demostraban la eficacia de varias vacunas producidas mediante tecnologías novedosas [2].

Son numerosas las vacunas contra el SARS-CoV-2 que han sido autorizadas para su uso. A la fecha, más de 12 mil millones de dosis de vacunas han sido administradas en el mundo [3]. Se estima que tres dosis de vacunas pueden evitar hasta en un 94 % el riesgo de uso de ventilación mecánica y muerte [4], así mismo, estudios demuestran que el riesgo de mortalidad por COVID-19 en los no vacunados es 25 veces mayor que en los vacunados [5].

En Estados Unidos, hasta el momento, han sido aprobadas cuatro vacunas. Un año después de iniciada la pandemia por COVID-19, en diciembre 2020, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el uso de la primera vacuna, BNT162b2 de Pfizer-BioNTech [6]; pocos días después se aprobó el uso de una segunda vacuna, la mRNA-1273 de Moderna [6], basadas en tecnología con ARN mensajero (ARNm), el cual se introduce en la célula e induce la producción de la proteína *spike* del virus, generando una respuesta inmune contra el SARS-CoV-2. Ambas

¹ Médico, Especialista en Microbiología y Parasitología Médicas, MSc en Epidemiología Clínica, PhD en Virología. Profesor, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria (SIU), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Bacterióloga y Laboratorista Clínica, MSc en Virología. Directora Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia. E-mail: atoro@edimeco.com.

vacunas demostraron una eficacia inicial del 94 % a 95 %, con una baja tasa de efectos adversos serios [7,8].

Al mismo tiempo que las vacunas de ARNm, fueron desarrolladas dos vacunas basadas en otra tecnología novedosa, utilizando un adenovirus como vector, el gen de la proteína *spike* se introduce en el núcleo celular, para así inducir la producción endógena de dicha proteína, generando una respuesta inmune protectora humoral y celular. El vector adenoviral, además fue modificado para hacerlo no-replicativo, previniendo potenciales efectos adversos por la administración de un virus vivo. Estas fueron las vacunas Ad26.Cov2.S de Janssen/Johnson & Johnson, la cual fue aprobada para uso de emergencia [9], y la vacuna ChAdOx1-S desarrollada por el consorcio Universidad de Oxford-Astra-Zeneca, la cual no está aprobada en Estados Unidos, pero tiene uso masivo en el resto de mundo [10]. No obstante su potencial inmunogénico, similar al de las vacunas de ARNm, estas vacunas mostraron eficacias en el rango de 80 % a 90 % [11].

En julio de 2022, la FDA aprobó una cuarta vacuna, NVX-CoV2373 de Novavax, la cual contiene la proteína recombinante *spike*, más un adyuvante para inducir una mayor y más efectiva respuesta inmune [12].

En Colombia, hasta la fecha, se han aplicado casi 90 millones de dosis de las vacunas de Pfizer, Moderna, Janssen, Astra-Zeneca y Coronavac (de Sinovac), esta última producida por la tradicional tecnología del virus inactivado, y se han adquirido suficientes dosis para inmunizar con el esquema completo a 40,5 millones de personas, con el fin de reducir la mortalidad y la incidencia de casos graves por el virus [13].

No obstante los grandes avances en la tecnología de fabricación de vacunas y los importantes avances sanitarios logrados con la vacunación masiva, la alta tasa de mutación del SARS-CoV-2 y las presiones selectivas derivadas de la inmunidad de rebaño, han llevado a la aparición de las llamadas “variantes de preocupación”, las cuales pueden eludir parcialmente el efecto protector de las vacunas anteriormente mencionadas, generando una disminución en la eficacia de las vacunas de primera generación para COVID-19 [14]. Los esfuerzos continúan para desarrollar una vacuna que pueda evitar la transmisión del virus a pesar de este escape inmunológico. Esto ha generado interés en nuevas estrategias de inmunización, y ha llevado a algunos investigadores a desarrollar vacunas de administración nasal, que puedan inducir inmunidad en la mucosa respiratoria, mejorando la protección alcanzada por las vacunas intramusculares [15].

Otra estrategia para sobreponerse a la evasión inmune del virus, consiste en la actualización de la vacuna mediante la incorporación de los antígenos mutados de las variantes de preocupación, de una manera similar a la actualización continua de la vacuna para influenza. En junio de 2022, la FDA recomendó la inclusión de un ARNm de la proteína *spike* de la variante ómicron en las vacunas utilizadas para los refuerzos [16]. Más tarde, en agosto de 2022, aprobó las vacunas bivalentes de Pfizer y Moderna para refuerzos, con ARNm de la cepa original del SARS-CoV-2 y de la variante ómicron [17].

En comparación con el elevado número de dosis de vacunas aplicadas, los episodios de efectos adversos han sido relativamente pocos. Durante los ensayos clínicos que probaban la eficacia y seguridad de las vacunas, se reportaron efectos como dolor en el sitio de la inyección, adenopatías, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, náuseas y vómito, entre los más comunes. Pero también hubo raros reportes de otros efectos más severos. En abril de 2021, luego de más de 6,8 millones de dosis administradas en Estados Unidos, la FDA suspendió temporalmente el uso de la vacuna de Janssen, debido a la aparición de coagulopatías acompañadas de trombocitopenia. Posteriormente se reinició su uso, pero con la salvedad de estar contraindicada en los individuos con historia de trombosis o trombocitopenia. Lo mismo rige para cualquier otra vacuna con vector adenoviral [18,19]. En junio de 2021, la FDA anunció un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis, particularmente luego de la segunda dosis de las vacunas de Pfizer y Moderna [20]. Dos meses después, en agosto de 2021, la FDA reportó casos de síndrome de Guillain-Barré asociados a la vacuna de Janssen [21].

En esta edición de Medicina & Laboratorio, se publican dos artículos que hacen referencia a los efectos adversos inducidos por las vacunas contra el SARS-CoV-2. El primero de ellos, "Tiroiditis subaguda y tirotoxicosis posterior a vacuna contra SARS-CoV-2: reporte de 2 casos" por Rueda-Galvis y colaboradores, y el segundo, "Linfadenopatía reactiva por vacuna Pfizer-BioNTech para COVID-19: reporte de un caso" por Correa-Flórez y colaboradores. Estos trabajos amplían el conocimiento del espectro de efectos adversos atribuibles a las vacunas, información valiosa para los médicos e instituciones encargadas de la salud pública involucradas en los esfuerzos de inmunización y control de la pandemia.

Referencias

1. **Thanh-Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al.** The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:305-306. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>.
2. **Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, et al.** COVID-19: Coronavirus vaccine development updates. *Front Immunol* 2020;11:602256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602256>.
3. **World Health Organization (WHO).** WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data. Ginebra, Suiza: WHO; 2022. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://covid19.who.int/>.
4. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** COVID Data Tracker. COVID-19 vaccine effectiveness monthly update. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccine-effectiveness>.
5. **Bouland AJ, March JA.** Invited Editorial: Characteristics and outcomes of adverse events following COVID-19 vaccination. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2021;2:e12566. <https://doi.org/10.1002/emp2.12566>.
6. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** FDA takes key action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for first COVID-19 vaccine. Maryland, Estados Unidos: 2020. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>.
7. **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;383:2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
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. *N Engl J Med* 2021;384:403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.

9. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** FDA issues emergency use authorization for third COVID-19 vaccine. Maryland, Estados Unidos: FDA; 2021. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-third-covid-19-vaccine>.
10. **The New York Times.** Tracking coronavirus vaccinations around the world. New York, Estados Unidos: The New York Times; 2022. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html>.
11. **Vanaparthi R, Mohan G, Vasireddy D, Atluri P.** Review of COVID-19 viral vector-based vaccines and COVID-19 variants. *Infez Med* 2021;29:328-338. <https://doi.org/10.53854/liim-2903-3>.
12. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes emergency use of Novavax COVID-19 vaccine, adjuvanted. Maryland, Estados Unidos: FDA; 2022. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-emergency-use-novavax-covid-19-vaccine-adjuvanted>.
13. **Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud).** Vacunación contra COVID-19. Bogotá, Colombia: Minsalud; 2022. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19.aspx>.
14. **Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al.** SARS-CoV-2 variants, vaccines, and host immunity. *Front Immunol* 2021;12:809244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.809244>.
15. **Tang J, Zeng C, Cox TM, Li C, Son YM, Cheon IS, et al.** Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 following mRNA vaccination. *Sci Immunol* 2022:eadd4853. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.add4853>.
16. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Coronavirus (COVID-19) update: FDA recommends inclusion of Omicron BA.4/5 component for COVID-19 vaccine booster doses. Maryland, Estados Unidos: FDA; 2022. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-recommends-inclusion-omicron-ba45-component-covid-19-vaccine-booster>.
17. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech bivalent COVID-19 vaccines for use as a booster dose. Maryland, Estados Unidos: FDA; 2022. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>.
18. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Joint CDC and FDA statement on Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. Maryland, Estados Unidos: FDA; 2021. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>.
19. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Coronavirus (COVID-19) update: December 14, 2021. Maryland, Estados Unidos: FDA; 2021. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-december-14-2021>.
20. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Coronavirus (COVID-19) update: June 25, 2021. Maryland, Estados Unidos: FDA; 2021. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-june-25-2021>.
21. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Coronavirus (COVID-19) update: August 3, 2021. Maryland, Estados Unidos: FDA; 2021. Acceso 7 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-august-3-2021>.