

<https://orcid.org/0000-0003-0790-9703>

<https://orcid.org/0000-0002-6023-9043>

VACUNAS CONTRA COVID-19: IMPLICACIONES ACTUALES

COVID-19 VACCINES: CURRENT IMPLICATIONS

Diana Estefanía Gabriel-Sánchez* y Alan Ruiz-Santiago*

* Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Biológicas
Licenciatura en Biotecnología

Blvd. Valsequillo y Av. San Claudio, Edificio BIO 1, Ciudad Universitaria, C. P. 72592, Colonia Jardines
de San Manuel, Puebla, Puebla, México

Correos electrónicos: dianae.gabrielsanchez@viep.com.mx; alan.ruizsantiago@viep.com.mx

Resumen

A finales del año 2019, se presenció la aparición del SARS-CoV-2, mejor conocido como coronavirus, el cual ha conducido a la humanidad a una pandemia que ha detenido una gran cantidad de actividades importantes a nivel mundial. Debido a las impactantes consecuencias de esta pandemia, diversos grupos científicos alrededor del mundo se han dado a la tarea de diseñar una vacuna que sea efectiva contra el SARS-CoV-2. Mientras tanto, los resultados en busca de posibles tratamientos han sido completamente ineficaces, por lo cual la vacunación para la población entera representa una opción más viable. Puesto que ésta es una tarea complicada y extensa, esta investigación describirá el panorama general que se está viviendo en torno al diseño de vacunas contra la COVID-19 y abordará las posibles complicaciones que se pueden presentar durante el desarrollo y la administración de éstas.

Palabras clave: Vacuna, COVID-19, Coronavirus, Pandemia, SARS-CoV-2

Abstract

In late 2019, the emergence of SARS-CoV-2, better known as coronavirus, was witnessed by humankind leading to a pandemic that has stopped a large number of important activities worldwide. Due to the alarming consequences of this pandemic, several scientific groups around the world have been assigned the task of designing an effective vaccine against SARS-CoV-2. Meanwhile, the results in the search for possible treatments have been utterly ineffective, so vaccination for the entire population represents a more practical option. Since this is a complicated and considerable task, this paper will describe the general picture experienced around the design of COVID-19 vaccines and will address the possible difficulties that may occur during their development and administration.

Keywords: Vaccine, COVID-19, Coronavirus, Pandemic, SARS-CoV-2

1. Introducción

Aunque la aparición del SARS-CoV-2 en realidad ocurrió en 2019, el año 2020 ha sido llamado el “año del virus”, en una etapa cuando la economía mundial parecía tomar un buen camino y todo el mundo vivía con preocupaciones que actualmente se tomarían como aquéllas de segundo plano. Sin embargo, a medida que esta pandemia se fue extendiendo por todo el mundo, se volvió el centro de la vida cotidiana y pronto se echaría de menos aquella “normalidad” que se daba por sentada con cierto desdén.

El coronavirus por síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2), llamado así por la OMS, es un virus procedente de otra especie animal, que se transmite de persona a persona por vía respiratoria a través de gotitas procedentes de la nariz o la boca. En enero de 2020, la OMS declaró el nuevo brote una emergencia de salud pública y el 11 de marzo lo declaraba pandemia mundial por los alarmantes niveles de propagación y gravedad y también por la preocupante pasividad de los diferentes gobiernos ante este problema. El impacto sanitario, social y económico causado por el nuevo coronavirus ha sido brutal, donde el mundo parece vivir como si estuviera en una nueva guerra mundial y donde los ejércitos, las balas o las ojivas nucleares no sirven contra este enemigo microscópico. Por consiguiente, la ciencia y la tecnología han cobrado mayor relevancia

en busca de proteger a toda la humanidad contra la actual crisis sanitaria. En este artículo, se hará una breve revisión de los métodos empleados para las pruebas, el avance y el desarrollo de una vacuna eficaz contra el coronavirus, la cual se ha convertido en una carrera por el resultado en beneficio de la humanidad entera (Miguel, 2020).

La manera más sencilla de lidiar con el coronavirus ha sido seguir con las indicaciones sugeridas por las autoridades sanitarias, como el uso de cubrebocas y gel antibacteriano y el lavado frecuente de las manos con agua y jabón, ya que las moléculas de jabón destruyen a los patógenos de manera efectiva (Figura 1). En ausencia de una vacuna, la única forma de combatir este virus es utilizar fármacos que hayan sido probados en contra de otras enfermedades, como malaria, enfermedad del Ébola, artritis reumatoide, entre otras, aunque hasta ahora con poco éxito (Castillo, 2020). A pesar de que se empezaron a desarrollar tratamientos contra esta enfermedad desde su brote, la realidad es que ninguno ha demostrado ser eficaz contra todos los grupos probados, así que todavía queda un largo camino para su desarrollo y evaluación. Por lo tanto, vacunar a la población entera es la opción más viable para controlar esta pandemia. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna eficaz no es tarea fácil, sino un gran desafío porque su diseño, producción, distribución y administración a la población más vulnerable deben ocurrir en un período corto de tiempo.

Aunque el desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 es una carrera contra el tiempo, actualmente ya hay 100 candidatos de vacunas en proceso (y el número sigue en aumento).



Figura 1. Esquematación de ¿Por Qué Usar Jabón? y Fundamentos. Cortesía de Fundación Huésped. <https://www.huesped.org.ar/informacion/>.

2. Antecedentes

En 2002, la aparición del SARS en Guangdong, China, afectó a más de 26 países a nivel mundial con 8,000 casos y casi 800 muertes. Los síntomas registrados fueron de tipo gripal con fiebre, escalofrío y tos seca, que en un lapso de 5 a 7 días progresó a una ceguera respiratoria grave, y en algunos casos, a la muerte. Se cree que el coronavirus se transmitió de murciélagos a civetas y, finalmente, a humanos. Diez años después, surgió un nuevo tipo de coronavirus, el MERS-CoV, en Arabia Saudita, causando el brote de MERS (del inglés *Middle East Respiratory Syndrome*). Se descubrió que el MERS-CoV estaba alojado en murciélagos y camellos y luego se transmitió a humanos. La mayoría de los casos de MERS requirieron hospitalización debido a una enfermedad respiratoria grave con síntomas típicos de fiebre, disnea y tos. En 2019, ocho años después del MERS, surgió un nuevo tipo de coronavirus, el SARS-CoV-2. El virus hizo su primera aparición en diciembre de 2019 en un mercado de alimentos exóticos (“mercado húmedo”, por el tipo de alimentos que almacena y comercia) en Wuhan, China. El virus se propagó a nivel mundial y, en sólo tres meses, el número de casos de COVID-19 superó el millón, con más de 50,000 muertes (Al-kassmy *et al.*, 2020).

A lo largo de la historia han existido distintas pandemias y epidemias contra las cuáles la humanidad ha lidiado (Figura 2). Muchas de estas enfermedades continúan entre la humanidad que ha aprendido a vivir con ellas, como VIH-SIDA, gripe aviar, etc., pero otras han sido erradicadas y una de las razones de esto es la vacunación.

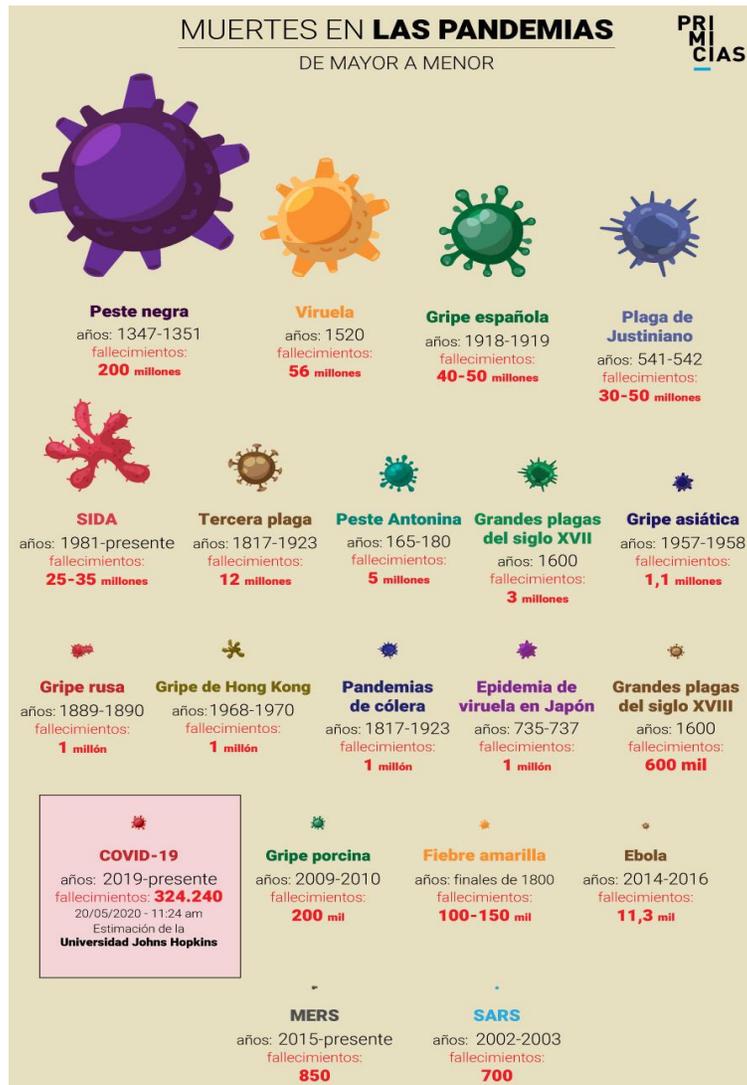


Figura 2. Infografía: Pandemias a lo largo de la historia, muertes y lapso de tiempo; la COVID-19 sigue presente y se muestra una estimación hasta el 5 de mayo de 2020 por la Universidad Johns Hopkins. Fuente: *Visualcapitalist* (Lepan, 2020).

3. Desarrollo de Vacunas

A menudo las vacunas son motivo de terror para muchas personas por la aversión a las agujas, pero hoy en día es evidente que han ayudado a la humanidad a seguir existiendo

en la Tierra, e incluso han ayudado a disminuir el índice de mortalidad, al brindar protección en contra de enfermedades y plagas que atacan a la humanidad y al mantener una fuente de consumo animal sana y salva. En 2020, se dio un gran paso en el desarrollo de las vacunas debido a que ha sido el más rápido de la historia al acelerar el proceso en busca de una cura efectiva en contra de la COVID-19. Sin embargo, antes de llegar a este punto en el desarrollo de las vacunas, hubo un inicio no tan acelerado.

Los datos más antiguos que se conocen sobre la historia de la vacunación datan del siglo VII, cuando budistas indios ingerían veneno de serpiente para volverse inmunes a sus efectos en caso de ser atacados por alguna de ellas. Ya a mediados del siglo XVIII, el médico inglés Francis Home realizó algunos intentos de inmunización contra el sarampión, pero sin lugar a duda, el también inglés Edward Jenner fue quien marcó una nueva etapa en la historia de la inmunización, conociéndose mundialmente como el padre de la vacunación (Berdasquera Corcho *et al.*, 2020).

La vacunación no sólo ha representado un hito científico que abrió el camino hacia otros muchos, sino también supuso el inicio de actuaciones relevantes de salud pública a gran escala. La viruela es el mayor ejemplo de erradicación de una enfermedad a partir de planes coordinados de vacunación masiva (Iñaki, 2013).

3.1. ¿Qué Es una Vacuna?

Con frecuencia se desarrolla inmunidad de por vida una vez que se ha padecido cierta enfermedad. Sin embargo, algunas enfermedades pueden provocar complicaciones graves y, en ocasiones, la muerte.

En general, una vacuna es un tipo de medicamento que entrena al sistema inmunológico del cuerpo para que pueda combatir una enfermedad con la que no ha estado en contacto con anterioridad, es decir, “el objetivo de la vacunación es obtener esta inmunidad sin ninguno de los riesgos de padecer la enfermedad” (Norwegian Institute of Public Health, 2018).

Las vacunas están diseñadas para prevenir enfermedades en lugar de tratarlas una vez que se ha contraído alguna de ellas (Oxford Vaccine Group, 2019). La aplicación más

común de las vacunas es por medio de inyección, que muchas veces contienen al patógeno debilitado o muerto; sin embargo, ni la aplicación ni el desarrollo de las vacunas es siempre el mismo.

3.2. ¿Cómo Funcionan las Vacunas?

A lo largo de 2020, la mayoría de las personas ansiaron la vacuna contra el coronavirus para poder regresar a las actividades normales, desde las más básicas y las necesarias hasta las recreativas, como poder salir sin temor ni culpas. No obstante, estas personas no toman en cuenta que se trata de una vacuna que involucra varios pasos de investigación, así que ha resultado sorprendente que los investigadores hayan hecho un avance tan veloz. A decir verdad, este apresurado desarrollo puede causar desconfianza en algunas personas, más aún en personas que no comprenden ni tienen confianza en las vacunas existentes con años de investigación y ya aprobadas por las dependencias correspondientes. Sin embargo, el punto social es un tema diferente de lo que se pretende comprender a grandes rasgos en este trabajo, lo cual es describir cómo funciona una vacuna en general y cómo funcionará la vacuna tan esperada contra la COVID-19 de manera específica y, posteriormente, cómo funcionarán las vacunas contra otras enfermedades.

Según el *Oxford Vaccine Group*, para entender cómo funcionan las vacunas se debe entender el funcionamiento del sistema inmunológico, ya que aquéllas aprovechan la actividad natural de éste. Cuando microorganismos externos invaden el sistema inmune, se desencadena una respuesta en un intento de eliminarlos del cuerpo; la manera de detectar esta respuesta es a través de síntomas como estornudos, inflamación, fiebre, etc. Ciertas células especializadas, llamadas células B y células T, son reclutadas para luchar contra estos microorganismos y grabar información acerca de ellos para que el organismo recuerde cómo son los invasores, así que si el mismo patógeno invade el cuerpo nuevamente, habrá una respuesta mejorada del sistema inmune.

Cuando las personas se vacunan, se activa la “memoria” del sistema inmunológico. Durante la vacunación, un microbio debilitado, un fragmento o algo parecido se agrega al cuerpo. Entonces, el sistema inmunológico se activa sin que se manifieste enfermedad alguna. Ciertas enfermedades infecciosas peligrosas se pueden prevenir de forma

sencilla y eficaz por medio de la vacunación. Para algunas enfermedades, la vacunación proporciona protección de por vida, mientras que para otras el efecto disminuye después de unos años y se requieren de dosis de refuerzo (Norwegian Institute of Public Health, 2018).



Figura 3. Esquemización de ¿Cómo Funcionan las Vacunas? Desde la aplicación y algunas moléculas involucradas en el proceso. Cortesía: Fundación Huésped. <https://www.huesped.org.ar/informacion/>.

Por medio de las vacunas se puede preparar al sistema inmune, incluso antes de que se manifieste una enfermedad, ya que contienen información relativa a ésta, lo cual significa

que las vacunas utilizan los principios que el cuerpo humano usa para defenderse y que hacen que cada una de ellas funcione de forma única.

3.3. Clasificación de las Vacunas

Las vacunas que actualmente se están desarrollando contienen desde composiciones tradicionales hasta composiciones de nueva generación. Las vacunas tradicionales son aquellas que utilizan patógenos atenuados o muertos para adquirir inmunidad de manera directa (Figura 4). La principal desventaja es que las vacunas atenuadas tienen la posibilidad de infectar a personas con un sistema inmune comprometido. Las vacunas inactivadas son más seguras que las vacunas atenuadas, pero ofrecen una menor inmunogenicidad, razón por la cual se necesitarán mayores dosis para establecer la memoria inmune. Por otro lado, en el ámbito de la producción, existe el riesgo de que ocurra un brote durante el proceso.

TIPOS DE VACUNAS PRINCIPALES CON MICROORGANISMOS		
TIPO DE VACUNA	CARACTERISTICAS	PROTEGEN CONTRA:
Vivas atenuadas	Hechas del patógeno en sí, pero en una versión más débil y tolerable.	Sarampión, rotavirus, viruela
Vivas inactivadas	Utilizan la versión muerta del germen que causa una enfermedad	Hepatitis A, Gripe, Polio
Subunidades, recombinantes y combinadas	Utilizan parte de germen, como su proteína, azúcar o cápsula	Hepatitis B, HPV, Tos ferina
Con Toxoides	Utilizan una toxina (producto nocivo) fabricada a partir del germen que causa una enfermedad	Difteria, Tétanos

Figura 4. Clasificación de vacunas principales con microorganismos. Elaboración propia. Fuentes de información: (1) Kelwalin, 2015, (2) HHS.

Las vacunas de nueva generación incluyen vacunas de proteínas recombinantes o basadas en vectores y utilizan un antígeno específico proveniente del patógeno, por lo cual son más seguras. Para desarrollar una vacuna de nueva generación, es necesario que se entienda el comportamiento del patógeno, lo que implica una gran cantidad de

tiempo. Afortunadamente, el virus SARS-CoV-2 es homólogo, es decir, es semejante genéticamente al SARS-CoV y al MERS-CoV, virus que se han estudiado durante años.

3.3.1. Vacunas de Proteínas Recombinantes

Las vacunas de proteínas recombinantes utilizan un fragmento de una proteína, el cual puede provocar una respuesta inmune (antígeno). El problema principal con este tipo de vacunas es que generalmente sólo activan respuestas inmunes específicas, así que se requiere de un adyuvante en la formulación para asegurar la inmunidad.

3.3.2. Vacunas Virales Basadas en Vectores

En las vacunas virales basadas en vectores, el antígeno se multiplica mediante un vector viral que no tiene posibilidad de reproducirse. El vector viral imita el estado de enfermedad de la infección viral y, por lo tanto, puede producir respuestas inmunitarias celulares más fuertes en comparación con la vacuna de proteína recombinante.

3.3.3. Vacunas Bacterianas Basadas en Vectores

Este tipo de vacunas utilizan bacterias para entregar antígenos recombinantes y provocar una reacción inmune.

3.3.4. Vacunas Basadas en Plásmidos de ADN

La vacuna de ADN elimina la necesidad de utilizar virus vivos, por lo que tiene un mejor perfil de seguridad. El proceso de fabricación del ADN plasmídico es relativamente sencillo y las moléculas de ADN de doble hebra son más estables que los virus, las proteínas y el ARNm, y se pueden liofilizar para su almacenamiento a largo plazo. El principal factor restrictivo de la vacuna de ADN plasmídico es la baja eficacia de transfección, la cual requiere de modalidades de transfección. Por ejemplo, el candidato a vacuna COVID-19 de INOVIO *Pharmaceuticals*, INO-4800, utiliza un dispositivo de electroporación portátil, CELLECTRA (Wang, 2020).

3.3.5. Vacunas Basadas en ARN Mensajero

La vacuna de ARNm es la última generación de vacunas en la que todos los componentes se pueden producir mediante síntesis química. Puesto que la expresión del antígeno a partir del ARNm es un proceso transitorio, el riesgo de integración del ADN del huésped es insignificante. La eliminación del uso de materiales vivos es una ventaja desde el punto de vista del control de calidad y permite un cambio rápido de producto en las instalaciones de fabricación. Esto se debe a que diferentes proteínas difieren sólo en la secuencia de las moléculas de ARN, que pueden modificarse fácilmente en el proceso de síntesis en fase sólida. Al ser totalmente sintética, también elimina el riesgo de transmisión de enfermedades desde la planta de fabricación, especialmente para patógenos de alto riesgo como la enfermedad del Ébola (Wang, 2020).

3.3.6. ¿Qué Fragmentos Se Utilizan como Antígenos de las Vacunas?

La selección del antígeno diana de la vacuna está definida por la información en la estructura y la patobiología del SARS-CoV-2. Los coronavirus, incluyendo el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2, contienen una hebra de ARN y están conformados por cuatro proteínas principales; proteína espiga (*spike protein* o *S protein*), proteína de envoltura (*envelope protein* o *E protein*), proteína de membrana (*membrane protein* o *M protein*) y proteína nucleocápside (*nucleocapsid protein* o *N protein*). La proteína espiga es la más utilizada en la activación de la respuesta inmune de las vacunas.

El SARS-CoV-2 ingresa a la célula mediante los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2, acrónimo inglés de *angiotensin-converting enzyme 2*), como lo hacen el MERS-CoV y el SARS-CoV, proceso que requiere de la proteína S para completarse. La proteína S contiene dos subunidades, S1 y S2; la subunidad S1 contiene un fragmento importante denominado dominio receptor-obligatorio (RBD, acrónimo inglés de *receptor-binding domain*), el cual hace posible la unión con la ACE2. Reportes de estudios anteriores indican que las vacunas que contienen la proteína S del SARS-CoV provoca una respuesta inmune alta. De igual manera, el gen S se considera como antígeno clave para las vacunas contra SARS-CoV-2. Aunque se ha demostrado que la proteína S, especialmente el RBD, es capaz de inducir anticuerpos, anteriormente, en el desarrollo de las vacunas contra SARS-CoV, se observó daño hepático en el animal

modelo cuando se utilizó la proteína S completa como antígeno de la vacuna. Por consiguiente, el uso de un fragmento de la proteína S, como el RBD, es una opción más segura y prometedora para el antígeno de las vacunas contra el SARS-CoV-2.

Además de la proteína S, existen otras proteínas que pueden funcionar como antígenos, tales como la proteína N y la proteína M, ya que estudios anteriores han reportado que inducen cierta respuesta inmune.

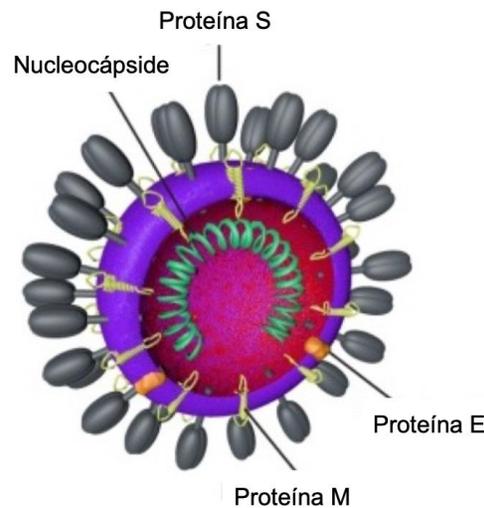


Figura 5. Esquema de las proteínas conformacionales del coronavirus (Office of the Prime Minister's Chief Science Advisor, 2020).

4. Fases de Desarrollo de una Vacuna

Antes de abordar las vacunas desarrolladas actualmente, se debe considerar que el desarrollo, las pruebas y la producción de vacunas lleva cierto tiempo y que hay distintas fases y etapas a superar. En la Figura 6, se observa el proceso de manera sencilla.

¿Cuáles son las etapas en el desarrollo de una vacuna?

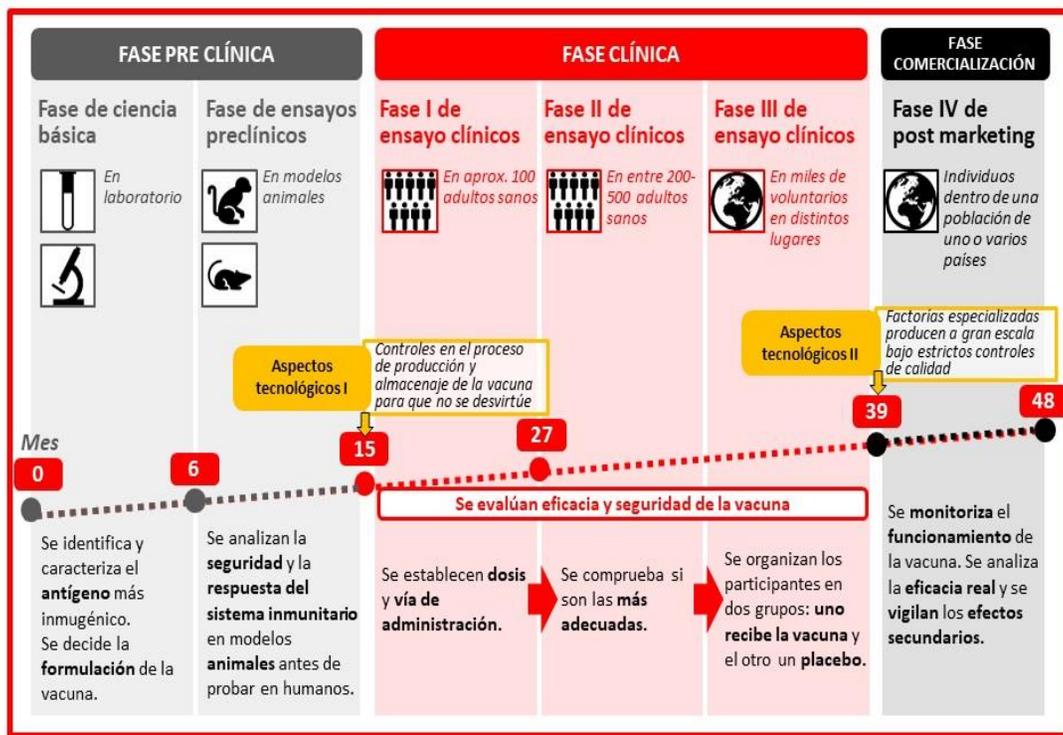


Figura 6. Infografía que ilustra las fases de desarrollo de una vacuna y los tiempos que suelen utilizarse para cada una de ellas. Desarrollada por Débora Álvarez del Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

5. Carrera de la Vacuna contra COVID-19

Desde la aparición del coronavirus a mediados de diciembre de 2019 hasta este momento (noviembre de 2020), se han buscado formas de combatir esta enfermedad debido a la gran propagación que ha tenido y que ha llegado a afectar a casi toda la humanidad de diferentes maneras. Para esto, la comunidad científica internacional se ha unido a las investigaciones ya sea a través de diversos e innovadores tratamientos o a través de una vacuna eficaz.

Según la OMS, si se desarrollan vacunas seguras y efectivas contra la COVID-19, la población mundial en general debería poder beneficiarse a través del acceso a ellas de la manera más rápida posible, comenzando por las personas con mayor riesgo de contraerla.

El desarrollo se inició cuando la secuencia genética del virus estuvo disponible a principios de enero de 2020 y se ha movido a una velocidad sin precedentes. Un ensayo de Fase I comenzó en marzo de 2020 y, actualmente, hay más de 180 vacunas en diversas etapas de desarrollo. Los datos de los ensayos de Fases I y II ya están disponibles para varios candidatos a vacunas y muchos de ellos han pasado a ensayos de Fase III (Krammer, 2020).

Según Krammer (2020), la aceleración en el avance de la vacuna se debe a los conocimientos adquiridos en el desarrollo inicial de las vacunas contra el SARS-CoV y el MERS-CoV, por lo cual se omitió la fase de descubrimiento y, de inmediato, se adoptaron los procesos existentes y se iniciaron los ensayos de Fases I y II. Los ensayos de Fase III se iniciaron después del análisis intermedio de los resultados de las Fases I y II, con varias etapas de ensayos clínicos en paralelo.

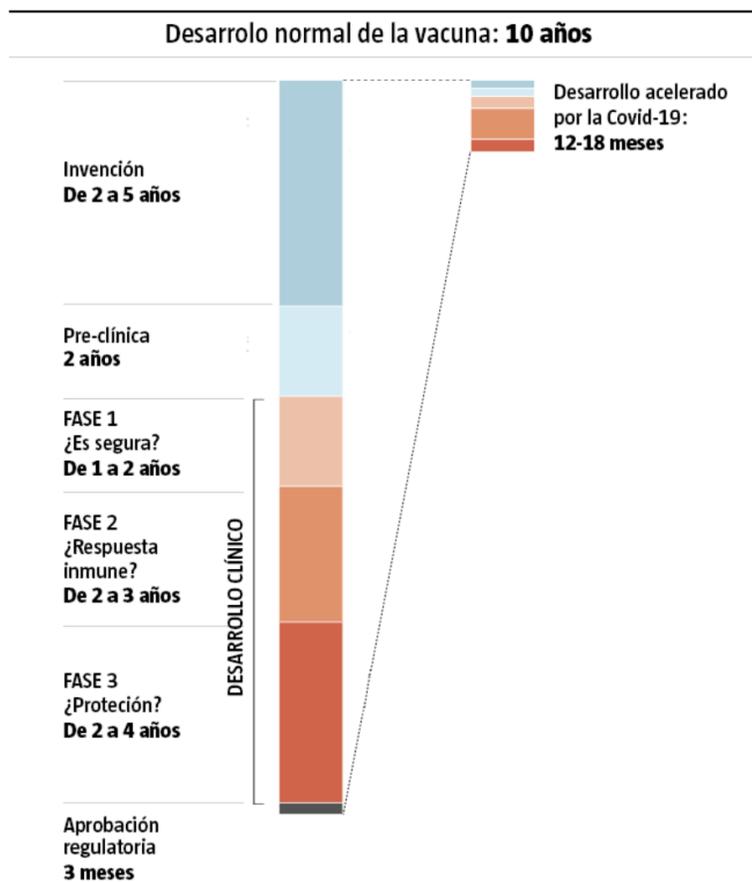


Figura 7. Comparación del desarrollo de vacunas tradicionales con la vacuna contra el SARS-CoV-2, observando su aceleración en el proceso de investigación. Fuente: OMS.

La OMS ha publicado un documento que incluye la mayoría de las vacunas en desarrollo y está disponible en <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-vacunas-candidatas>.

5.1. Investigación y Desarrollo de la Vacuna por Laboratorios y Empresas

Las noticias alentadoras sobre los avances de las vacunas han puesto a todo el mundo en alerta, no sólo por saber cuál laboratorio o empresa será el primero en producirla, sino también por saber cuál será el mejor en cuanto a producción. Otro factor de preocupación es el método de transportación de la vacuna.

5.1.1. Pfizer / BioNTech

A finales de abril, Pfizer se asoció con BioNTech para producir vacunas contra la COVID-19 basadas en ARNm y, tres meses después, las empresas lanzaron un estudio clínico global de Fases II y III para evaluar a su candidata más prometedora: BNT162b2.

Estas empresas ofrecieron la primera vacuna eficaz contra el coronavirus con la expectativa de evitar que más del 90% de las personas contrajeran COVID-19 (Gallagher, 2020). Esto representó una gran noticia para el mundo, ya que se trataba de un alivio a la incertidumbre de los tiempos actuales. La vacuna demostró que puede proteger a más del 90% de las personas que desarrollan síntomas de COVID-19, pero una de las grandes desventajas de la vacuna es la transportación, debido a que necesita permanecer a una temperatura de aproximadamente -70 °C.

5.1.2. Moderna Inc.

El 24 de febrero de 2020, Moderna Inc. envió el primer lote clínico de ARNm-1273 a los NIH (acrónimo inglés de National Institutes of Health) para su uso en un estudio clínico de Fase I (Moderna Inc., 2020).

El 16 de noviembre, la empresa anunció que su candidata a vacuna de ARNm contra la COVID-19, ARNm-1273, demostró tener 95% de efectividad en un ensayo clínico de Fase III a principios de ese mes (Moderna Inc., 2020). Esta vacuna tiene un alto

porcentaje de efectividad, pero aún necesita de una temperatura fría para ser transportada, aunque no tan fría como la de Pfizer/BioNTech.

5.1.3. Oxford / AstraZeneca

La vacuna actualmente llamada ChAdOx1 nCoV-19, conocida popularmente como la vacuna Oxford, está siendo desarrollada por la universidad británica del mismo nombre en colaboración con la compañía farmacéutica AstraZeneca (Saplakoglu, 2020). Los ensayos de la vacuna Oxford han demostrado tener una fuerte respuesta inmunitaria en personas mayores. Esta vacuna tiene la ventaja de ser la más fácil de transportar, ya que no es necesario que esté a temperaturas tan bajas, pero aún está en etapa de ensayos.

Compañía	Tipo	Dosis	Efectividad	Almacenamiento
 Universidad de Oxford-AstraZeneca	Vector viral (virus genéticamente modificado)	 x2	62-90%	 Temperatura normal de un refrigerador
 Moderna	ARN (fragmento de código genético del virus)	 x2	95%	 -20°C hasta seis meses
 Pfizer -BioNTech	ARN	 x2	95%	 -70°C
 Instituto Gamaleya (Sputnik V)	Vector viral	 x2	92%	 Temperatura normal de un refrigerador

Figura 8. Comparación entre vacunas contra COVID-19 al 16 de noviembre de 2020 (*Estudios preliminares en Fase III, ** Resultados en Fase II). Cortesía: WHO.

5.2. Nacionalidad de las Vacunas

Los gobiernos alrededor del mundo han invertido tanto en la investigación como en el aseguramiento de las dosis de las vacunas una vez que sean aprobadas.

En los Estados Unidos, el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS, acrónimo inglés de *Health and Human Services*) respondió al llamado del Presidente Donald Trump para desarrollar 300 millones de dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 para enero de 2021 bajo la *Operation Warp Speed* (HHS, 2020). Asimismo, el gobierno del Reino Unido ha firmado acuerdos por sumas no reveladas para seis posibles vacunas contra el coronavirus que podrían tener éxito o no (Bailey, 2020). Mientras tanto, el Financiero indica que en México la alianza entre la Fundación Slim y la compañía farmacéutica AstraZeneca adelanta hasta un año la llegada de la vacuna contra la COVID-19 para este país y toda Latinoamérica.

Al realizar inversiones de riesgo que paguen eficazmente a las empresas para instalar o reutilizar la capacidad de fabricación, mientras los ensayos de las vacunas aún están en proceso (antes de que se demuestre que son seguras y eficaces), los gobiernos podrían acelerar el acceso a una vacuna, lo cual beneficiaría a todos desde el punto de vista de la salud y la economía, ya que poco a poco se podrían retomar las actividades normales.

Dónde se producirán las vacunas

La mayoría de las vacunas se producirán en Estados Unidos y en Europa.

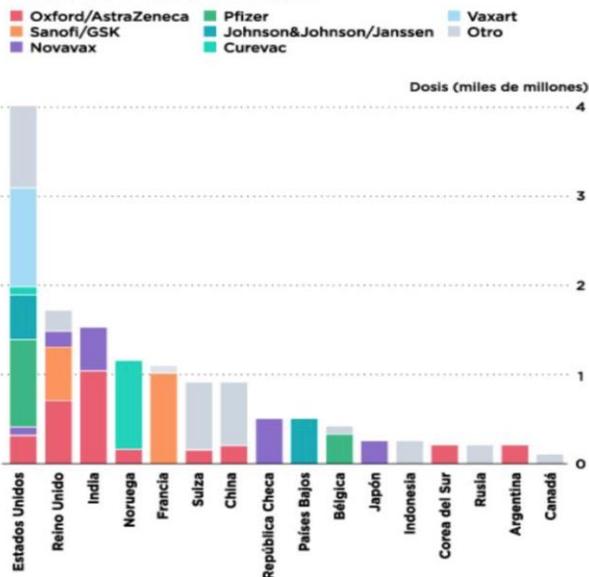


Figura 9. Producción de vacunas. Fuente: “The unequal scramble for coronavirus vaccines—by the numbers,” Nature (2020).

6. Producción y Acceso a las Vacunas

La OMS está trabajando con el grupo de respuesta a la pandemia CEPI (acrónimo inglés de *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) y la Alianza para la Vacunación de los sectores público y privado, conocida como GAVI (acrónimo inglés de *The Global Alliance for Vaccines and Immunizations*), para tratar de nivelar el campo de juego. Al menos 94 naciones y economías ricas, hasta ahora, se han suscrito al plan global de vacunas conocido como COVAX (acrónimo inglés de *COVID-19 Vaccines Global Access*), que tiene como objetivo recaudar \$2 mil millones de dólares (£1.52 mil millones de libras) para finales de 2020 para ayudar a comprar y distribuir un medicamento de manera justa en todo el mundo. Al unir recursos en el COVAX, los participantes esperan garantizar que 92 países de bajos ingresos en África, Asia y América Latina también obtengan “acceso rápido, justo y equitativo” a las vacunas COVID-19. El plan GAVI considera que los países adheridos al COVAX, tanto de ingresos altos como bajos, reciban dosis suficientes para el 3% de su población, lo que sería suficiente para cubrir a los trabajadores de la salud y la atención social.

De igual manera, la OMS propone una hoja de ruta para priorizar grupos de población para vacunas contra la COVID-19. Esta hoja se puede encontrar en la página oficial de

la OMS, donde se sugieren estrategias de salud pública y grupos prioritarios objetivo para diferentes niveles de disponibilidad de vacunas y entornos epidemiológicos. Entre los ejemplos de grupos objetivo prioritarios se incluyen los trabajadores sanitarios y de atención de primera línea con alto riesgo de infección, los adultos mayores y las personas con alto riesgo de muerte debido a afecciones subyacentes como enfermedades cardíacas y diabetes.

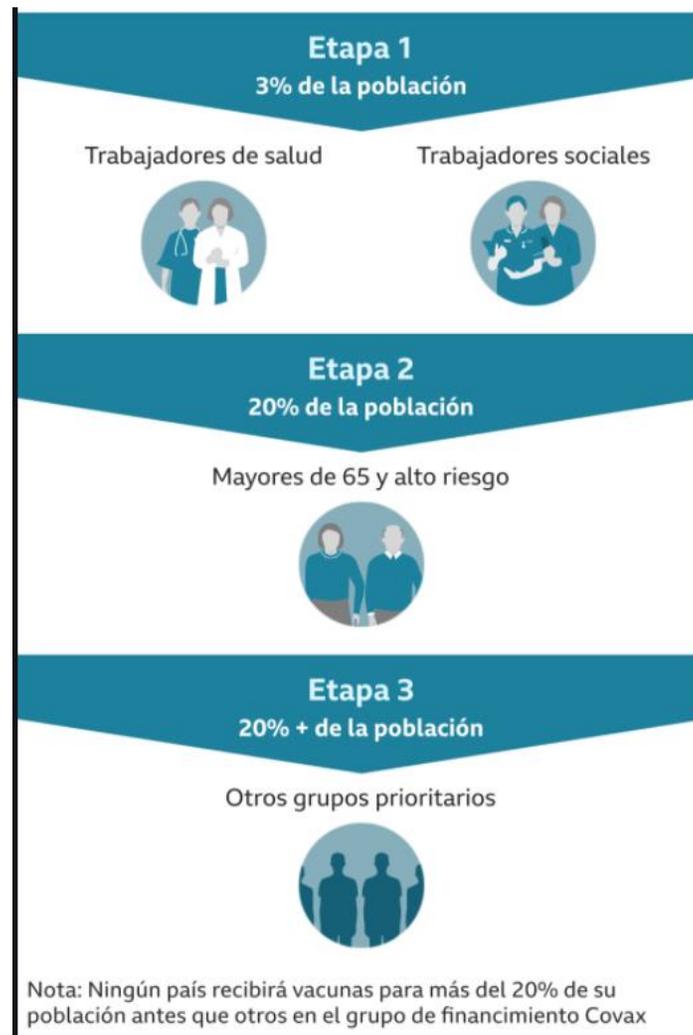


Figura 10. Prioridad de asignación de las vacunas según el plan GAVI. Cortesía: WHO.

Según la BBC, la vacuna ideal tiene mucho que cumplir, puesto que debe ser asequible y generar una inmunidad fuerte y duradera. También necesita un sistema de distribución refrigerado simple y los fabricantes deben poder aumentar la producción rápidamente.

La OMS, la UNICEF y Médicos Sin Fronteras (MSF) ya cuentan con programas de vacunación eficaces en todo el mundo con las instalaciones de la llamada “cadena de frío”: camiones frigoríficos y neveras solares para mantener las vacunas a la temperatura adecuada mientras se transportan de la fábrica al campo (Bailey, 2020).

7. Implicaciones y Posibles Problemas de las Vacunas

7.1. Desarrollo de la Vacuna en Tiempo Récord

Como ya se dijo anteriormente, las vacunas pueden estar disponibles al público una vez que hayan pasado ciertas pruebas clínicas. Por lo general, éstas involucran de miles a decenas de miles de participantes que reciben la vacuna o un placebo y, luego, éstos son supervisados para saber quién se infecta (Office of the Prime Minister’s Chief Science Advisor, 2020), lo cual es un proceso demasiado largo.

Estas dificultades podrían abordarse con un enfoque diferente: algunos han propuesto un estudio de “desafío humano” como una alternativa más rápida, pero potencialmente más riesgosa. Esto implicaría exponer deliberadamente a los participantes vacunados al virus, lo que podría reducir el tiempo de desarrollo en varios meses. Sin embargo, los participantes se arriesgarían a sufrir una enfermedad grave o incluso morir en un estudio de este tipo. Si bien este método no se está aplicando activamente en este momento, un movimiento de base llamado “*1 Day Sooner*” ha atraído a 1,500 voluntarios dispuestos a participar. Además, se está generando apoyo para el enfoque entre los legisladores estadounidenses, quienes han escrito al Departamento de Salud y Servicios Humanos y a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, acrónimo inglés de *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos para aprobar la idea (Office of the Prime Minister’s Chief Science Advisor, 2020).

7.2. Mejora Inmunológica

Algunas vacunas candidatas anteriores contra coronavirus relacionados, como SARS-CoV y MERS-CoV, han encontrado un obstáculo importante: una reacción adversa conocida como mejora inmunológica. En estos casos, los seres humanos o los animales que han sido vacunados desarrollaron una enfermedad más grave que aquéllos que no habían sido vacunados (Office of the Prime Minister's Chief Science Advisor, 2020). Estas reacciones adversas pueden ocurrir por dos vías:

- Mejora dependiente de anticuerpos (ADE, acrónimo inglés de *Antibody-Dependent Enhancement*). Se trata de un fenómeno que ocurre cuando los componentes del sistema inmunológico que generalmente protegen al cuerpo contra infecciones virales de alguna manera terminan fracasando.
- Mejora basada en células. Ésta ocurre cuando una respuesta defectuosa de las células T desencadena una inflamación alérgica.

Los expertos continúan debatiendo sobre si alguna de estas vías podría ser un problema para las vacunas contra el SARS-CoV-2. También se especula que la ADE y otras reacciones inmunes que salieron mal podrían influir en la gravedad de los casos de COVID-19. Aunque la mayoría de las personas que contraen COVID-19 sufren sólo una enfermedad leve a moderada, algunas otras personas desarrollan una enfermedad grave. En estos casos, es posible que la ADE sea responsable del empeoramiento de la afección (Office of the Prime Minister's Chief Science Advisor, 2020).

Es importante tomar estos riesgos en cuenta, ya que tanto la ADE como la respuesta defectuosa de las células T fueron una razón clave del fracaso de una vacuna contra el virus sincicial respiratorio (VSR) en la década de los sesenta, suceso en el que dos niños pequeños murieron. Si se consideran estos riesgos, no se presentan problemas y se evalúan los aspectos de seguridad rigurosamente, se podrán evitar catástrofes como ésta.

7.3. Mutación del Virus

A medida que el virus SARS-CoV-2 se propaga, acumula mutaciones de manera natural que conducen a una diversidad creciente de secuencias genéticas. Un análisis sugiere que existen al menos tres variantes genéticas distintas del virus alrededor del mundo, las

cuales se distinguen por cambios particulares en los aminoácidos. Aunque actualmente se considera improbable, puede ser que el virus mute hasta tal punto que cualquier vacuna desarrollada se vuelva ineficaz. Esta mutación, conocida como variación antigénica, es una de las razones por las que se necesita una nueva vacuna contra la influenza cada año. La variación antigénica comprende un cambio menor en la secuencia genética del virus. A veces estos cambios dan como resultado diferencias en las proteínas de superficie de la influenza (antígenos) que son reconocidas por el sistema inmunológico del cuerpo. Si se acumulan suficientes cambios, con el tiempo surgirá una nueva cepa que no sea reconocida por el sistema inmunológico y, por consiguiente, se requerirá de una nueva vacuna.

Aunque un estudio indica que la tasa de variación antigénica del SARS-CoV-2 es baja, dos estudios preliminares identificaron mutaciones en la proteína espiga, que anteriormente se había señalado como mediadora de la entrada a la célula y que se había seleccionado como el antígeno para muchos candidatos de las vacunas, así que estos aspectos deberán ser supervisados de manera más minuciosa para asegurar que la eficacia de la vacuna sea estable.

7.4. Duración de la Inmunidad

Según el Profesor Daniel Altmann, investigador de inmunología del *Imperial College* de Londres, “Debemos tener en cuenta que estamos buscando aquí una protección ‘suficientemente buena’, no una completa ‘inmunidad esterilizante’, que podría ser difícil de lograr”. Es posible que las primeras vacunas que estén disponibles en el mercado no puedan brindar una inmunidad completamente efectiva y que además se necesiten dosis suficientes para lograrla. Las primeras vacunas podrían proporcionar inmunidad sólo por un período limitado o inmunidad sólo en un porcentaje bajo de los receptores de la vacuna. En este caso, se podría usar como una solución provisional hasta que se desarrolle una vacuna de mayor duración y que apruebe los ensayos clínicos (Office of the Prime Minister’s Chief Science Advisor, 2020).

7.5. Suministro de las Vacunas

Incluso cuando la vacuna ya esté disponible, una gran parte de la población debe ser vacunada para poder reducir la tasa de contagio. Una encuesta reciente realizada por *Stickybeak* en nombre de *The Spinoff* preguntó a 605 encuestados: “Si y cuando esté disponible una vacuna COVID-19, ¿aceptará vacunarse?” El 65% de los encuestados contestó “Sí”, mientras que el 20% respondió “No estoy seguro” y el 16% contestó “No”. Los resultados demuestran que, aunque la vacuna esté disponible, gran parte de la población tendrá dudas sobre ella, lo que conduciría a una catástrofe, según Peter McIntyre, miembro del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE, acrónimo inglés de *Strategic Advisory Group of Experts*) de la OMS e investigador de la Universidad de Otago en Nueva Zelanda. Tanto McIntyre como la Dra. Caroline McElnay, directora de salud pública del Ministerio de Salud de Nueva Zelanda, estiman que se requerirá que al menos de 60 a 70% de la población se vacune para lograr una inmunidad colectiva y, así, reducir la propagación.

8. Conclusión

Sin duda las vacunas han sido de gran importancia para la humanidad a lo largo de la historia. Aunque hay personas con dudas respecto a ellas, es conveniente conocer el fundamento detrás de éstas y sus implicaciones históricas, ya que el año 2020 no ha sido el primero ni el último que la humanidad enfrenta una crisis de esta naturaleza. Sin embargo, se debe reconocer y, en el momento oportuno, premiar el tiempo récord que los científicos y todas las demás personas involucradas en el proceso han tomado para el desarrollo de una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2.

Asimismo, es necesario reconocer el gran desarrollo tecnológico y científico que ha permitido lograr un rápido diseño de la vacuna contra la COVID-19, la cual no habría sido posible sin la importante inversión económica por parte de los países que han participado en este proceso. Finalmente, aunque será complicado abastecer de las vacunas necesarias a los países menos desarrollados, el brindar acceso a ellas para la población en general será sólo cuestión de tiempo para beneficio de todos los habitantes de este planeta.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Enrique González Vergara por su guía e inspiración para el desarrollo de este trabajo. Sin su valiosa colaboración no habría sido posible la realización de este artículo.

Referencias

Al-kassmy, J., Pedersen, J. y Kobinger, G. (2020). Vaccine Candidates against Coronavirus Infections. *Viruses*, 12(861), 1-18.

Bailey, D. (2020). Coronavirus: How soon can we expect a working vaccine? BBC News.

Bennet, B. M., Wolf, J., Laureano, R. y Sellers, R. S. (2020). Review of Current Vaccine Development Strategies to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Toxicologic Pathology*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1177/0192623320959090>.

Berdasquera Corcho, D., Cruz, G. y Suárez, C. L. (2020). La vacunación: Antecedentes históricos en el mundo. *Revista Cubana de Medicina General Integral*.

Castillo, E. (2020). COVID-19: AQUÍ Y AHORA. *RD-ICUAP*, 34, 375-378. Recuperado de: <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicuap/issue/view/2116>.

Colegio de Médicos de Filadelfia. (2020). History of vaccines. recuperado de: <https://www.historyofvaccines.org/es/node/645>

Comas Espadas, I. (2013). Vacunes i evolució: Per què és important entendre la diversitat genètica dels patògens? *Mètode Popular Science Journal*, 4(78), 93-99. Recuperado de: <https://doi.org/10.7203/metode.78.2461>.

Dong, Y., Dai, T., Wei, Y., Zhang, L., Zheng, M. y Zhou, F. (2020). A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1). Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>.

Fundación Huésped. (2020). Vacunas. Información. Recuperado de: <https://www.huesped.org.ar/informacion/vacunas/>.

Gallagher, J. (2020). COVID vaccine update: When will one be ready? BBC News. Recuperado de: <https://www.bbc.com/news/health-51665497>.

HHS. (2020). Trump Administration's Operation Warp Speed Accelerates AstraZeneca COVID-19 Vaccine to be Available Beginning in October. Recuperado de: <https://www.hhs.gov/about/news/2020/05/21/trump-administration-accelerates-astrazeneca-covid-19-vaccine-to-be-available-beginning-in-october.html>.

Norwegian Institute of Public Health. (2018). Why is vaccination so important? Recuperado de: <https://www.fhi.no/en/id/vaccines/childhood-immunisation-programme/why-is-vaccination-so-important>.

Iñaki Comas Espadas. (25 de julio de 2013). Vacunas y evolución. *Revista Método*. Recuperado de: <https://metode.es/revistas-metode/monograficos/vacunes-i-evolucion.html>.

Kelwalin, D. (2015). How do vaccines work? *Ted Ed Animations*. Recuperado de: <https://ed.ted.com/lessons/how-do-vaccines-work-kelwalin-dhanasarnsombut>.

Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), 516-527. Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.

Lepan, N. (s/f). Historia de las pandemias más letales. *Visualcapitalist*. Recuperado de: <https://www.visualcapitalist.com/history-of-pandemics-deadliest/>.

Miguel, S. (2020). Coronavirus, prevención, pandemia y contención. Catarata. Madrid, España.

Moderna Inc. (2020). Moderna's Work on a COVID-19 Vaccine Candidate. Recuperado de: <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>.

Office of the Prime Minister's Chief Science Advisor. (2020). COVID-19 vaccines : Summary of current state-of-play.

Oxford Vaccine Group. (2019). What is a vaccine and how do vaccines work? Recuperado de: <https://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/how-do-vaccines-work>.

Saplakoglu, Y. (2020, Noviembre 25). Here are the most promising coronavirus vaccine candidates out there. *Livescience.com* <https://www.livescience.com/most-promising-coronavirus-vaccine-candidates.html>

The Buzz. (2020). 20 Deadliest Pandemics in History (Timeline of Worst Epidemics and Pandemics till Date). [YouTube Video]. In *YouTube*. https://www.youtube.com/watch?v=qQUdy5ZXAqo&ab_channel=TheBuzz

Wang, J., Peng, Y., Xu, H., Cui, Z. y Williams, R. O. (2020). The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 21(6), 1-12. Recuperado de: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01744-7>.

WHO. (2020). The push for a COVID-19 vaccine. Recuperado de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>.