

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Desarrollo y tipos de vacunas frente al SARS-CoV-2

Cristian García Molina

Médico Residente de 4º año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Elda-Acacias. Elda. Alicante.

Fecha recepción: 15.12.2020

Fecha aceptación: 10.01.2021

RESUMEN

Fundamentos: A finales de diciembre de 2019, se identificó por primera vez en Wuhan (China) un nuevo coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que ha derivado en una pandemia mundial. Existe un esfuerzo global para desarrollar una vacuna eficaz.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es conocer el desarrollo y los diferentes tipos de vacunas existentes frente al SARS-CoV-2.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos Medline a través de Pubmed. Se seleccionaron artículos publicados desde enero de 2020 hasta noviembre de 2020. Se excluyeron los artículos que no estaban disponibles en texto completo o escritos en un idioma distinto al inglés.

Resultados: Existen seis tipos de vacunas frente al SARS-CoV-2: virus vivo atenuado, virus inactivado, subunidades proteicas, vectores virales, ADN y ARN.

Conclusiones: El desarrollo de una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2 permitirá reducir la morbilidad, la mortalidad y conseguir una vuelta a la vida previa.

Palabras clave: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "vacuna".

ABSTRACT

Background: At the end of December 2019, in Wuhan (China), a new coronavirus causing severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was identified, and it has resulted in a global pandemic. A global effort exists to develop an effective vaccine.

Aim: The aim of the present work is to know about the development and the different types of existing vaccines against SARS-CoV-2.

Methodology: A bibliographic review was carried out in the Medline database through Pubmed. Articles published from January 2020 to November 2020 were selected. Articles that were not available in full text or the language was other than English were excluded.

Results: There are six types of vaccines against SARS-CoV-2: live attenuated virus, inactivated virus, protein subunits, viral vectors, DNA and RNA.

Conclusions: The development of an effective vaccine against SARS-CoV-2 will reduce morbidity and mortality and ensure a return to previous lifestyle.

Keywords: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "vaccine".

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019, se identificó por primera vez en Wuhan (China) un nuevo coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la enfermedad resultante es el COVID-19 (Enfermedad por Coronavirus 2019) (1-3).

El SARS-CoV-2 pertenece al género de la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronaviridae* y es miembro del subgrupo β (1,3). Contiene cuatro proteínas estructurales principales: espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) (Figura 1) (3,4,5).

El SARS-CoV-2 ingresa en la célula huésped mediante la unión de la proteína S con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S (Figura 2) es la que media la fusión de la membrana del virus con la de la célula que va a infectar (1-3,5). Por ello, es el objetivo principal para desarrollar vacunas frente al COVID-19 (1,3,5).

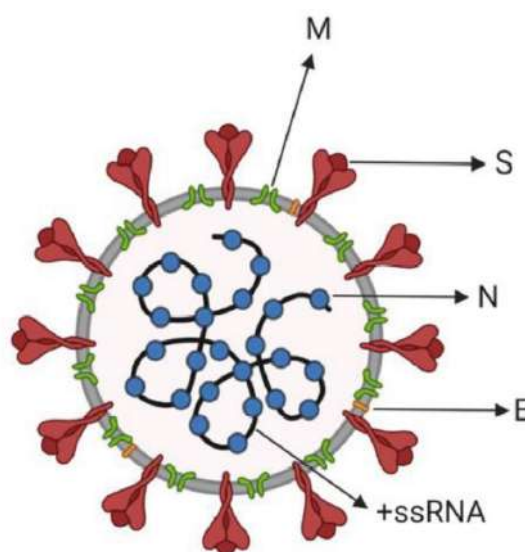


Figura 1. Representación esquemática del SARS-CoV-2. Muestra una nucleocápside compuesta de ARN genómico (+ssRNA) y proteína N, que está encerrada dentro de la envoltura del virus que consta de proteínas S, E y M. Obtenido de Frederiksen LSF, et al. (4).

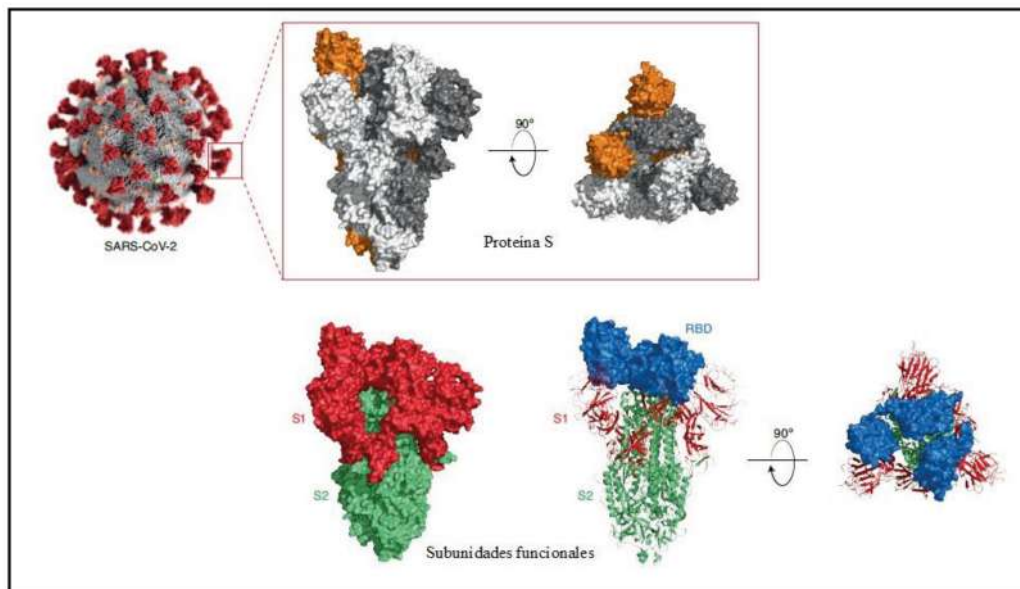


Figura 2. Características de la proteína S. Está ensamblada en tres cadenas idénticas (representadas en colores naranja, gris y blanco). La proteína S se subdivide funcionalmente en el dominio S1 (rojo) y S2 (verde); S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD). Adaptada de Shin MD, et al. (6).

Existe un esfuerzo mundial para desarrollar una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2 (2,5).

El objetivo del presente trabajo es conocer el desarrollo y los diferentes tipos de vacunas existentes frente al SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos Medline a través de Pubmed. Como criterios de búsqueda se seleccionaron artículos publicados desde enero de 2020 hasta noviembre de 2020 y como idioma los escritos en inglés. Se emplearon las siguientes palabras clave: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "vaccine". Se excluyeron los artículos que no estaban disponibles en texto completo o escritos en un idioma distinto al inglés. Se eligieron los artículos más significativos.

RESULTADOS

El desarrollo de la vacuna se inició cuando la secuencia genética del virus estuvo disponible a principios de enero de 2020. El primer ensayo en fase I comenzó en marzo de 2020 (1). En la actualidad hay más 200 vacunas candidatas en diferentes fases de desarrollo (1,2).

El desarrollo de una nueva vacuna, en condiciones normales, es un proceso largo que generalmente dura entre 10 y 15 años (1-3,7) como se muestra en la Figura 3.

Existen unas fases en su desarrollo (1,2):

- *Etapa exploratoria y preclínica:* Investigación en el laboratorio para identificar antígenos que puedan utilizarse como candidatos para la vacuna, utilización de sistemas de cultivo celular o de tejidos y ensayos en un modelo

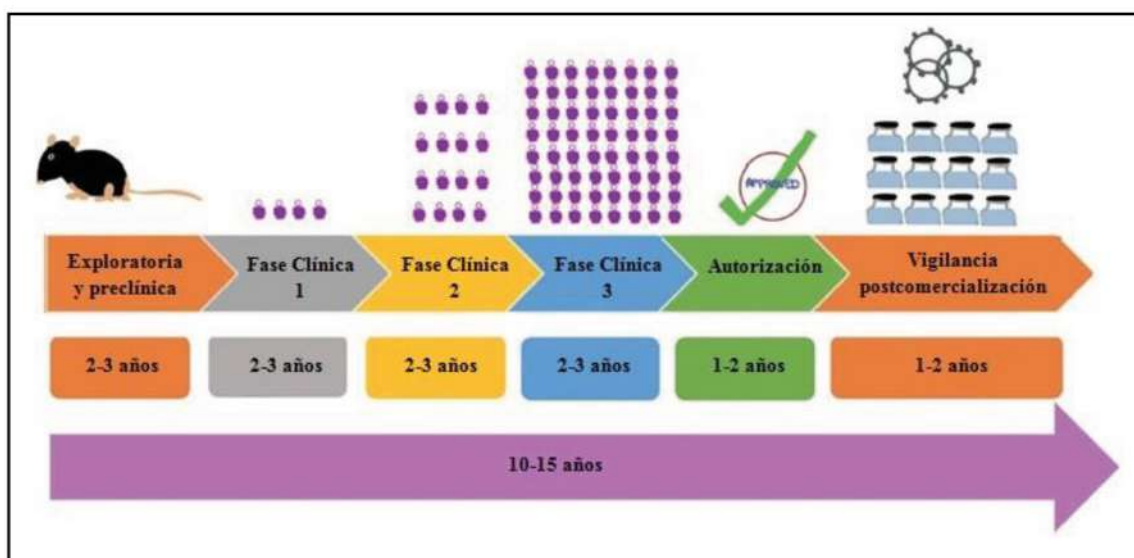


Figura 3. Proceso tradicional de desarrollo de vacunas. El símbolo es una representación del número de sujetos humanos en los ensayos clínicos. Adaptado de Sharma O, et al. (2).

animal para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la misma.

- **Fase Clínica 1:** Se administra la vacuna por primera vez en humanos. Se escogen un pequeño número (menos de 100) de individuos sanos e inmunocompetentes. Se evalúa la seguridad, la dosis necesaria para la respuesta inmune así como los efectos secundarios.
- **Fase Clínica 2:** La vacuna se administra a cientos de personas estratificadas en grupos de edad. Se evalúa la seguridad, la dosis necesaria, el intervalo entre dosis para la respuesta inmune y los efectos secundarios. Esta fase sirve para confirmar que la vacuna es segura e inmunogénica y también determina la dosis necesaria que se utilizará en los ensayos de fase clínica 3.
- **Fase Clínica 3:** Ensayo a gran escala en el que la vacuna se administra a miles de personas para evaluar su eficacia.
- Una vez que se completen los ensayos clínicos en humanos en fase clínica 3 y se hayan determinado la seguridad y la eficacia clínica, la vacuna pasará por dos nuevas fases.
- **Autorización:** Por parte de las agencias reguladoras como la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos o la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) que deben revisar los resultados de los ensayos clínicos y decidir si la vacuna es apta para ser aprobada.
- **Vigilancia de fabricación y poscomercialización:** Tras la comercialización de la vacuna, se determina la eficacia general en la población y se registran los efectos adversos.

La pandemia por SARS-CoV-2 ha requerido un cambio de paradigma en el desarrollo de vacunas siguiendo una línea de tiempo acelerada (1,7). Se comprime el cronograma de

desarrollo de 10 a 15 años en 1 a 2 años con procesos pre-clínicos, clínicos y de fabricación a gran escala superpuestos, que ocurren en paralelo (3).

Esta necesidad urgente por conseguir una vacuna eficaz a nivel mundial conlleva que el desarrollo de la vacuna puede acelerarse combinando fases, como lo demuestra la Figura 4 (2).

Existen seis tipos de vacunas frente al SARS-CoV-2: virus vivo atenuado, virus inactivado, subunidades proteicas, vectores virales, ADN y ARN (1,5,8,9).

En la Tabla 1 se recogen los diferentes tipos de vacunas existentes y en la Tabla 2 se muestran las vacunas en desarrollo más relevantes.

DISCUSIÓN

El desarrollo de una vacuna, en condiciones normales, dura entre 10 a 15 años. Condensar esto en un período de 1-2 años, conlleva sus propios inconvenientes y desafíos (2).

Debido al proceso de desarrollo acelerado, los datos provisionales de los estudios preclínicos y clínicos de vacunas en curso se publican casi en tiempo real (3).

Acelerar el desarrollo de vacunas mediante la combinación de fases implica que se realicen ensayos en grupos más pequeños. Por tanto, puede existir el riesgo de enmascarar algunos efectos secundarios que se habrían detectado si la vacuna se hubiera probado en poblaciones mucho más grandes. Por todo ello, la vigilancia posterior a la comercialización juega un papel fundamental para valorar la eficacia de la vacuna junto con el registro de los efectos adversos en la población general (1,2).

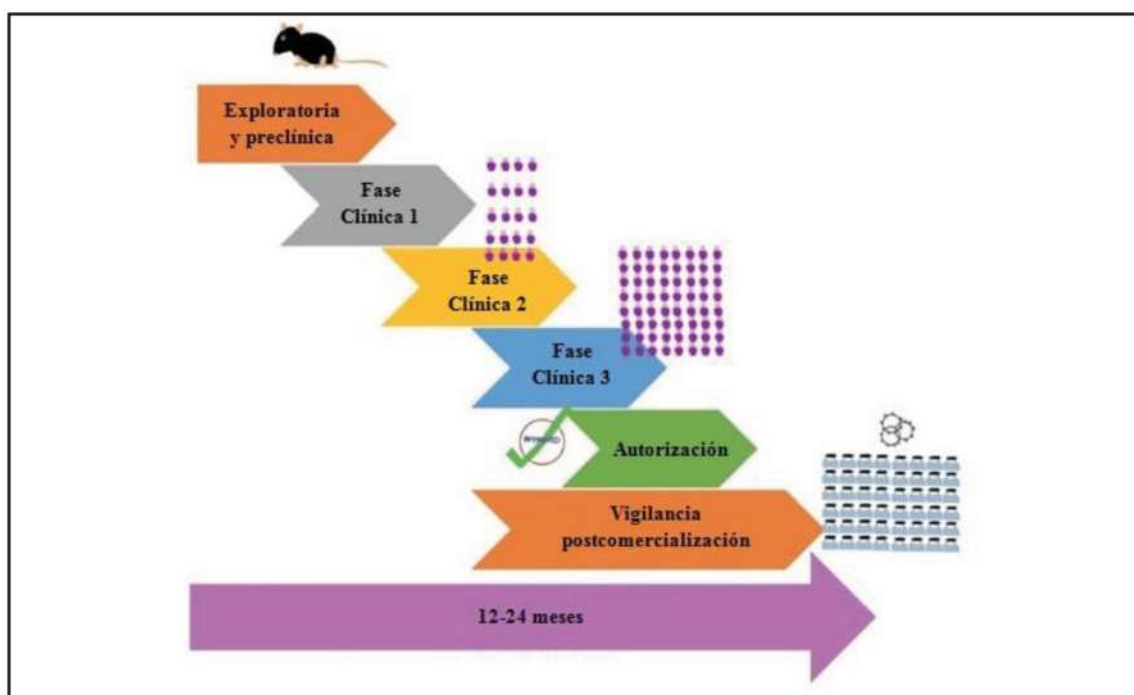



Figura 4. Proceso acelerado de desarrollo de vacunas en una pandemia. El símbolo  es una representación del número de sujetos humanos en los ensayos clínicos. Adaptado de Sharma O, et al. (2).

Aunque el grupo más vulnerable de la población, como los ancianos, los inmunodeprimidos y los que padecen comorbilidades, tendrán prioridad para las vacunas, generalmente no se incluyen en los ensayos clínicos (2).

No se sabe con certeza cuánto tiempo persistirá la inmunidad de las vacunas (1,5). El genoma viral es susceptible a mutaciones y puede ocurrir que el virus escape al sistema inmunológico y que las vacunas tengan una eficacia limitada contra él (2,5).

Existe la posibilidad de que las poblaciones que reciben la primera ronda de vacunas tengan inmunidad menguante y requieran un refuerzo con vacunas COVID-19 de segunda generación mejoradas (3).

El proceso en evolución del desarrollo de la vacuna continuará durante los próximos meses y años y no será hasta entonces cuando la inmunización masiva global se convierta en una realidad, que permitirá una vuelta a la socialización y a la normalidad de la vida previa (3,4,9).

CONCLUSIONES

Desde el inicio de la pandemia ha existido un esfuerzo a nivel mundial para desarrollar una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2 que permita reducir la morbilidad, la mortalidad y conseguir una vuelta a la vida previa y a la normalidad de antes de la pandemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020; 586, 516-527.

2. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggle CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. Front Immunol. 2020;11:585354.

3. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichthy BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol. 2020;20(10):615-632.

4. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. Front Immunol. 2020;11:1817.

5. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. Virus Res. 2020;288:198114.

6. Shin MD, Shukla S, Chung YH, Beiss V, Chan SK, Ortega-Rivera OA, et al. COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. Nat Nanotechnol. 2020;15(8):646-655.

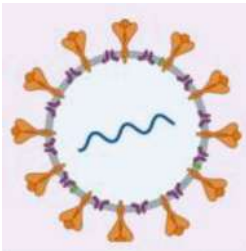
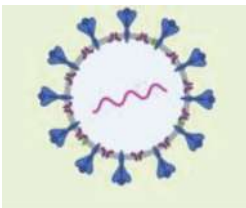
7. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. N Engl J Med. 2020;382(21):1969-1973.



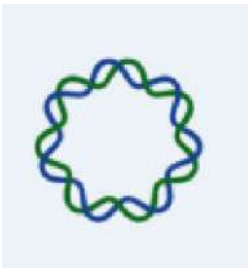

8. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):237.

9. Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, Flight KE, Higham SL, Lemm NM, et al. Vaccines for COVID-19. Clin Exp Immunol. 2020;202(2):162-192.

10. Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. Lancet. 2020;395(10239):1751-1752.

Tabla 1. Tipos de vacunas frente al SARS-CoV-2. Elaborada a partir de Krammer, F, et al. (1) Kaur SP, et al. (5), Dong Y, et al. (8) y Tregoning JS, et al. (9).

Tipo	Ventajas	Inconvenientes
<p>Virus vivo atenuado</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Se pueden producir con relativa facilidad. • Larga experiencia. • Tiene la capacidad intrínseca de estimular el sistema inmunológico mediante la inducción de receptores tipo toll (TLR):TLR 3, TLR 7/8 y TLR 9 del sistema inmunológico innato que involucra a los linfocitos B y linfocitos T CD4 y CD8. 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de reversión a forma patógena. • Riesgo de infección en pacientes inmunodeprimidos
<p>Virus inactivado</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Producción rápida y fácil. • Induce respuestas inmunes similares a las inducidas por una infección natural. • Puede usarse junto con adyuvantes para aumentar su inmunogenicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere dosis de refuerzo para mantener la inmunidad. • Riesgo de enfermedad potenciada por la vacuna.

Tipo	Ventajas	Inconvenientes
<p>Subunidades proteicas</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguridad. • No tiene ningún componente vivo de la partícula viral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente poco inmunogénico sin adyuvante. • La memoria para respuestas futuras es dudosa. • Su eficacia protectora puede ser limitada y pueden provocar respuestas inmunes desequilibradas.
<p>Vectores virales</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Rapidez de producción. • Seguridad. • Generan una respuesta inmune vigorosa. • No es necesario cultivar virus vivos. 	<ul style="list-style-type: none"> • El huésped puede poseer inmunidad contra el vector por una exposición previa, reduciendo la eficacia. • Respuesta centrada en células T, menor inducción de anticuerpos. • Requiere almacenamiento a baja temperatura (-80° C). • No adecuados para pacientes inmunodeprimidos.
<p>ADN</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Termoestable. No precisa cadena de frío. • Posibilidad de producción a gran escala. • No requiere la manipulación de la partícula viral infecciosa. • Mejora las respuestas inmunes humorales y celulares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aunque provoca inmunidad tanto celular como humoral, los títulos permanecen bajos. • La inserción de ADN extraño en el genoma del huésped puede causar anomalías en la célula. • Puede inducir la producción de anticuerpos contra sí mismo. • La seguridad y la eficacia de las vacunas para uso humano siguen siendo desconocidas.
<p>ARN</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo rápido a gran escala. • La traducción del ARNm se produce en el citosol de la célula huésped evitando el riesgo de cualquier tipo de integración en el genoma del huésped. • La vacuna se puede producir completamente in vitro. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tecnología nueva, no se ha probado con anterioridad. • Precisa almacenamiento a baja temperatura (-80° C). • Se han informado problemas de reactividad para varias vacunas basadas en ARN.



Nueva
UNIVERSIDAD

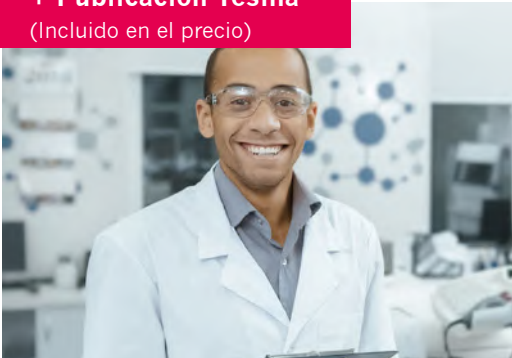
Universidad Isabel I

MASTER DE 60ECTS/1500H
EXPERTOS DE 30ECTS/750H

Tabla 2. Vacunas en desarrollo más relevantes. Adaptada de Mullard A. (10).

Nombre	Desarrollador	Propiedades
ARNm-1273	Moderna y NIAID	ARNm
BNT162	BioNTech y Pfizer	ARNm
INO-4800	Inovio Pharmaceuticals	ADN
AZD1222	Universidad de Oxford y AstraZeneca	Vector Viral
Ad5-nCoV	CanSino Biologics	Vector Viral
NVX-CoV2373	Novavax	Subunidad proteica
PiCoVacc	Sinovac	Virus inactivado, más adyuvante
Sin nombre	Instituto de Productos Biológicos de Wuhan y Sinopharm	Virus inactivado
Sin nombre	Instituto de Productos Biológicos de Beijing y Sinopharm	Virus inactivado
Sin nombre	Instituto de Biología Médica y Academia China de Ciencias Médicas	Virus inactivado

+ Publicación Tesina
(Incluido en el precio)



1500 HORAS
60 ECTS

Máster en dirección y gestión sanitaria



+ Publicación Tesina
(Incluido en el precio)



1500 HORAS
60 ECTS

Máster en atención de enfermería en las unidades de cuidados intensivos



Solicita información y consulta todas nuestras categorías profesionales

formacionalcala • es