

Biotecnología y vacunas COVID-19

Adriana M. Carlucci¹, Sol A. Bahillo Cozza², María L. Barberis³, Lucía M. Chaves³, Juana Freggiaro³, Nicole Schweid³ y Aída E. Sterin Prynck⁴

1. Departamento de Farmacia. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

2. Carrera de Farmacia. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

3. Carrera de Bioquímica. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

4. Departamento de Bioquímica aplicada. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción: la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) ha planteado una emergencia médica y una crisis mundial rápidamente, desde que surgió por primera vez en diciembre de 2019. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia. Las vacunas COVID-19 son ahora actores críticos en la situación global del SARS-CoV-2, con el objetivo de alcanzar progresivamente la inmunidad colectiva. La OMS ha aprobado 9 vacunas entre el 30 de diciembre de 2020 y el 20 de diciembre de 2021.

Objetivo: el objetivo de este estudio es analizar, desde los aportes hechos por la Biotecnología, las distintas vacunas que están siendo administradas, así como también las que están en investigación y desarrollo, para la prevención del COVID-19.

Materiales y métodos: se realizó una revisión exhaustiva de la literatura dedicada a vacunas aprobadas o en instancias clínicas destinadas a la prevención de COVID-19. Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, vacunas, biotecnología, vectores, y coronavirus; en las bases de datos MEDLINE/PubMed, Scielo (Scientific Electronic Library Online), Nature, Lancet y Google Scholar. Criterios de inclusión de trabajos científicos: i) idioma inglés o español, ii) publicados entre 2019-2021, iii) referidos a Biotecnología. Criterio de exclusión: i) fármacos/vacunas convencionales no aprobadas ni recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o el Centro de Control de Enfermedades y prevención (CDC por sus siglas en inglés) para su uso en la enfermedad causada por COVID-19. Luego, se describieron los hallazgos de los artículos seleccionados de forma cualitativa.

Resultados: el presente trabajo expone los distintos tipos de plataformas vacunales desarrollados hasta el momento para enfrentar la pandemia de COVID-19.

Conclusiones: debido a que las vacunas contra el COVID-19 se han desarrollado hace tan solo unos meses, aún se desconoce la duración de la inmunidad que confieren. Sin embargo, hay datos alentadores que indican que la mayoría de las personas que han sido vacunadas adquieren una inmunidad apropiada que protege contra una nueva infección, al menos durante un cierto tiempo, y permite disminuir significativamente la gravedad de esta nueva infección.

Palabras clave: COVID-19, vacunas, biotecnología, vectores, SARS-CoV-2.

Autor para correspondencia: aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar, Sterin Prynck AE.

Recibido: 20/07/22 Aceptado: 11/10/22 En línea: 30/12/2022

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbares.v42i4.238>

Cómo citar: Carlucci AM, Bahillo Cozza SA, Barberis ML, Chaves LM, Freggiaro J, Schweid N, Sterin Prynck AE. Biotecnología y vacunas COVID-19. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2022;42(4):240-249.

Biotechnology and vaccines COVID-19

ABSTRACT

Introduction: the coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2) has quickly posed a medical emergency and global crisis, since it first emerged in December 2019. On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic. COVID-19 vaccines are now critical players in the global SARS-CoV-2 situation, with the goal of progressively achieving herd immunity. The WHO has approved 9 vaccines between December 30, 2020 and December 20, 2021.

Objective: the objective of this study is to analyze, from the contributions made by Biotechnology, the different vaccines that are being administered, as well as in research and development, for the prevention of COVID-19.

Materials and methods: an exhaustive review of the literature dedicated to approved vaccines or in clinical instances intended for the treatment of COVID-19 was carried out. Key words: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "vaccines", "biotechnology", "vectors", and "coronavirus"; in the MEDLINE/Pubmed, Scielo (Scientific Electronic Library Online), Nature, Lancet and Google Scholar databases. Criteria for the inclusion of scientific papers: i) English or Spanish language, ii) published between 2019-2021, iii) referring to Biotechnology. Exclusion criteria: i) conventional drugs/vaccines not approved or recommended by the World Health Organization (WHO) or the Center for Disease Control and Prevention (CDC) for use in disease caused by the COVID 19. Then, the findings of the selected articles were described qualitatively.

Results: this study presents the pathophysiology of SARS-CoV-2 infection and the use of the different types of vaccine platforms developed to date to face the COVID-19 pandemic.

Conclusions: the pandemic generated by COVID-19 has represented a great challenge around the world in many aspects, from the medical, scientific to the social and economic.

Since COVID-19 vaccines were developed only a few months ago, the duration of immunity they confer is still unknown and more research is needed to answer this question. However, there is encouraging data indicating that most people who recover from the disease acquire an immunity that protects against a new infection, at least for a certain time, although to what degree and for what duration is still being determined.

Key words: COVID-19, vaccines, biotechnology, vector, SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) ha planteado una emergencia médica y rápidamente una crisis mundial, desde que surgió por primera vez en diciembre de 2019. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia¹.

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario con un tamaño de genoma de aproximadamente 30 kb, que pertenece al género *Coronavirus* y a la familia *Coronaviridae*. Posee una envoltura esférica, con tres proteínas estructurales presentes en la bicapa lipídica: la glicoproteína espiga *spike* (S), la proteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N). La proteína S consta

de dos subunidades (S1 y S2). S1 contiene un dominio de unión al receptor (RBD) que es responsable de unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en las células huésped (Fig. 1).

La respuesta inmunitaria humoral al SARS-CoV-2 está mediada por anticuerpos que se dirigen a las glicoproteínas de la superficie viral, principalmente la proteína S y la proteína de la nucleocápside. Dichos anticuerpos neutralizan la infección viral de células y tejidos humanos que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)².

El Centro europeo para el control y la prevención de la enfermedad (ECDC) estimó la eficacia de las vacunas COVID-19 aplicadas en ocho países europeos, para dos períodos de la pandemia en 2021 (3 de enero al 31 de mayo

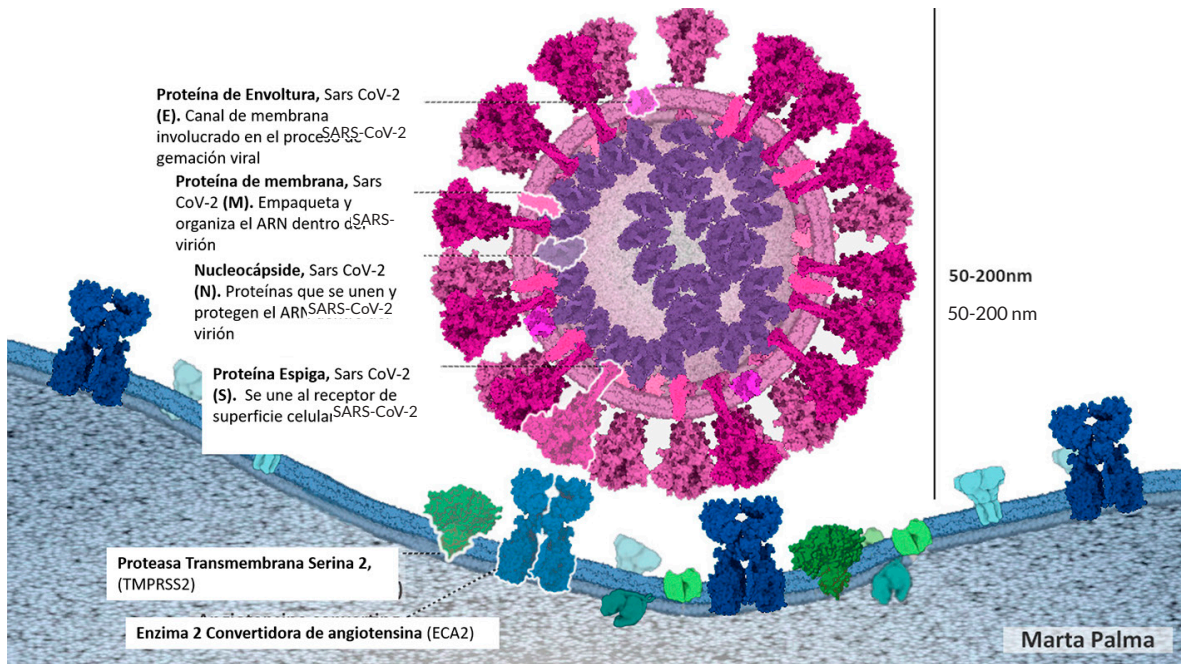


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. Adaptada de Marta Palma *protein data bank PDB101.rcsb.org*.

y 1 de julio al 15 de diciembre), como representación de los períodos pre-Delta y Delta-dominante, respectivamente. Este informe sugiere una alta eficacia para prevenir la infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, para las vacunas COVID-19 implementadas durante los primeros 12 meses de la campaña de vacunación en todos los mayores de 30 años de edad, con amplios intervalos de confianza. Por tal motivo, en este trabajo se expondrán los tipos de vacunas desarrollados y su avance hasta el momento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura dedicada a vacunas aprobadas o en instancias clínicas destinadas al tratamiento del COVID-19. La búsqueda se realizó utilizando como palabras clave: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "vaccines", "biotecnología", "vectores" y "coronavirus"; en las bases de datos MEDLINE/PubMed, Scielo (Scientific Electronic Library Online), *Nature*, *Lancet* y Google Scholar.

Los criterios de inclusión de artículos utilizados fueron: i) únicamente idioma inglés o español, ii) que hayan sido publicados entre los años 2019-2021, iii) que se relacionen con la Biotecnología. El criterio de exclusión fue: i) fármacos/vacunas convencionales no aprobadas ni recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) para su uso en la enfermedad causada por el COVID 19. Luego, se

describieron los hallazgos de los artículos seleccionados de forma cualitativa.

RESULTADOS

1. Desarrollo de la inmunidad en la infección por el SARS-CoV-2

Varios estudios se realizaron para determinar la respuesta inmunitaria producida en personas expuestas a SARS-CoV-2 y poder relacionarla con la protección y durabilidad de la inmunidad inducida por vacunas. En la tabla 1 se resumen los mecanismos asociados que se observaron para la inmunidad humoral y en la tabla 2 los relacionados con la inmunidad celular. En general, varios estudios indican que las respuestas de anticuerpos después de la infección por SARS-CoV-2 tienen una duración corta. En cuanto a edad, se observó que los pacientes mayores (60-85 años) y de mediana edad (40-59 años) tenían títulos significativamente más altos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 que los pacientes más jóvenes (15-39 años)².

Por otra parte, con respecto a la inmunidad celular Poland y cols.² hacen referencia a 2 pequeños estudios en los que, pacientes con COVID-19 leve tenían respuestas de células T de memoria duraderas y altamente funcionales, con frecuencia en ausencia relativa de las correspondientes respuestas humorales. En cambio, la cantidad de linfocitos T CD4 + y CD8 + eran fisiológicamente bajos en pacientes con COVID-19 agudo, moderado o grave. A su vez, se observaron en individuos

Tabla 1. Comportamiento de la inmunidad humoral en diferentes individuos y fases

Etapas	Inmunidad humoral
Tiempo 0	Exposición al SARS-CoV-2
3-4 semanas	En pacientes con COVID-19 se detectaron respuestas IgM, IgG e IgA Los títulos de IgG eran mucho más altos que en individuos asintomáticos
Fase de convalecencia	Los títulos de IgG en individuos sintomáticos permanecieron más altos que los de individuos asintomáticos

Tabla 2. Comportamiento de la inmunidad celular en distintas poblaciones

Población	Inmunidad celular
Individuos no expuestos al COVID-19	Tenían respuestas de células T por inmunidad cruzada
Pacientes asintomáticos o leves	Tenían respuestas de células T de memoria duraderas y altamente funcionales
Pacientes con COVID-19 agudo	La cantidad de linfocitos T CD4+ y CD8+ era fisiológicamente bajas moderada o grave
Casos particulares de individuos expuestos a SARS-CoV-2	Desarrollan respuestas de memoria de células T específicas en ausencia de anticuerpos específicos, lo que indica que el SARS-CoV-2 podría reducir la inmunidad celular en ausencia de respuestas inmunitarias humorales

no expuestos al COVID-19 respuestas de células T por inmunidad cruzada².

La fuerza y la amplitud de la respuesta inmunitaria aumentaron en pacientes con enfermedad grave en comparación con pacientes con enfermedad leve.

Es importante destacar que las respuestas de las células T cooperadoras foliculares (T_{fh}) son cruciales para el desarrollo de la inmunidad humoral sólida.

2. Vacunas

Son muchos los avances tecnológicos así como la acumulación de conocimientos y experiencias pasadas que forman parte del escenario actual en el campo de la capacidad innovadora, buscando un camino más acelerado del proceso de investigación y desarrollo de nuevas vacunas.

En el trabajo de Defendi y col.³ se propone identificar y explorar los principales factores que propiciaron el rápido avance en el desarrollo de vacunas contra el COVID-19, se analizaron las vacunas candidatas que figuran en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud y en los estudios clínicos de agencias regulatorias. Los autores proponen un marco de cinco bloques (factores de aceleración) que utilizaron para describir y caracterizar el ecosistema de innovación. Este conjunto de factores fue creado con la intención de agrupar elementos

más pequeños, que presenten características y propósitos similares, lo que los hace pertenecer a un factor común. Los elementos incluyen, pero no se limitan a aspectos tecnológicos, como tipos de plataformas tecnológicas de vacunas y sus ventajas; Estrategias de Investigación y Desarrollo (I+D) dirigidas por desarrolladores; y programas, instrumentos, procedimientos y estrategias adoptados por agencias reguladoras de medicamentos, gobiernos, organizaciones internacionales y otras partes interesadas para fomentar y acelerar el desarrollo³.

Según dichos autores, los cinco factores que acortaron y aceleraron el proceso de desarrollo de vacunas fueron:

- 1) Factores basados en la tecnología.
- 2) Factores regulatorios y de estrategias utilizadas en Investigación y Desarrollo.
- 3) Factores de colaboración y alianzas estratégicas.
- 4) Factores de financiamiento.
- 5) Factores de estrategias de suministro y aumento de escala de la fabricación³.

3. Plataformas vacunales

3.1 Vector viral: se utiliza una versión modificada de un virus diferente como vector para transportar la secuencia de interés, frente a la cual el organismo de la persona vacunada se transforma en el "biorreactor",

produciendo la proteína para la cual codifica la secuencia incorporada. De esta manera, el organismo genera inmunidad frente a ella. Su eficacia y seguridad han sido ampliamente aceptadas, aunque se ven disminuidas en pacientes que poseen una inmunidad preexistente contra el virus vector elegido⁴.

3. 1 a. Oxford-AstraZeneca (AZD-1222 - Vaxzevria)

La vacuna de Oxford-AstraZeneca contiene una secuencia de ADN que codifica para el antígeno a la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 y como vector un adenovirus de chimpancé no replicativo.

El esquema consiste en dos dosis inyectables separadas de 0,5 mL cada una. La segunda debe administrarse entre 4 y 12 semanas (28 a 84 días) tras la primera. La vía de administración es intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

Tiene una estabilidad de 6 meses a una temperatura de entre 2-8 °C (sin abrirse el vial). No se debe congelar. Tras abrir un vial, se debe usar durante las 6 horas siguientes, si se conserva a temperatura ambiente, hasta 30 °C, o 48 horas si se conserva entre 2-8 °C.

La eficacia global de la vacuna frente a casos graves u hospitalizaciones fue del 70,4%, mientras que se observó una eficacia del 62,1% para los participantes que recibieron las dos dosis estándar, y del 90,0% en pacientes que recibieron una dosis baja seguida de una dosis estándar⁵. Esta vacuna mostró, a diferencia de otras, que la vacunación parcial (una dosis) fue similar para las cepas delta (67%) versus la alfa (64%)⁶.

3. 1 b. Johnson & Johnson

Esta vacuna utiliza como vector viral el de serotipo 26 de adenovirus humano recombinante de replicación incompetente que codifica para la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 estabilizada de longitud completa.

Consiste en una dosis de 0,5 mL y se debe administrar por inyección intramuscular únicamente en el músculo deltoides.

Se debe conservar y transportar congelada entre -25 °C y -15 °C; puede ser descongelada entre 2 °C y 8 °C o a temperatura ambiente. Es muy importante que, una vez ya descongelada, no se vuelva a congelar. Por un período único de hasta 3 meses, sin exceder la fecha de caducidad original (CAD), se puede almacenar entre 2 °C y 8 °C.

Con respecto a su eficacia, se conoce que es de un 85,4% como prevención de la enfermedad grave por COVID-19 y del 93,1% de la hospitalización, a los 28 días de su administración. Los ensayos clínicos han demostrado que la administración de una dosis de esta vacuna protege contra la infección sintomática de moderada a grave por el SARS-CoV-2 con una eficacia del 66,9%⁷.

3. 1 c. Gamaleya - Sputnik V

Su antígeno es la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 de longitud completa transportada por vectores adenovirales basados en los serotipos 26 y 5⁸. Su esquema de

administración consiste en dos dosis de 0,5 mL, día 0 y día 21, a través de una inyección intramuscular, en el músculo deltoides.

Todas las etapas de almacenamiento y transporte desde el momento de la producción hasta su uso deben asegurar la cadena de frío a una temperatura de congelación de -18 °C o inferior. Una vez descongelada, usar dentro de las dos horas, y no volver a congelar.

Su eficacia global es del 91,6% en la enfermedad sintomática y del 100% contra COVID grave⁸.

3. 1d. Cansino Biologics

El antígeno de la vacuna incluye glicoproteínas *spike* del SARS-CoV-2 de longitud completa transportadas por vectores adenovirales basados en el serotipo 5. Se administra una única dosis de 0,5 mL, vía intramuscular, en el músculo deltoides. Se debe almacenar a una temperatura de entre 2-8 °C.

Su eficacia global es del 65% en la enfermedad sintomática y del 90% contra COVID-19 grave.

3. 2 Vacunas de ácidos nucleicos: se basa en la inyección de un plásmido de ADN, ARN autorreplicable, o ARN mensajero (ARNm) en el que se insertó una secuencia que codifica para un antígeno específico convirtiendo, de esa manera, al vacunado en un "biorreactor"; se inyecta el nucleótido que codifica para la proteína antígeno y se sintetiza con la maquinaria enzimática del vacunado. Son plataformas seguras para el paciente, de muy rápido desarrollo y producción completamente *in vitro*⁴. Se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III en vacunas de segunda generación para probar una versión liofilizada que proveería beneficios respecto del almacenamiento⁹. Sin embargo, existen barreras que impiden el potencial de las vacunas basadas en ARNm. Por ejemplo, su carga negativa dificulta la difusión pasiva a través de la bicapa fosfolipídica. A su vez, la susceptibilidad a la degradación enzimática, el aclaramiento rápido por el sistema retículo endotelial y la activación de la respuesta inmunitaria innata reducen considerablemente la disponibilidad *in vivo* para promover su expresión génica¹⁰.

3. 2 a. Moderna (mRNA-1273-Spikevax)

Vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas. Utiliza como antígeno la glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2. Se denomina nanopartícula lipídica a un sistema compuesto por una variedad de lípidos, de tamaño nanométrico, de forma esférica (Fig. 2)⁹.

El esquema de administración de la vacuna Moderna consiste en dos dosis separadas de 0,5 mL cada una a través de una inyección intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides. La segunda dosis debe administrarse 28 días después de la primera.

Se debe conservar entre -15 °C y -25 °C protegida de la luz. No debe conservarse a temperaturas menores de -50 °C o en hielo seco. Un vial sin abrir es estable durante 7 meses. Tras abrir un vial se debe usar durante las siguientes 19 horas (conservado entre 2 °C-25 °C).

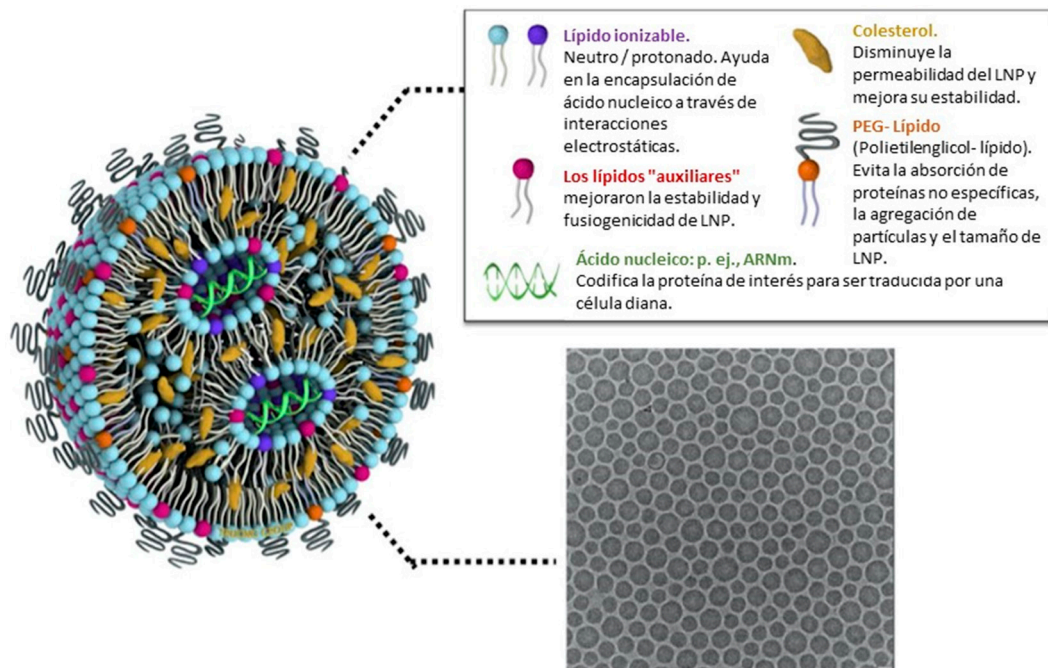


Figura 2. Estructura de una nanopartícula lipídica. Estructura de una formulación típica de nanopartículas lipídicas. El esquema (izquierda) resalta los componentes clave de una nanopartícula lipídica con carga útil y cómo contribuyen a su estructura y función (arriba a la derecha). En la parte inferior derecha se muestra una micrografía electrónica de transmisión criogénica representativa de LNP con una carga de ARNm. Adaptado de Pilkington y col.⁹

Su eficacia frente a casos graves u hospitalizaciones (luego de dos dosis) es de 94,1%¹⁰.

3. 2 b. Pfizer BioNtech

Vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas. El antígeno de la vacuna incluye la proteína espiga de longitud completa con sustituciones de prolina. Se administran dos dosis intramusculares de 0,3 mL con 21 días de diferencia en personas mayores de 12 años. Algunas personas con inmunosupresión deben recibir 3 dosis. Se puede conservar durante 6 meses entre -90 °C y -60 °C. Los viales sin abrir se pueden conservar y transportar entre -25 °C y -15 °C durante un período único máximo de 2 semanas y volver a conservar a una temperatura de entre -90 °C y -60 °C. También se puede conservar 1 mes entre 2 °C y 8 °C. Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar. No debe someterse a ciclos de congelado/descongelado y se debe conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tiene una eficacia del 95% contra la infección sintomática por SARS-CoV-2; también es eficaz contra las variantes de este virus.

3. 2 c. INO-4800 (Inovio/INV)

Vacuna de ADN. Utiliza la proteína S del SARS-CoV-2 como antígeno. Se aplican dos dosis los días 0 y 28. La

vía de administración es intradérmica en conjunto con un dispositivo portátil llamado ‘Cellecra 2000’. Se debe almacenar entre 2 °C y 8 °C.

En el ensayo de fase 1 se observó que 34 de los 36 participantes presentaron fuertes respuestas humorales. Además, el 80% de los participantes generaron anticuerpos neutralizantes y desarrollaron fuertes respuestas de células T Th1 y CD8 +.

3. 3 Virus inactivado: estas vacunas utilizan la versión inactiva del germen que causa la infección. No suelen proporcionar una inmunidad tan fuerte como las vacunas vivas, por lo que se necesitan varias dosis a lo largo del tiempo para obtener una inmunidad continua. Sin embargo, emplean tecnologías conocidas, lo que facilita su producción. A su vez, generan respuesta inmunitaria contra el virus completo. Pero, por otra parte, utilizan virus vivos en el proceso productivo, con lo cual se requieren laboratorios con máximo nivel de bioseguridad para su producción⁴.

3. 3 a. Corona-Vac

El antígeno de la vacuna incluye la cepa CN2 de SARS-CoV-2. Se administran dos dosis de 0,5 mL con una diferencia de 28 días entre cada una, por vía intramuscular en la parte superior del brazo en el músculo deltoides. Se debe proteger de la luz, no congelar y conservarse entre 2-8 °C.

Su eficacia de seroconversión es del 92,4% en los participantes después de dos semanas y del 97,4% después de 4 semanas de la segunda administración. También se observó un alto título de anticuerpos 6 semanas después de la inmunización.

3. 3 b. Sinopharm

El antígeno de la vacuna incluye la cepa WIV 04 de SARS-CoV-2. Se aplican dos dosis de 0,5 mL con un intervalo mínimo de 21 a 28 días de diferencia. Se administran vía intramuscular en el deltoides. El vial cerrado debe conservarse entre 2-8 °C, protegido de la luz.

Los ensayos de fase 1 y fase 2 mostraron un gran aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2, significativamente más elevados en el grupo que recibió las dos inyecciones con 3 semanas de diferencia. La eficacia global de la vacuna es del 79,34%.

AVANCES Y ACTUALIZACIONES EN EL DESARROLLO DE VACUNAS COVID-19

La fase III de la producción de vacunas involucró una mayor cantidad de voluntarios que participaron en un estudio multicéntrico adecuadamente controlado. Se realizan comparaciones entre un grupo vacunado y otro grupo no vacunado que recibió un producto comparador (placebo). Su objetivo es evaluar la seguridad y la eficacia de la vacuna de forma más completa. Se trata de ensayos aleatorios, doble ciego. Esto implica que ni los investigadores ni los pacientes saben quiénes recibieron la vacuna y quiénes el placebo. Una vez obtenidos los resultados, se realizan acciones para probar la eficacia y seguridad con el fin de obtener las aprobaciones reglamentarias y normativas de Salud Pública (Tabla 3).

Tabla 3. Vacunas en Fase III: resumen y resultados

Vacuna	Tipo de vacuna	Número de participantes	Modelo de estudio	Datos obtenidos
Moderna ¹¹	ARNm	30 420	Estudio en 2 partes. Parte A (fase ciega): -Grupo inmunizado: Inyección IM de 100 µg los días 1 y 29 -Grupo placebo: Inyección IM de NaCl 0,9% los días 1 y 29 Parte B (fase abierta): ofrece a los participantes que recibieron placebo en la Parte A solicitar 2 dosis de la vacuna	Eficacia obtenida: 94,1%. (Se observaron 185 casos de COVID-19 en el grupo de placebo versus 11 casos observados en el grupo inmunizado) Protección contra la enfermedad grave: 100% (hubo 30 casos pero en el grupo placebo y ninguno en el grupo inmunizado).
Pfizer ¹²	ARNm	43 488	Mitad recibió 2 dosis de placebo, mitad recibió 2 dosis de vacuna	Eficacia obtenida: 95% (se observaron 162 casos COVID-19 en el grupo placebo y 8 en el inmunizado) Protección contra enfermedad grave: alta (9 casos en el grupo placebo y uno en el inmunizado)
Inovio ¹³	ADN	6178	Mitad recibió inyección intradérmica (ID) de 1,0 mg, seguida de electroporación (EP) con el dispositivo CELLECTRA® 2000, los días 0 y 28. Mitad recibió placebo vía ID seguido de EP con el mismo dispositivo los días 0 y 28	Resultados Fase III no publicados

(continúa)

(continuación)

Vacuna	Tipo de vacuna	Número de participantes	Modelo de estudio	Datos obtenidos
AstraZeneca ¹⁴	Vector de replicación competente e incompetente y vector de virus inactivado	32 459	20 000 participantes recibieron 2 dosis de vacuna 10 000 participantes recibieron 2 dosis de placebo	Eficacia general contra COVID-19: 70,4%
Johnson & Johnson ¹⁵	Vector de replicación competente e incompetente y vector de virus inactivado	44 325	Una mitad recibió 1 dosis de placebo y la otra 1 dosis de vacuna	Eficacia en prevenir COVID-19 grave u hospitalizaciones en pacientes de riesgo: 85% 28 días posadministración IM. Eficacia general frente a COVID-19: 66,0% 28 días posadministración Catorce (14) días posadministración, al 83% de los pacientes entre 18 y 55 años, le detectaron una respuesta de Th1 CD4+. Esta fue del 67% en participantes mayores de 65 años.
CanSino ¹⁶		40 000	Una mitad recibió 1 dosis de placebo y la otra 1 dosis de vacuna	Resultados Fase III no publicados En Fase II su eficacia de seroconversión fue del 96%
Sputnik V ¹⁷	Vector de replicación competente e incompetente y vector de virus inactivado	22 714	Una mitad recibió 2 dosis de placebo y la otra 2 dosis de vacuna	Eficacia contra COVID-19: 91,4% 28 días después de primera dosis y 95% 42 días después de segunda dosis Además, informó eficacia del 100% contra COVID-19 grave.
Sinovac ¹⁸	Vector de replicación competente e incompetente y vector de virus inactivado	13 000	Una mitad recibió 2 dosis de placebo y la otra 2 dosis de vacuna	Resultados Fase III no publicados Resultados preliminares: eficacia de seroconversión de 92,4% y 97,4% 14 y 28 días posadministración, respectivamente.
Bharat Biotech ¹⁹	Virus inactivados	25 800	Una mitad recibió 2 dosis de placebo y la otra 2 dosis de vacuna	Resultados Fase III no publicados Resultados preliminares: eficacia del 81% en prevenir COVID-19
Sinopharm ²⁰	Virus inactivados	12 000	Un tercio de los participantes recibió 2 dosis de Sinopharm Wuhan, otro tercio 2 dosis de Sinopharm Beijing y el último tercio 2 dosis de placebo	Eficacia contra COVID-19: 79,34% 14 días después de segunda dosis
Novavax ²¹	Proteína recombinante	33 000	Una mitad recibió 2 dosis de placebo y la otra 2 dosis de vacuna	Resultados Fase III no publicados Resultados preliminares: eficacia contra COVID-19 del 89,7% con régimen de 2 dosis

CONCLUSIÓN

La pandemia generada por el COVID-19 ha representado un gran desafío en todo el mundo en muchos aspectos. Algunas de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2 utilizan al individuo que la recibe como el "bio-reactor" para la producción de la proteína que conferirá inmunidad. Por ende, dicha producción no solo depende del sistema inmunitario del vacunado sino también de su capacidad para producir la proteína antigénica, semejante a lo esperado de una terapia génica.

Una vez que se demuestra que una vacuna es eficaz e inocua, debe recibir la autorización de los organismos nacionales de reglamentación, fabricarse de acuerdo con las normas más exigentes y distribuirse. La OMS está trabajando con asociados de todo el mundo para ayudar a coordinar las principales etapas de este proceso, de manera que, entre otras cosas, se facilite el acceso equitativo y seguro a las vacunas.

El primer programa de vacunación colectiva se puso en marcha a principios de diciembre de 2020. Se han administrado al menos 13 vacunas distintas a través de cuatro plataformas, y 9 fueron las incluidas en la lista para *uso en emergencias* (EUL, por sus siglas en inglés) por la OMS. Sin embargo, debido a que se han desarrollado hace tan solo unos meses, aún se desconoce la duración de la inmunidad que confieren y es necesario seguir investigando para responder a esta pregunta. Cabe aclarar que existen datos alentadores con respecto a la inmunidad generada luego de su administración.

La información actualizada acerca del desarrollo de las distintas vacunas candidatas se encuentra en el sitio de la OMS "COVID-19 vaccine tracker and landscape"²², donde se recopila información detallada de cada vacuna candidata en desarrollo contra el COVID-19 mediante el seguimiento minucioso de su progreso a través de la línea de producción. Hasta el día de hoy, 137 vacunas se encuentran en fase clínica y 194 en fase preclínica de desarrollo.

Algunas de las vacunas en fase clínica constan de plataformas que aún no tienen ningún representante aprobado, tales como las de subunidad proteica, vector viral replicativo + célula presentadora de antígenos, vector viral no replicativo + célula presentadora de antígenos y vector de expresión de esporas de antígenos bacterianos. Otras plataformas de vacunas en ensayos de fase clínica son: vector viral no replicativo, vector viral replicativo, RNA, DNA, virus inactivado y *Virus Like Particle*.

Agradecimientos: Agradecemos a la Dra. Susana Llesuy, al Dr. Miguel Ángel De Cristóforo por su apoyo y colaboración, y a Franco Fasciolo, Agustina Rosales, Nayla Vázquez, Camila Antonelli, Juan Cruz Ermocida y Sofía Raventos, quienes no integran la Revisión pero participaron a través de la preparación de material.

La revisión fue realizada en la asignatura Biotecnología y Biotecnología Farmacéutica del último año de las Carreras de Bioquímica y Farmacia, del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Saxena SK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics. Singapore: Springer Nature; 2020. 213 p.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020;396(10262):1595-1606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1).
- Defendi HGT, da Silva Madeira L, Borschiver S. Analysis of the COVID-19 vaccine development process: an exploratory study of accelerating factors and innovative environments. *J Pharm Innov*. 2022;17(2):555-571. <https://doi.org/10.1007/s12247-021-09535-8>.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-527. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA. 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. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
- Nasreen S, Chung H, He S, et al. Effectiveness of mRNA and ChAdOx1 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe outcomes with variants of concern in Ontario. *medRxiv* 21259420 [Preprint]. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420>.
- JCOVDEN suspensión inyectable. ATC: Vacuna recombinante (Ad26) frente a COVID-19. Prospecto para el usuario [Internet]. Madrid: Janssen; Vidal Vademecum [citado 2022 mar 11]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-covid-19+vacune+janssen_prospecto-49466.
- Jones I, Roy P, Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021;397(10275):642-643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4).
- Pilkington EH, Suys EJA, Trevaskis NL, et al. From influenza to COVID-19: Lipid nanoparticle mRNA vaccines at the frontiers of infectious diseases. *Acta Biomater*. 2021;131:16-40. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.06.023>.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- Perelli L, García Martí S, Alfie V, et al. Vacunas contra la COVID-19 [Internet]. Buenos Aires: IECS; 2021 ene 14 [citado 2022 mar 11]. (Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 814). Disponible en: <https://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/IECS-IRR-818-4.pdf>.
- COVID19 Vaccine Tracker [Internet]. VIPER Group COVID19 Vaccine Tracker Team. 2022 [citado 2022 mar 11]. Disponible en: <https://covid19.trackvaccines.org/>.
- Moderna announces primary efficacy analysis in Phase 3 COVE study for its COVID-19 vaccine candidate and filing today with U.S. FDA for emergency use authorization [Internet]. Moderna; 2020 nov 30. Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study>.
- Phase III double-blind, placebo-controlled study of AZD1222 for the prevention of COVID-19 in adults [Internet]. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04516746). Bethesda, MD: ClinicalTrials.gov; 2020 Aug 18, last update 2022 Oct 7 [citado 2022 oct 14]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746?term=astrazeneca&cond=covid-19&draw=2>.
- A study of Ad26.COV2.S for the prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in adult participants [Internet]. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04505722). Bethesda, MD: ClinicalTrials.gov; 2020 Aug 10, last update 2022 Sept. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722>.

16. Phase III trial of a COVID-19 vaccine of adenovirus vector in adults 18 years old and above. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04526990). Bethesda, MD: Clinicaltrials.gov; 2020 Aug 26, last update 2021 Jan 22. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990?term=vaccine&cond=covid-19&draw=6>.
17. A phase III clinical trial of the immunogenicity and safety of the gam-COVID-Vac vaccine against COVID-19 in the UAE (Sputnik-UAE) [Internet]. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT044656613). Bethesda, MD: ClinicalTrials.gov; 2020 Dec 7 [citado 2022 oct 14]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT044656613>.
18. Clinical trial for SARS-CoV-2 vaccine (COVID-19) [Internet] (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04582344). Bethesda, MD: ClinicalTrials.gov; 2020 Oct 9; last update 2022 Aug 4. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04582344>.
19. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy, safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of BBV152, a whole virion inactivated vaccine in adults greater than or equal to 18 years of age [Internet]. (CTRI/2020/11/028976). New Delhi: Clinical Trials Registry India; 2020 Sept 11, last update 2022 March 11 . Disponible en: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48057&EncHid=&userName=sars-cov-2%20vaccine>.
20. Efficacy, safety and immunogenicity of inactivated SARS-CoV-2 vaccines (vero cell) to prevent COVID-19 in healthy adult population in Peru healthy adult population in Peru (Covid-Peru) [Internet]. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04612972). Bethesda, MD: ClinicalTrials.gov; 2020 Nov 3, last update 2021 April 30. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04612972>.
21. A study to evaluate the efficacy, immune response, and safety of a COVID-19 vaccine in adults \geq 18 years with a pediatric expansion in adolescents (12 to < 18 years) at risk for SARS-CoV-2 [Internet]. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04611802). Bethesda, MD: ClinicalTrials.gov; 2020 Nov 2, last update 2022 Aug 5 . Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611802>.
22. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.