

## REVISION BIBLIOGRAFICA VACUNAS ANTI-COVID

Martínez Alfaro Minerva<sup>1</sup>, Alcaraz Contreras Yolanda<sup>2</sup>, Aguilar Rojas Verónica<sup>3</sup>, Cruz Aguilar Montserrat<sup>4</sup>, Juárez Rivera Bibiana Elena<sup>5</sup>, Orozco Domínguez María Fernanda<sup>6</sup>, Trigueros Mancera David Salomón<sup>7</sup>, Zenith Conde Lianneth<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato  
alfarom@ugtomx<sup>1</sup>

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato  
yolaalca@ugtomx<sup>2</sup>

<sup>3</sup>Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato  
v.aguilarrojas@ugtomx<sup>3</sup>

<sup>4</sup>Lic. Ingeniería Biomédica, División de Ciencias e Ingeniería, Campus León, Universidad de Guanajuato  
m.cruzaguilar@ugtomx<sup>4</sup>

<sup>5</sup>Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato  
be.juarezrivera@ugtomx<sup>5</sup>

<sup>6</sup>Lic. Médico Cirujano, Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
fernanda25tec34@gmail.com<sup>6</sup>

<sup>7</sup>Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato  
ds.triguerosmancera@ugtomx<sup>7</sup>

<sup>8</sup>Servicio Nacional de Aprendizaje, Colombia  
lianethconde15@gmail.com<sup>8</sup>

### Resumen

La enfermedad por coronavirus (COVID 19) surgió a finales de diciembre del 2019 y fue considerada como una pandemia en marzo del 2020. A más de dos años de declarada la pandemia se cuenta con pocas opciones de tratamiento para la COVID-19; por lo que la vacunación contra el virus SARS-CoV-2 es la estrategia que se ha utilizado a nivel mundial para la prevención de formas graves de la enfermedad. Ante la emergencia de salud pública han sido autorizadas para uso de emergencia diversas vacunas, algunas elaboradas a base de tecnología que utiliza ARNm, vectores adenovirales, virus inactivos, subunidad proteica y vacunas de ADN. Por otro lado, se han reportado informes sobre la eficacia y seguridad de las vacunas y se han descrito diversas reacciones adversas, la gran mayoría autolimitadas y clasificadas como leves; sin embargo, también se han descrito otro tipo de reacciones consideradas serias como la trombocitopenia asociada a las vacunas que utilizan vectores adenovirales y la miocarditis para las vacunas que utilizan tecnología de ARNm. En esta revisión se describen aspectos generales de la enfermedad por el virus del SARS-CoV-2, así como las características de las vacunas Sputnik V, Cansino, AstraZeneca, Johnson, Pfizer, Moderna y CoronaVac.

**Palabras clave:** Coronavirus, COVID19, SARS-CoV-2, vacunas anticovid.

## COVID-19

COVID-19 es una enfermedad similar a la neumonía que se identificó por primera vez en Wuhan (China). La enfermedad está causada por un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2, similar al virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El SARS-CoV-2 pertenece al género de betacoronavirus y comparte una secuencia genómica del 79,6% con el SARS-CoV y el 50% con el MERS-CoV. Tiene un ARN genómico positivo monocatenario (ssRNA) con una longitud de aproximadamente 30 Kb.

Los virus RNA de la familia coronavirus fueron aislados en los años de 1960 y hacia el año 2002 ya se habían identificado coronavirus asociados a neumonía atípica. Los coronavirus tienen varios hospederos, entre ellos pájaros y mamíferos.

## ESTRUCTURA DEL VIRUS

Los virus son de estructura esférica de 80-120 nm de diámetro. Con una envoltura de lipoproteína con puntas que recuerdan una corona, su forma se parece a los virus de la influenza. Al igual que el SARS-CoV y muchos otros coronavirus, el SARS-CoV-2 utiliza su glicoproteína de superficie para entrar en las células del huésped. Cada unidad del trímero de la espiga contiene una subunidad S1 y S2, con la subunidad S1 N-terminal se une al receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) a través de un dominio interno de unión al receptor (RBD). El SARS-CoV-2 tiene 4 proteínas estructurales, 16 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias. <sup>(1)</sup>

## Proteínas Estructurales

**Proteína Spike (S).** La proteína S se une a los receptores de las células, media la fusión de la membrana viral con la célula hospedera, lo que asegura la translocación del genoma viral al citoplasma de las células; también participa en el ensamblaje del virus. Esta proteína tiene un peso molecular de 180 kDa. Su estructura contiene las subunidades funcionales S1 y S2 situadas en su ectodominio. La subunidad S1 tiene un dominio N-terminal, un dominio C-terminal y un dominio de unión al receptor conservado (RBD) que contiene un núcleo y un motivo de unión al receptor (RBM). Esta subunidad media la unión al receptor de la ECA 2, donde residuos de aminoácidos como Lys317 y Phe486 del dominio RBD podrían ser clave en esta interacción. Por otro lado, la subunidad S2 tiene en su estructura un dominio peptídico de fusión (FP), una heptada-1 y -2 repetición (HR1, HR2) y un dominio transmembrana (TM), que permiten la fusión de las membranas viral y membranas celulares. La proteína S requiere una escisión de la proteasa para la activación de su potencial de fusión. <sup>(2)</sup>

**Proteína de la envoltura (E).** Tiene muchas similitudes con las secuencias de otros coronavirus; sin embargo, hay características distintivas como la sustitución de residuos de glutamato a glutamina o residuos de aspartato por arginina y la sustitución de la díada Ser-Phe por Thr-Val en las posiciones 55-56. Esta proteína es la más pequeña de las cuatro proteínas estructurales, con 76 aminoácidos de longitud. Su estructura tiene un aminoácido corto cargado negativamente hidrofílico, un extremo hidrofílico de 7 a 12 aminoácidos, seguido de un gran dominio transmembrana (TMD) de 25 aminoácidos hidrofóbico y termina con un extremo carboxilo largo de carga variable. La región hidrofóbica del TMD contiene una hélice anfipática que se oligomera para formar un conductor de iones en las membranas. <sup>(2)</sup>

**Proteína de membrana (M).** Esta glicoproteína integral de membrana es la más abundante de las cuatro proteínas y proporciona la morfología del virión. Tiene una longitud de aproximadamente 220-260 aminoácidos con un dominio de longitud N-terminal, integrado en la membrana del virus a través de tres dominios transmembrana etiquetados como tm1, tm2 y tm3. Su extremo amino terminal corto constituye un ectodominio fuera de la membrana, mientras que su C-terminal se encuentra en el lado citoplásmico de la membrana del virión. El ectodominio puede estar glicosilado, lo que afecta al tropismo de los órganos a infectarse y la capacidad de inducir interferón (IFN) de algunos coronavirus. Además, presenta la inserción de un residuo de serina en la posición 4 como una característica única en el SARS-CoV-2.

Durante el ensamblaje, proporciona un andamiaje para las partículas virales, estabiliza la proteína N (complejo proteico N-ARN) y el núcleo interno de los viriones; también es necesario para la retención de la proteína S en el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) y su incorporación a nuevos viriones. La coexpresión de M y E forman la envoltura viral, su interacción es suficiente para la producción y liberación de partículas similares al virus. <sup>(2)</sup>

**Proteína de la nucleocápside (N)** Su estructura está formada por dos dominios bien plegados conocidos como el dominio N-terminal (NTD) y el dominio C-terminal (CTD). Se une directamente al ARN viral y le proporciona estabilidad a éste. Además, se ha descubierto que es antiviral RNAi e inhibe la actividad de la ciclina-CDK (quinasa dependiente de ciclina); esta inactivación da lugar a la hidrofosforilación de la proteína del retinoblastoma y, a su vez, inhibe la progresión de la fase S en el ciclo celular.

El genoma del virus codifica 16 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias que son importantes en la biogénesis de las nuevas partículas virales. Una de éstas es una ARN polimerasa dependiente de ARN que cataliza la replicación viral del ARN y 2 proteasas que son responsables de la autólisis de las proteínas virales. <sup>(2)</sup>

### Proteínas No Estructurales

- Las 16 proteínas no estructurales provienen de las poliproteínas PP1a y PP1ab expresadas por el ORF y PP1ab expresadas por ORF1a y ORF1ab, respectivamente. <sup>(3)</sup>
- Desempeñan un papel fundamental en la replicación del virus dentro de las células huésped. <sup>(4)</sup>

## ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL VIRUS

El genoma de los coronavirus es una molécula de RNA sencilla de sentido positivo de entre 27 y 32 Kb. Es uno de los genomas virales más grande conocidos. Este genoma codifica para 28 o 29 proteínas, incluyendo 4 o 5 proteínas estructurales.

Además, tiene una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3'-end y una tapa metilada en el 5'-end, teniendo una estructuralmente similar al ARN mensajero (ARNm) de las células eucariotas. Este ARN consta de 15 marcos de lectura abiertos (ORF) que son secuencias de ARN comprendidas entre un codón de inicio de la traducción y un codón de terminación. En el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 en los dos tercios cercanos al extremo 5' de su genoma, están los ORF1a y ORF1b que codifican las poliproteínas 1a (PP1a) y 1ab (PP1ab), respectivamente; la escisión de estas poliproteínas origina las proteínas no estructurales (Nsp1-16), que constituyen el complejo replicasa-transcriptasa viral. <sup>(5)</sup>

Por otro lado, en la tercera parte, cerca del extremo 3', están los ORFs S, E, M y N, que codifican la espiga (S), la envoltura (E), la nucleocápside (N) y la membrana (M), respectivamente, y los ORFs que codifican las proteínas accesorias. <sup>(5)</sup>

## PROCESO DE INFECCION

El reconocimiento del receptor es el primer paso para la infección viral (Figura 1). La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), es el principal receptor del virus SARS-CoV-2. ACE-2 es una proteína de 805 aminoácidos con un dominio de zinc, posee en su región amino terminal un dominio peptidasa. SARS-CoV-2 se une con gran afinidad a ACE-2 a través del dominio peptidasa. ACE-2 está expresada en pulmones, corazón, riñones, ovarios y tracto gastrointestinal. En pulmones se expresa en las células epiteliales alveolares tipo 2, en el epitelio bronquial y en el endotelio vascular. La proteína ACE-2 transforma la angiotensina uno en angiotensina 2. Es probable que el virus al unirse a la proteína ACE-2 provoque la acumulación de angiotensina 2 lo que favorecería la vasoconstricción y las reacciones inflamatorias; este proceso facilitaría la trombosis. <sup>(5)</sup>

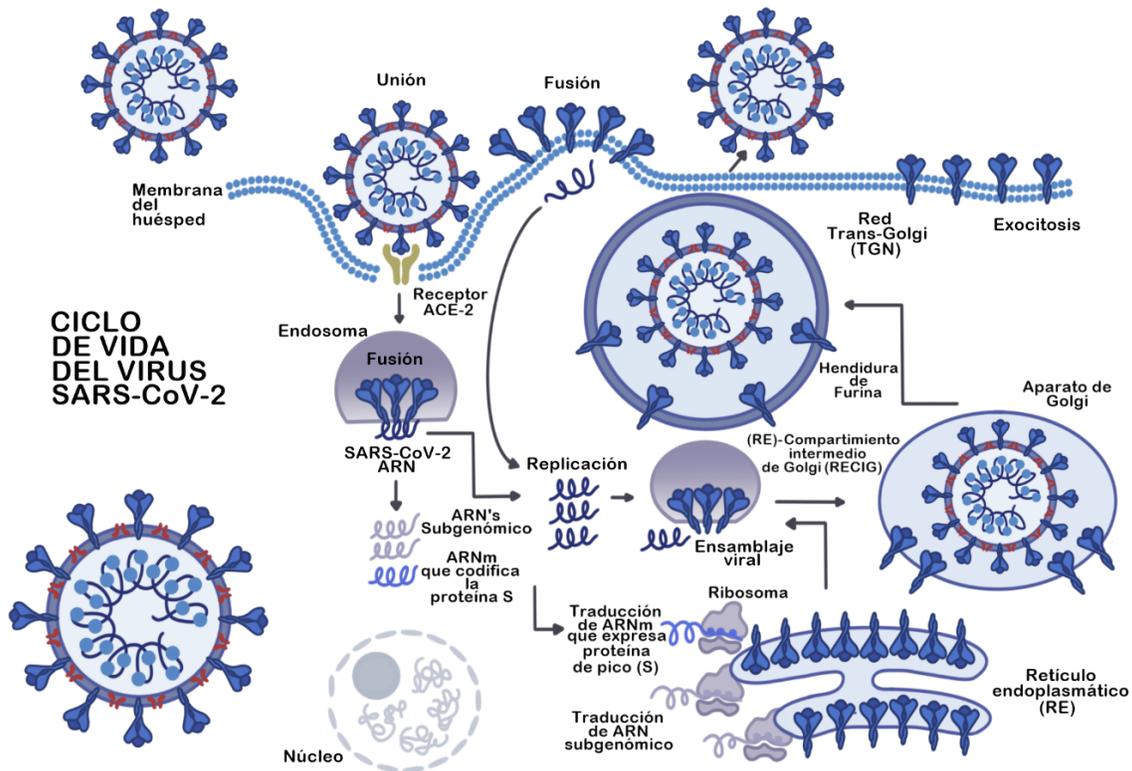


Figura 1 Ciclo de vida del SARS-CoV-2

## COVID PERSISTENTE

La inmunoadaptación, se observa en pacientes con COVID-19 una respuesta inmunitaria disfuncional caracterizada por una disminución del número de linfocitos, hiperinflamación, respuesta citotóxica alterada y agotamiento inmunitario que conduce a un aumento de la carga viral. La respuesta aberrante o exagerada del sistema inmunitario del huésped puede provocar una enfermedad grave e incluso la muerte si el tratamiento no es adecuado. <sup>(6)</sup>

Entre los que se recuperan de COVID-19, algunos desarrollan síntomas persistentes durante meses, una condición conocida como COVID prolongado. La persistencia del SARS-CoV-2 en ciertos tejidos, evidenciada por algunas investigaciones, es uno de los contribuyentes sugeridos a la COVID prolongado. En tales pacientes, el papel del sistema inmunitario al ejercer presión de selección inmunitaria sobre las células infectadas por el virus a través de los mecanismos de inmunoadaptación podría estar involucrado en la persistencia de la enfermedad. <sup>(6)</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

COVID-19 afecta a las personas de forma muy distinta. La mayoría de las personas infectadas desarrollarán una enfermedad de leve a moderada y se recuperarán sin necesidad de hospitalización.

### Síntomas COVID-19

Síntomas más comunes son: fiebre, tos, cansancio y anosmia.

Síntomas menos comunes: dolor de garganta, dolor de cabeza, dolores y molestias, diarrea y erupción en la piel o decoloración de los dedos de las manos o de los pies.

Síntomas graves: Dificultad para respirar o falta de aliento, pérdida del habla o de la movilidad o confusión y dolor en el pecho.

## VACUNAS COVID

Tabla 1. Tipos de vacunas <sup>(7)</sup>

Covid-19 Vacunas					
TIPOS	Vacunas con vectores virales	Vacunas ARN	Virus inactivado	Subunidad proteica	Vacunas de ADN
<b>PROPIEDADES</b>	Utilizan un virus no patógeno que expresa genes de COVID antigénicas.	ARN modificado para codificar la proteína SPIKE del COVID, tienen como acarreador un sistema de nanopartículas lipídicas.	Utiliza el virus de COVID inactivado, sin probabilidad de replicarse. Requiere varias dosis para aumentar su eficacia.	Utilizan un fragmento de proteína SPIKE. Son más seguros en personas inmunodeprimidas.	Utilizan información genética (ADN) para producir proteínas específicas.
<b>MARCAS</b>	VAXZEVRIA (AZD1222 o ChAdOx1-S) de Oxford-AstraZeneca  Convidencia (AD5-nCOV) de CanSino Biologics Inc.  Sputnik V  Jansen	SPIKEVAX (ARNm-1273) de Moderna Biotech  COMIRNATY® (tozinameran o BNT162b2) de Pfizer/BioNTech	CoronaVac by Sinovac Life Sciences Co., Ltd.  BBIBP-CorV (Vero Cells) by Sinopharm  COVAXIN® (BBV152) by Bharat Biotech	NUVAXOVID™ (NVX-CoV-2373) de Novavax	INO-4800 de Inovio Pharmaceuticals

## VACUNAS CON VECTORES VIRALES

Los vectores adenovirales (Ad) con replicación defectuosa han demostrado su utilidad como plataforma de vacunas que responden a brotes durante la pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Las vacunas adenovirales (Ad) con replicación defectuosa han sido una plataforma destacada en la respuesta a la pandemia del SARS-CoV-2, con vacunas basadas en tres tipos de Ad: HAdV-C5 (Ad5); ADV-D26 (Ad26); y el chimpancé Y25 (ChAdOx1). El uso de un virus vector (Ad5) ha sido utilizado antes en la vacuna del Ébola y se usa también en la vacuna Cansino. La vacuna de Oxford-AstraZeneca usa un virus de chimpancé. <sup>(8)</sup>

La vacuna contra el adenovirus es absorbida por las células musculares o las células presentadoras de antígenos (APC) en el sitio de la inyección o después del tráfico a los ganglios linfáticos drenantes (dLN). En las células parenquimatosas, la absorción puede estar mediada por endocitosis. La vacuna contra el adenovirus escapa de la endosoma. Las cápsides de adenovirus parcialmente desmontadas se dirigen al núcleo utilizando la red de microtúbulos. Una vez en el núcleo, se transcribe el antígeno transgénico de la vacuna codificado. El ARNm correspondiente al antígeno transgénico codificado se exporta al citoplasma y se traduce en proteína. El antígeno se expresa, y parte del antígeno es degradado por la proteasoma. Dependiendo del diseño del antígeno, las glicoproteínas que normalmente se trafican a la membrana plasmática seguirán este camino y potencialmente pueden ser reconocidas por anticuerpos. El antígeno peptídico puede ser procesado de diferentes maneras:

-degradado se puede cargar en MHC clase I para su presentación directa a las células T CD8 +.

-los antígenos secretados pueden liberarse en el espacio extracelular, este puede ser eliminado por macrófagos u otros APC en el sitio de la inyección posteriormente presentados a las células T a través de moléculas MHC apropiadas. <sup>(8)</sup>

## Sputnik V

La vacuna usa un adenovirus recombinante heterólogo el adenovirus 26 (Ad26) y el adenovirus 5 (Ad5) como vectores de expresión. Se administran 2 diferentes vectores con 21 días de diferencia para asegurarse de que la inmunidad adquirida al adenovirus en la primera dosis no reduzca la respuesta inmunitaria a una segunda dosis.

El virus acarreador ha sido modificado, las regiones E1 y E3 han sido eliminadas y no puede iniciar la infección. Solo entra a las células y expresa la proteína Spike. Las células infectadas son destruidas por respuesta inmune del cuerpo.

Los adenovirus son usados como vectores porque pueden acomodar material genético muy grande, son modificados para no replicarse. Además, aseguran una respuesta inmune adecuada, por lo que no requieren la administración de coadyuvante. La estructura de la vacuna le permite una estabilidad para poder ser almacenada a  $-18^{\circ}$  C. Sin embargo, requieren dosis más altas de  $10^{11}$  partículas. Los estudios demuestran que se requieren al menos de 18 días de la primera dosis para prevenir la enfermedad severa. En la fase 1/2 muestra que hay un 100% de seroconversión en todos los vacunados. Se detectó después de 28 días inmunidad celular secreción de interferón gama en el día 28 post-vacunación en 38 sujetos que fueron estudiados. En la fase 3 participaron 20 mil, personas el 75% fue vacunada, en estas se demostró una seroconversión de 91.6%, la eficacia aumenta al 95% en los 42 días después de la primera dosis y a 21 días después de la segunda dosis. La vacuna muestra una eficacia del 100% para reducir la enfermedad grave. <sup>(9)</sup>

Los efectos adversos son síntomas de gripa, dolor en sitio de la inyección, dolor de cabeza y astenia. En un estudio en población abierta que recibieron 2 dosis el 76 % reportó un efecto adverso, pero solo el 2.1 reportó efecto adverso severo. En personas mayores de 60-89 años las reacciones severas fueron solo del 0.8%.

La producción de esta vacuna es económica y se ha dejado libre su producción lo que facilita su producción en países de bajos recursos. En su versión liofilizada la vacuna puede ser mantenida entre 2-8 °C. Los principales contras de esta vacuna radican en su falta de reportes de estudios en humanos. La fase uno solo reportó pocos participantes, los resultados de la fase 3 no fueron publicados. Se estima también que la población del tercer mundo tiene un alto porcentaje de anticuerpos contra el Ad5 lo que disminuiría la eficacia de la vacuna. Actualmente no se han hecho estudios comparativos de eficacia entre las vacunas. No se sabe si la producción de la proteína S mutada en las diferentes vacunas altera su eficacia a largo plazo. <sup>(9)</sup>

## CanSino

Una dosis de Ad5-nCoV contiene  $5 \times 10^{10}$  partículas virales de adenovirus humano tipo 5 que codifican la glicoproteína Spike (S) del SARS-CoV-2. Ad5-nCoV se administra por vía intramuscular como una inyección intramuscular única (0,5 ml por dosis). Se puede utilizar en la vacunación de serie primaria o como dosis de refuerzo. <sup>(10)</sup>

Se propone una vida útil de 12 meses para viales de dosis única o de tres dosis sin abrir. La vacuna se presenta en viales de vidrio de dosis única o viales de vidrio multidosis que contienen 3 dosis por vial (0,5 ml por dosis). La vacuna debe almacenarse y transportarse entre 2 y 8 °C.

En las viales multidosis, después de retirar la primera dosis, el vial puede mantenerse a 2-8 °C durante un máximo de 6 horas. El vial debe desecharse si la vacuna no se usa dentro de este tiempo.

La eficacia contra la enfermedad grave fue del 92 % (IC 95 %: 36–99) a partir de los 28 días posteriores a la vacunación y del 96 % (IC 95 %: 71–99) a partir de los 14 días posteriores a la vacunación. Hubo cuatro muertes relacionadas con COVID-19 en el grupo de placebo y ninguna en el grupo de Ad5-nCoV. <sup>(11)</sup>

## Oxford/AstraZeneca

ChAdOx1-S nCoV-19 es una vacuna vectorizada con adenovirus de chimpancé defectuosa en la replicación que expresa el gen de la glicoproteína del pico SARS-CoV-2 de longitud completa de Oxford-AstraZeneca. ChAdOx1-S nCoV-19 parece ser mejor tolerada en adultos mayores que en adultos más jóvenes y tiene una inmunogenicidad similar en todos los grupos de edad después de una dosis de refuerzo. <sup>(12)</sup>

El esquema de vacunación recomendado es de dos dosis administradas con una diferencia de entre 8 y 12 semanas. El SAGE recomienda una dosis adicional a las personas con inmunodeficiencia con la finalidad de disminuir el riesgo de formas graves de la enfermedad. <sup>(10)</sup>

La eficacia de la vacuna que se produjo más de 14 días después de la segunda dosis fue del 70,4 % y ésta fue similar cuando se evaluó a partir de los 21 días posteriores a la primera dosis lo que sugiere que existe al menos una protección a corto plazo con una dosis. <sup>(13)</sup>

Un estudio realizado en vietnamitas demostró que la vacuna es inmunogénica. Los anticuerpos neutralizantes aumentaron después de cada dosis, y la tasa de seroconversión alcanzó el 98,1 % a los 14 días después de la segunda dosis. Tres meses después de la primera dosis los niveles de anticuerpos neutralizantes disminuyeron, sin embargo, el 94,7 % de los participantes permanecieron seropositivos. <sup>(14)</sup>

Los hallazgos de los ensayos clínicos de fase 2/3 mostraron que la IgG específica de la proteína pico se desarrolló dentro de las 2 semanas posteriores a la vacunación; y a los 14 días después de la segunda dosis hubo una tasa de seroconversión > 99%. Paralelamente a estos informes, datos reales del Reino Unido mostraron que la administración de la segunda dosis aumentó la protección del 65 % con la primera dosis al 70 % con la segunda dosis. <sup>(14)</sup>. Ante esta situación actualmente se recomienda una dosis de refuerzo que puede aplicarse entre 4 y 6 meses después de completar el esquema de vacunación. <sup>(10)</sup>

Se han reportado eventos adversos trombóticos después de la administración de vacunas COVID-19 vectorizadas con adenovirus los cuales se consideran que se deben al deterioro o ausencia de la unión del factor X protector a la proteína hexón de adenovirus de la cápside ChAdOx1 y Ad26. <sup>[15]</sup> Sin la unión del factor protector X, algunas características de la proteína hexón de la cápside del adenovirus son afectadas por una mayor exposición al entorno del huésped. Por otro lado, los aminoácidos de la proteína hexón que naturalmente llevan una carga negativa a pH neutro (ácido aspártico y ácido glutámico), la sulfatación de algunos aminoácidos puede aumentar la carga negativa general en la superficie del virión. Se ha sugerido que hasta el 1 % de todos los residuos de tirosina en las proteínas experimentan una sulfatación secundaria, aunque esto puede ser una sobreestimación; dada la presencia de 56 residuos de tirosina en la proteína monómera de hexón, podría haber hasta 240 grupos sulfato cargados negativamente en la cápside del virus (que contiene 240 trímeros de hexón). Una superficie de la cápside de un adenovirus que no esté protegida por múltiples moléculas del factor X se parecerá, por lo tanto, a otras especies polianiónicas (y posiblemente polisulfatadas), promoviendo interacciones que son consistentes con el desarrollo de trombocitopenia inducido por vacunación. <sup>(15)</sup>

## Johnson & Johnson

La vacuna COVID-19 de Johnson & Johnson utiliza tecnología que involucra un adenovirus tipo 26 el cual es un virus natural y se presenta con baja prevalencia en humanos. El adenovirus normalmente es responsable de síntomas similares al resfriado común y sirve como vector viral para administrar material genético que codifica el antígeno de pico. El ADN en el adenovirus se modifica para que produzca una parte clave de la partícula del virus SARS-CoV-2 a la que el cuerpo desarrolla una respuesta inmune. El adenovirus que transporta la partícula de ADN del SARS-CoV-2 no puede multiplicarse, ya que se elimina un gen de replicación, por lo que es incapaz de causar infección. Debido a que este sistema se basa en moléculas de ADN estables, no requiere almacenamiento ultra frío, lo que facilita su distribución. Los ingredientes de la vacuna están compuestos por ácido cítrico monohidratado, citrato trisódico dihidratado, etanol, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, polisorbato-80 y cloruro de sodio. <sup>(10)</sup>

Inicialmente la dosificación utilizada para esta vacuna fue en un esquema de dosis única, sin embargo, la OMS recomienda que de ser posible se realice una segunda administración con una diferencia entre 2 y 6 meses. La eficacia de dos dosis con intervalo de 2 meses fue del 94% respecto a la eficacia del 72% con la dosis única. <sup>(10)</sup>

La trombocitopenia inducida por vacunación es una complicación rara que se observó anteriormente en la vacuna de AstraZeneca y, más recientemente, en la vacuna de Johnson & Johnson. Ambas vacunas usan un vector viral para la entrega. <sup>(15)</sup>

## VACUNAS mRNA

Las vacunas de Pfizer y Moderna elaboradas con ARNm modificado están formuladas en partículas lipídicas que permiten la entrega en las células huésped para inducir la expresión del antígeno S del SARS-CoV-2. <sup>(16)</sup> El ARNm codifica específicamente para el antígeno S2-P, que consiste en el SARS -Glicoproteína CoV-2 con anclaje transmembrana. El objetivo de la vacuna es provocar respuestas de las células B y T contra la proteína de punta mediante la producción de anticuerpos contra S2-P de longitud completa y el dominio de unión al receptor.

El potente sistema de liberación de nanopartículas de lípidos utilizado por las vacunas en combinación con el uso de nucleótidos modificados que evitan la activación temprana de los genes asociados con el interferón son características únicas que contribuyen a su eficacia. Las vacunas de ARNm pretenden producir una expresión prolongada de proteínas, inducción de células auxiliares foliculares T específicas de antígeno y activación de células B del centro germinal. <sup>(17)</sup>

### Pfizer

La vacuna de Pfizer-BioNTech COVID-19 contiene ARN mensajero modificado con nucleósidos (ARNmod) que codifica la glucoproteína de punta viral (S) del SARS-CoV-2. La vacuna está formulada con nanopartículas lipídicas que contienen al ARNm y los siguientes ingredientes: lípidos ((4 hidroxibutil)azanedil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2 hexildecanoato), 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N ditetradecilacetamida, 1,2-diestearoil-snglicero-3-fosfolina y colesterol), cloruro de potasio, fosfato de potasio monobásico, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico dihidrato y sacarosa. <sup>(18)</sup>

La vacuna Pfizer se suministra en un vial de dosis múltiples en forma de suspensión congelada estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino. Debe ser almacenada en congelación a una temperatura entre -80 °C y -60 °C. Previo a la administración, la vacuna debe ser descongelada y diluida en su vial original con 1,8 ml de cloruro de sodio al 0,9%. Después de la dilución, el volumen es suficiente para 5 dosis de 0,3 ml cada una y es estable hasta por 6 horas conservada entre 2 y 25 °C.

La administración de la vacuna se hace por vía intramuscular en un esquema de dos dosis con 21 a 28 días de diferencia. En cada administración se inyectan 30 µg los cuales están contenidos en un volumen de 0,3 ml. <sup>(18)</sup>

En participantes sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2 se encontró que la eficacia a los 7 días posteriores a la recepción de la segunda dosis fue del 95%, mientras que, en otro grupo de participantes, incluidos pacientes con o sin infección previa fue mayor del 94%. La eficacia contra la COVID-19 grave que se produjo después de la primera dosis fue del 88,9 %.

Entre todos los participantes independientemente de la evidencia de infección antes o durante el régimen de vacunación, 50 casos de COVID-19 ocurrieron después de la primera dosis en el grupo BNT162b2 en comparación con 275 casos en el grupo placebo, lo que indica una eficacia estimada de la vacuna del 82 % contra la COVID-19 confirmada después de la primera dosis. <sup>(18)</sup>

## Moderna

La vacuna mRNA1273 de Moderna codifica la proteína de pico de longitud completa y es similar en composición a la vacuna de Pfizer. <sup>(16)</sup> Contiene un ARN mensajero monocatenario con una limitación en 5' de ARNm sintético que codifica la glicoproteína de punta estabilizada antes de la fusión (S) del virus SARS-CoV-2. La vacuna también contiene los siguientes ingredientes: lípidos (SM-102, 1,2 dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol2000 [PEG2000-DMG], colesterol y 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina [ DSPC]), trometamina, clorhidrato de trometamina, ácido acético, acetato de sodio y sacarosa.

Se proporciona como una suspensión congelada almacenada entre -25° y -15°C en vial multidosis que contiene 10 dosis. Es una suspensión congelada estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino. La vacuna debe descongelarse antes de su administración. Después de descongelar, se pueden extraer un máximo de 10 dosis (0,5 ml cada una) de cada vial.

Los viales se pueden almacenar refrigerados entre 2° y 8°C hasta 30 días antes del primer uso. Los viales sin abrir se pueden almacenar entre 8° y 25°C hasta por 12 horas. Después de que se haya extraído la primera dosis, el vial debe mantenerse entre 2 y 25 °C y desecharse después de 6 horas. <sup>(19)</sup>

La vacuna moderna es aplicada en dos dosis de 100 µg (0.5 ml) con 28 días de separación El lugar de aplicación es intramuscular en el músculo deltoides.

La versión estabilizada previa a la fusión de la proteína espiga del SARS-CoV-2 codificada por mRNA-1273 es una vacuna encapsulada en LNP con una eficacia del 94,1 % contra la enfermedad de COVID-19, según los hallazgos de estudios de fase III. <sup>(20)</sup>

## Efectos adversos de las vacunas de mRNA

Los efectos adversos observados se clasifican en locales y sistémicos. Los efectos locales son enrojecimiento, inflamación y dolor en el sitio de la inyección. Mientras que los efectos sistémicos son fiebre, dolor de cabeza, fatiga, escalofríos, vómitos, diarrea, dolor muscular, y dolor articular.

Existen otros efectos adversos clasificados como severos que han sido observados posterior a la vacunación, entre ellos destacan adenopatías axilares y miocarditis asociada a la vacunación. Para esta última, algunos de los criterios de diagnóstico incluyen haber recibido la vacuna de mRNA contra la COVID-19 y síntomas clínicos como dolor en el pecho, dificultad para respirar, palpitaciones, biomarcadores inflamatorios o cardíacos elevados, anomalías electrocardiográficas o de imágenes cardiovasculares no invasivas después de la administración de la vacuna. <sup>(20)</sup>

Desde abril de 2021, más de 1000 pacientes han sido notificados al Sistema de Informe de Eventos Adversos a Vacunas (VAERS) con presunta miopericarditis luego de la administración de las vacunas mRNA 2019 (COVID-19) (Pfizer-BioNTech, Moderna). Los pacientes afectados predominantemente han sido varones menores de 16 años de edad, la gran mayoría de los cuales desarrollaron características clínicas de miopericarditis a los pocos días de recibir la segunda dosis de la vacuna de Pfizer-BioNTech, BNT162b2. Se ha estimado que la incidencia general notificada de miopericarditis después de la administración de la vacuna es de 4,2 y 32,4 por millón de dosis administradas en adolescentes mujeres y hombres de 12 a 17 años, respectivamente. <sup>(21)</sup>

## VACUNA CON VIRUS INACTIVADO

### CoronaVac

CoronaVac, es una vacuna desarrollada por la empresa china Sinovac, está fabricada al estilo clásico, es decir, el virus SARS-CoV-2 es cultivado en el laboratorio con un tipo de células específicas y luego se inactiva. Posteriormente, se le añade un adyuvante derivado de aluminio con el cual se busca exponer el sistema inmunológico al virus sin ningún riesgo de enfermedad grave. Según los datos publicados por la EMA, esta fórmula tiene capacidad para inducir una respuesta inmunológica eficaz con producción de inmunoglobulinas neutralizantes entre un 50 y 84 % de los casos a nivel global.<sup>(22)</sup> Aunque sigue en ensayos clínicos de fase III, la empresa está vendiéndola en el mercado y algunos países están aprobándola para su uso. La vacuna se almacena en refrigeración entre 2 y 8°C, y soporta temperaturas hasta 25°C por 6 semanas.<sup>(23)</sup>

En un estudio publicado en The New England Journal of Medicine, se mostró que la vacuna Coronavac es efectiva en el 65,9 % de las personas para prevenir contagios, en el 87,5 % para evitar hospitalizaciones, en el 90,3 % para prevenir el ingreso en unidades de cuidados intensivos y en el 86,3 % para evitar muertes a causa de la covid-19.<sup>(24)</sup> Esta vacuna fue bien tolerada e induce respuesta humoral contra el SARS-CoV-2. La revista científica The Lancet también publicó los resultados de un ensayo clínico con la vacuna CoronaVac en niños y adolescentes de 3 a 17 años. Los datos sugieren que es segura y que desencadena una fuerte respuesta entre los menores de 18 años.<sup>(25)</sup>

El SAGE (Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización) recomienda administrar 2 dosis de 0,5 ml de esta vacuna por vía intramuscular. Se recomienda que a las personas de 60 años o más se les proponga una tercera dosis de la vacuna de Sinovac como ampliación del esquema. Así mismo, se recomienda una dosis adicional de vacuna a las personas con inmunodeficiencia grave o moderada, porque estas personas tienen menos probabilidad de responder adecuadamente a la vacunación tras recibir la pauta primaria ordinaria y están expuestas a mayor riesgo de sufrir una forma grave de COVID-19.<sup>(26)</sup>

La OMS recomienda un intervalo de 2 a 4 semanas entre la primera y la segunda dosis. Dado el caso que hayan pasado las 4 semanas se debe colocar la segunda dosis en la mayor brevedad para no afectar el esquema de vacunación. La recomendación del SAGE a los países es que, a la hora de administrar una dosis adicional a los mayores de 60 años, se centren ante todo en lograr la máxima cobertura de este grupo de población con las dos primeras dosis para después pasar a administrar la tercera, empezando por los grupos de mayor edad.<sup>(26)</sup>

Al momento, no hay una publicación oficial de los resultados de estudios fase III de la vacuna CoronaVac del laboratorio chino Sinovac. En febrero de 2021 se publicaron en Lancet los resultados de los estudios fase I y II.<sup>(27)</sup> “En la fase I, los participantes se asignaron al azar para recibir la vacuna o placebo. En la fase II, los participantes se asignaron al azar a CoronaVac en dosis baja, en dosis alta o placebo. Se incluyeron un total de 743 participantes que recibieron por lo menos una dosis”.<sup>(28)</sup>

“Solo se reportó un caso de hipersensibilidad manifestada como urticaria 48 horas después de la primera dosis en el estudio de fase II, tras recibir la dosis alta de la vacuna, y esta fue tratada con clorfeniramina y dexametasona. No se observó una reacción similar después de la segunda dosis de vacuna. Tampoco se observaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna dentro de los 28 días posteriores a la administración.”<sup>(29)</sup> La vacuna CoronaVac no se debe administrar en personas con temperatura corporal mayor a los 38°C, personas que presenten alguna sintomatología relacionada con el virus SARS-CoV-2, o personas que hayan resultado positivas para el virus y aún no hayan terminado la fase aguda de la enfermedad; en este último caso se deberá esperar a que finalice el periodo de aislamiento y que la persona ya no presente ningún síntoma. Tampoco se deberá administrar en personas que hayan presentado anafilaxia por algún componente de esta vacuna.<sup>(30)</sup>

## Referencias

- Lugo FS, Padilla JMC, Linares AMV, Cordero YB, González TV. General aspects about the structure of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). :16.
- Lam Cabanillas E, Risco AL, Risco KL, Hoyos GL, Zavaleta RL, Tirado EL, et al. Molecular basis of COVID-19 pathogenesis and in silico studies of potential pharmacological treatment. *Rev Fac Med Humana [Internet]*. 29 de marzo de 2021;21(2). Disponible en: <https://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol21/iss2/22>
- Brant AC, Tian W, Majerciak V, Yang W, Zheng ZM. SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell Biosci.* diciembre de 2021;11(1):136
- Srinivasan S, Cui H, Gao Z, Liu M, Lu S, Mkandawire W, et al. Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. *Viruses (Internet)*. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fv12040360>
- Noor, R., Shareen, S., & Billah, M. (2022). COVID-19 vaccines: their effectiveness against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its emerging variants. *Bulletin of the National Research Centre*, 46(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00787-z>
- Kheshtchin, N., Bakhshi, P., Arab, S., & Nourizadeh, M. (2022). Immunoediting in SARS-CoV-2: Mutual relationship between the virus and the host. *International immunopharmacology*, 105, 108531. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108531>
- Marta, R. A., Nakamura, G., de Matos Aquino, B., & Bignardi, P. R. (2022). COVID-19 Vaccines: Update of the vaccines in use and under development. *Vacunas*, 10.1016/j.vacun.2022.06.003. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.06.003>
- L. Coughlan, E.J. Kremer, D.M. Shayakhmetov. (2022). Adenovirus-based vaccines-a platform for pandemic preparedness against emerging viral pathogens *Mol. Ther.* 10.1016/j.ymthe.2022.01.034
- Nogrady B. (2021). Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and effective. *Nature*, 595(7867), 339–340. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01813-2>
- Organización Mundial de la Salud *Lo que se debe saber sobre la vacuna Ad5-nCoV-S [recombinante] de CanSino Biologics contra la COVID-19* (10 de junio de 2022) link: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the--cansino-biologics-ad5-ncov-s--recombinant---covid-19-vaccine--what-you-need-to-know>
- CanSino BIO *Our fight against Covid-19* <https://www.cansinotech.com/>
- Ramasamy, M. N., Minassian, A. M., Ewer, K. J., Flaxman, A. L., Folegatti, P. M., Owens, D. R., Voysey, M., Aley, P. K., Angus, B., Babbage, G., Belij-Rammerstorfer, S., Berry, L., Bibi, S., Bittaye, M., Cathie, K., Chappell, H., Charlton, S., Cicconi, P., Clutterbuck, E. A., ... Oxford COVID Vaccine Trial Group. (2021). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*, 396(10267), 1979–1993. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1)
- Knoll, M. D., & Wonodi, C. (2021). Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*, 397(10269), 72–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4)
- Chau, N. V. V., Nguyet, L. A., Truong, N. T., Toan, L. M., Dung, N. T., Hung, L. M., Nhan, M. T., Man, D. N. H., Ngoc, N. M., Thao, H. P., Tu, T. N. H., Mai, H. K., Hung, D. T., Ny, N. T. H., Thanh, L. K., Anh, N. T., Hong, N. T. T., Nhu, L. N. T., Yen, L. M., ... Oxford University Clinical Research Unit COVID-19 Research Group. (2022). Immunogenicity of Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine in Vietnamese health-care workers. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(2), 556–561. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0849>
- Feldman, P. A. (2022). Proposed mechanism for rare thrombotic events after use of some Covid-19 vaccines. *Medical Hypotheses*, 159(110756), 110756. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110756>
- Hallas, D., Sprattling, R. & Fletcher, J. (2021). Methodological Analysis: Randomized Controlled Trials for Pfizer and Moderna COVID-19 Vaccines. *Journal of pediatric health care*, 35 (4), s. 443–448. doi:10.1016/j.pedhc.2021.04.001
- Patel, R., Kaki, M., Potluri, V. S., Kahar, P. & Khanna, D. (2022). A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 18 (1), s. 1–12. doi:10.1080/21645515.2021.2002083
- FDA (2020) briefing document: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. <https://www.fda.gov/media/144245/download>
- World Health Organization (2021). mRNA-1273 vaccine (Moderna) against COVID-19 Background document. WHO/2019-nCoV/vaccines/mRNA-1273/2021.1
- Asghar, N. et al. (2022). Safety, efficacy, and immunogenicity of COVID-19 vaccines; a systematic review. *Immunological medicine*, s. 1–13. doi:10.1080/25785826.2022.2068331
- Kohli, U. et al. (2022). mRNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine-Associated Myopericarditis in Adolescents: A Survey Study. *The journal of pediatrics*, 243, s. 208–213.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2021.12.025
- Paderu, S. (29 de Julio de 2021). *The conversation*. Obtenido de The conversation: <https://theconversation.com/que-sabemos-hasta-ahora-de-la-vacuna-coronvac-164653>
- Gaus, D. (2021). COVID-19: vacunas. *Práctica Familiar Rural*.
- Jara, A., Undurraga, E., González, C., Paredes, F., Fontecilla, T., & Jara, G. (2021). Eficacia de una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en Chile. *The New England Journal of Medicine*.
- Zhang, Y. Z. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-COV-2- vaccine in healthy adults aged 18 - 59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*, 181-192.

- OMS. (10 de Junio de 2021). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
- Browne, S., Beeler, J., & Roberts, J. (2020). Summary of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting held to consider evaluation of vaccine candidates for the prevention of respiratory syncytial virus disease in RSV-naïve infants. *Vaccine*, 101 - 106.
- Aguirre-Morales, N., Gómez-Henao, C., Calle, A., Cardona-Villa, R., Diez-Zuluaga, L., Santamaría-Salazar, L., . . . Chinchilla, F. (2022). Reacciones adversas asociadas a vacunas contra la COVID-19. *CES Medicina*.
- OMS. (10 de Junio de 2021). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
- Inmunizaciones, D. d., enfermedades, D. d., Salud, S. d., & Salud., M. d. (2021). *Ficha Vacuna Coronavac SARS-COV-2*. Santiago de Chile: Ministerio de Salud.