

Desarrollo de las Vacunas contra el SARS-CoV-2 y las implicancias relacionadas a la aparición de las variantes del virus

Development of Vaccines against SARS-CoV-2 and the consequences related to the emergence of new variants of the virus

Claudio F. Lanata-de las Casas^{1,2,3,a}, Lucie Ecker-Ledesma^{4,b}, Rubelio E. Cornejo-Cotos^{5,c}, Carlos R. Celis-Albújar^{5,d}, Carmen del Pilar Díaz-Parra^{5,d}, Sheby A. Ricalde-Ponce de León^{5,d}, Omar Flores-Salmón^{5,e}, Mayra Ochoa Porras^{5,f}, Bia Peña-Peralta^{5,g}, Ana I. Gil-Merino^{1,h}

Resumen

La aparición de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 tomó desprevenido al mundo entero. Sin embargo, la reacción ha sido asombrosa. En poco más de un año de la aparición del virus, se cuenta con cientos de vacunas en desarrollo y varias de ellas vienen siendo aplicadas en casi todo el mundo. En este manuscrito revisamos el estado actual del desarrollo de las vacunas, resaltando aquéllas que cuentan con estudios de Fase III (eficacia) o IV (efectividad). Además, revisamos las variantes de interés y de preocupación del virus SARS-CoV-2 detectadas hasta el momento y qué se sabe sobre de la eficacia de las vacunas contra ellas.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, vacunas, eficacia, efectividad, variantes de interés, variantes de preocupación.

Abstract

The onset of the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus found the world unprepared. However, the reaction to it has been amazing. In just over a year since the virus was recognized, there are hundreds of vaccines in development, some of them already in use in many countries of the world. In this manuscript we review the current status of vaccine development, highlighting those that are under study to evaluate its efficacy or effectiveness. We also review the variants of interest and of concern of the SARS-CoV-2 virus detected until now and what is known about the efficacy of the vaccines against them.

Keywords: SARS-CoV-2, review, COVID-19, coronavirus, vaccines, efficacy, effectiveness, variants of interest, variants of concerns.

¹Investigador Titular, Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú. ²Profesor Adjunto, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Vanderbilt, Nashville, TN, Estados Unidos de Norteamérica. ³Profesor Honorario, Departamento de Epidemiología, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Universidad de Londres, Londres, Reino Unido. ⁴Investigador Adjunto, Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú. ⁵Co-Investigador, Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú. ^aMédico Cirujano, Maestría en Salud Pública. ^bMédico Cirujano, Maestría (c) en Epidemiología Clínica con mención en métodos cuantitativos. ^cMédico Cirujano, Maestría (c) en Ciencias en Investigación Epidemiológica. ^dMédico Cirujano. ^eBiólogo. Maestría (c) en Bioquímica. ^fBiólogo. Maestría (c) en Ciencias en Investigación Epidemiológica. ^gBiólogo microbiólogo. Maestría (c) en Biología Molecular. ^hMicrobióloga. Maestría en Ciencias.

CLdIC: ORCID # 0000-0002-6994-7425, LEL: ORCID # 0000-0001-6887-2356, RCC: ORCID # 0000-0002-2136-1759, CCA: ORCID # 0000-0003-1616-0925, CdPDP: ORCID # 0000-0003-1037-2417, SRPdL: ORCID # 0000-0002-4345-0461, OFS: ORCID # 0000-0003-1883-3572, MOP: ORCID # 0000-0001-8002-3314, BPP: ORCID # 0000-0001-5534-3658, AGM: ORCID # 0000-0003-0840-4483

Introducción

La aparición en el mundo del nuevo virus SARS-CoV-2 se inicia con la publicación de su genoma viral a principios de enero de 2020⁽¹⁾, relacionados a casos clínicos reportados en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019, los que más tarde fueron llamados casos COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽²⁾. Hoy en día ya tenemos más de 230 millones de casos COVID-19 reportados en el mundo, con más de 4.8 millones de muertes⁽³⁾. Llama la atención que los dos países con más casos y muertes en el mundo sean de las Américas: los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.), que han reportado el 18% de todos los casos del mundo y el 14% de todas las muertes; y Brasil, con un 9% de los casos mundiales y un 13% de todas las muertes⁽³⁾.

Desde la aparición de este virus e incluso antes de que fuera declarado como pandemia, muchos grupos de investigación se dedicaron rápidamente al desarrollo de una vacuna segura y eficaz. Esto se ha dado de manera tan rápida que el primer ensayo clínico en humanos se inició en abril de 2020 en Seattle, Estados Unidos⁽⁴⁾. Y desde esa fecha, a la actualidad, se ha visto un desarrollo increíble, y con una velocidad nunca vista antes en la historia de la salud pública mundial, de vacunas contra este virus. La OMS reporta al 21 de setiembre de 2021 la existencia de 194 vacunas en estudios preclínicos, y 121 en estudios clínicos, de las cuales 43 vacunas están en estudios de Fase III (para evaluar su eficacia) o de Fase IV (para evaluar su efectividad)⁽⁵⁾. En diciembre de 2020 las agencias regulatorias de los Estados Unidos (la Food and Drug Administration - FDA)^(6,7) y del Reino Unido (Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency-MHRA)⁽⁸⁾, aprobaron 3 vacunas para su uso en la población general existiendo actualmente 9 vacunas en uso, cuya administración al presente ya alcanza más de 6,020 millones de dosis de vacunas en más de 180 países del mundo, habiéndose cubierto un 44% de la población mundial⁽³⁾ que ha recibido al menos una dosis de vacuna. Este increíble logro se da a los 20 meses del descubrimiento de la existencia de este virus.

En este artículo haremos una revisión del estado de las vacunas que vienen siendo usadas, así como aquéllas que se encuentran en estudios de eficacia y/o de efectividad, para luego discutir lo que se sabe en la actualidad sobre su posible eficacia o efectividad frente a las nuevas variantes del virus SARS-CoV-2 que se vienen detectando, particularmente aquéllas que la OMS ha considerado como “variantes de preocupación”.

Resultados

Estado actual del desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2

Presentamos el estado del desarrollo de vacunas, agrupadas por tipo de estrategia utilizada en su desarrollo, pues como se puede apreciar, las vacunas se comportan muy similarmente dentro de su tipo relacionado a su mecanismo de acción común. La mayoría de las vacunas se han desarrollado buscando generar inmunidad contra la llamada espiga del virus SARS-CoV-2, o proteína S, sección que es utilizada por el virus para unirse al receptor ACE2 de las células del epitelio respiratorio y digestivo humano para ingresar a nuestras células, infectándonos y replicándose.

Las vacunas de tipo ARN-mensajero (ARNm) usan el mecanismo de nuestras células por el cual los cromosomas del núcleo celular activados envían un ARNm al citoplasma para que el sistema ribosomal los lea y produzca las proteínas ahí codificadas. Las vacunas ARNm se producen con un ARNm creado sintéticamente, con el código para producir la espiga S viral, el cual se introduce dentro de una micropartícula lipídica que permite su absorción a nuestras células; en este caso, las del músculo donde se coloca la vacuna. Una vez en el citoplasma de las células musculares, los ribosomas producen muchas espigas virales, las que son excretadas a la superficie celular, induciendo una respuesta inmune. Como se describe en la tabla 1, existen 21 vacunas de tipo ARNm actualmente en estudios clínicos⁽⁵⁾. De éstas, 6 están en estudios de Fase III o IV. Este tipo de vacunas son bastante reactogénicas, produciendo en alrededor de 80% de vacunados, dolor en la zona de la inyección, malestar general, dolores de cabeza o articulares, alza térmica, etc., que se presentan en las primeras 24 a 48 horas de la inyección. De ellas, la vacuna Pfizer/BioNTech (Pfizer) es la más usada a nivel mundial, incluido el Perú. La eficacia global (casos sintomáticos con una prueba molecular positiva al virus SARS-CoV-2) es de alrededor del 95% para ambas, la vacuna Pfizer⁽⁹⁾ y la Moderna⁽¹⁰⁾, siendo aún mayor para casos moderados o severos. Para la vacuna Pfizer existen datos de su efectividad en países como Israel⁽¹¹⁾, Escocia, Reino Unido⁽¹²⁾ y EE. UU.⁽¹³⁾ que ratifican esa eficacia y han probado, luego de su segunda dosis, una alta efectividad para evitar infecciones asintomáticas, lo cual nos permite esperar que, si la mayoría de la población mundial y del Perú recibe este tipo de vacunas, se podría eliminar la transmisión viral y erradicar este virus del planeta. Recientemente se ha demostrado un 100% de eficacia (límite de confianza de 95% (LC 95%), 75-100) en adolescentes de 12 a más años⁽¹⁴⁾ y tanto la FDA como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han aprobado su

uso en adolescentes. Igualmente, la FDA ha autorizado su uso en mujeres gestantes y lactantes. Se vienen haciendo estudios adicionales, tanto con la vacuna Pfizer como con la vacuna Moderna, para evaluar la seguridad y eficacia en niños menores, siendo posible llegar a evaluar estas vacunas hasta en infantes de 6 meses o más. Además de estas dos vacunas ARNm, existe la vacuna desarrollada por el laboratorio CureVac AG⁽¹⁵⁾, ahora asociado con Bayer, la cual se viene evaluando en el Perú y en otros países con un total de casi 40,000 participantes. Datos de los resultados del estudio de Fase III recientemente pre-publicados, demuestra una eficacia general de 48% en todos los participantes, que subió a 52% en participantes de 18 a 60 años de edad. No hubo suficientes participantes mayores de 60 años para poder evaluar la eficacia en ellos. La eficacia subió a 71% en general y 77% en participantes de 18 a 60 años de edad para enfermedad moderada a severa. Se está a la espera de la respuesta de EMA para la autorización de su uso. Y finalmente, existe una cuarta vacuna ARNm desarrollada por la Academia Militar Médica y el laboratorio Walvax Bio de China, que recién ha iniciado su estudio de Fase III⁽⁶⁾.

Las vacunas de tipo inactivadas se producen “inactivando” una o más cepas del virus SARS-CoV-2 en el laboratorio y se inyectan con un adyuvante para volverlas inmunogénicas. Existen 16 vacunas inactivadas en ensayos clínicos, de las cuales hay 10 en estudios de Fase III o IV, 6 de ellas desarrolladas por laboratorios de la China⁽⁵⁾. Se tienen datos preliminares de la vacuna Sinovac en Chile y de las vacunas Sinopharm de Wuhan o Beijing, ya sea los presentados a la OMS para su precalificación, o del Perú. Como se puede apreciar en la tabla 1, solo las vacunas Sinovac y Sinopharm de Beijing tienen una eficacia global entre 50 y 80% con un incremento en casos moderados/severos, aunque para la vacuna Sinopharm se tienen muy pocos casos como para poder llegar a conclusiones en este importante subgrupo. Interesantemente, la vacuna Sinopharm no fue eficaz para prevenir infecciones asintomáticas (posible eficacia del 50%, pero el intervalo de confianza al 95% cruza el 0), y tiene muy pocos datos en personas mayores de 60 años y con comorbilidades como para saber su eficacia en esta población de alto riesgo de muerte. Aun así, la OMS/Unicef concedió a la vacuna Sinopharm de Beijing su aprobación para uso general recientemente y lo acaba de hacer para la vacuna Sinovac. Las vacunas Sinopharm Beijing y Sinovac se vienen usando masivamente en varios países. La vacuna Sinopharm Wuhan no mostró ninguna eficacia en un análisis preliminar del estudio que se lleva a cabo en la Universidad Peruana Cayetano Heredia en Lima, lo cual ha llamado la atención, pues en teoría

se han usado los mismos procedimientos de producción que para la vacuna producida en Beijing. Es interesante mencionar la reciente publicación de otras dos vacunas inactivadas producidas en la China en base a dos virus originalmente aislados en Wuhan por la empresa China National Biotec Group⁽¹⁶⁾. Ambas tuvieron una eficacia de alrededor de 75% contra casos COVID-19. No tuvieron tamaño muestral para evaluar de manera concluyente la eficacia contra enfermedad severa, que parece mayor, en el único estudio publicado en una revista científica de estas vacunas inactivadas.

Las vacunas de tipo vectores virales utilizan otro virus, generalmente de tipo adenovirus, capaz de infectar de manera restringida o sin restricciones células humanas para hacer su copia o réplica. Estos vectores virales se los modifica para contener en su código genético el requerido para que la célula humana, una vez infectada y copiando la información del virus para replicarse, genera un ARNm que codifica la producción en nuestro citoplasma de la espiga viral, que al excretarse, nos inmuniza. Existe un total de 21 vacunas que utilizan un vector viral, ya sea de virus considerados con poca capacidad de réplica en humanos (15 vacunas), o que se replican fácilmente (3 vacunas), así como con un nueva de estrategia de poner estos vectores virales conjuntamente con células presentadoras de antígenos (3 vacunas)⁽⁵⁾. De estas vacunas, hay 5 en estudios de Fase III o IV. Las vacunas producidas por los laboratorios AstraZeneca, Gamaleya y Janssen (Johnson & Johnson), están aprobadas para su uso general. De ellas, solo la vacuna AstraZeneca está precalificada por la OMS/Unicef y la de Janssen está por lograrlo pronto. Como se puede ver en la tabla 1, se han publicado los resultados de estudios de Fase III de tres vacunas. La vacuna de AstraZeneca, que utiliza un adenovirus de origen de un chimpancé como vector viral, que ha mostrado una eficacia de 66.7% (LC 95% 57-74) contra todo tipo de enfermedad sintomática, pero no mostró un resultado estadísticamente significativo para proteger infecciones asintomáticas⁽¹⁷⁾. No se presentaron datos sobre eficacia para enfermedad más severa. Y existen datos no publicados que indican que están siendo efectivas en el Reino Unido. La vacuna rusa, Gamaleya, usa dos vectores virales: un adenovirus de serotipo 26 para la primera dosis, y un adenovirus de serotipo 5, para la segunda dosis. Quizás sea por esta combinación de vectores que en el estudio de Fase III publicado mostró una eficacia de 91.6% (LC 95% 86-95) contra enfermedad sintomática y 100% contra enfermedad moderada o severa (LC 95% 94-100)⁽¹⁸⁾. No se tiene información sobre su eficacia contra infecciones asintomáticas y tampoco hay datos de su efectividad, aún cuando se están usando de manera masiva en varios países, como en la

Tabla 1

Vacunas contra el SARS-CoV-2 en estudios clínicos de Fase III o IV en el Mundo; su eficacia global, contra casos moderados o severos y contra infecciones asintomáticas; y si tienen licencia para uso en emergencia y han sido precalificadas por la OMS/Unicef.

| Nº | Tipo Vacuna | Laboratorio | Fase actual | Eficacia global % (95% IC) | Eficacia casos severos | Eficacia/ Efectividad Infecciones asintomáticas | Licencia uso general | Pre-calificada OMS/ UNICEF | Comentario | |
|----|---------------------|--|-------------|----------------------------|------------------------|---|----------------------|----------------------------|---|--|
| 1 | ARNm | Moderna | IV | 94.1 (89-97) | 100%? | Pend | Si | Si | Pocos datos fuera de EE.UU. | |
| 2 | | Pfizer | IV | 95.0 (90-98) | 97.2 (96.8-97.5) | 91.5 (91-92) | Si | Si | Efectividad en Israel, Escocia, Reino Unido, EE. UU. | |
| 3 | | CureVac | III | 52.5 (36-65) | 77.2 (52-90) | Pend | No | No | Datos preliminares en participantes de 18-60 años | |
| 4 | | Acad Mil Med /Walvax Bio China | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 5 | Inactivada | Sinovac | IV | 50.7 (36-62) | 83.7 (58-94) | Pend | Si | Pend | Datos preliminares de Chile | |
| 6 | | Sinopharm Wuham | III | 13.9 (-5 - 30) | 15.4 (-15 - 38) | Pend | No | No | Datos preliminares Lima | |
| 7 | | Sinopharm Beijing | III | 79.0 (66-87) | ¿? | 50 (-2 - 76) | Si | Si | Datos presentados a la OMS. Sin datos en > 60 y con comorbilidades. | |
| | | | | 34.3 (18-57) | 64.7 (47-77) | Pend | | | Datos preliminares Lima | |
| 8 | | Inst Med Bio China: Vacuna WIV04 | III | 72.8 (58-82) | Pend | Pend | No | No | | |
| 9 | | Vacuna HB02 | III | 78.1 (65-86) | Pend | Pend | No | No | | |
| 10 | | Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd. | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 11 | | Res Inst BSP Kazakhstan | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 12 | | Bharat India | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 13 | | Valneva Reino Unido | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 14 | | Shifa Pharm, Iran | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 15 | | Vector viral | AstraZeneca | IV | 66.7 (57-74) | ¿? | 2 (-51 - 36) | Si | Si | Eficacia 84.2%(63-92) cuando 2da dosis se da >12 semanas de 1era dosis |
| 16 | | | Cansino | III | Pend | Pend | Pend | No | No | |
| 17 | | | Gamaleya | III | 91.6 (86-95) | 100 (94-100) | Pend | Si | Pend | |
| 18 | Janssen 1 dosis | | III | 66.9 (59-73) | 76.7 (55-89) | Pend | Si | Pend | Efectividad comprobada en EEUU. | |
| | Janssen 2 dosis | | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 19 | Reithera | | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 20 | Sub-unidad protéica | Novavax | III | 89.7 (80-95) | ¿100? | Pend | No | No | | |
| 21 | | AZ Logcom China | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 22 | | Sanofi - GSK | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 23 | | Clover | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 24 | | Inst Finlay | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | |
| 25 | Vaxxinity | III | Pend | Pend | Pend | No | No | | | |

| Nº | Tipo Vacuna | Laboratorio | Fase actual | Eficacia global % (95% IC) | Eficacia casos severos | Eficacia/Efectividad Infecciones asintomáticas | Licencia uso general | Pre-calificada OMS/ UNICEF | Comentario |
|----|-----------------------------|---------------------------|-------------|----------------------------|------------------------|--|----------------------|----------------------------|------------|
| 26 | | Fed Budget Res Inst Rusia | III | Pend | Pend | Pend | No | No | |
| 27 | | CIGB | III | Pend | Pend | Pend | No | No | |
| 28 | ADN | Inovio | III | Pend | Pend | Pend | No | No | |
| 29 | | AnGes Takara Osaka | III | Pend | Pend | Pend | No | No | |
| 30 | | Zyudus Cadila | III | Pend | Pend | Pend | No | No | |
| 31 | Partícula parecida al virus | Medicago | III | Pend | Pend | Pend | No | No | |
| 32 | | Minhai Bio China | III | Pend | Pend | Pend | No | No | |

Argentina. Finalmente, tenemos la vacuna de Janssen, desarrollada en colaboración con los laboratorios Johnson & Johnson, que han mostrado una eficacia de 66.9% (LC 95% 59-73) con un esquema de una sola dosis de la vacuna que usa como vector viral un adenovirus de serotipo 26, y de 76.7% (LC 95% 55-89)⁽¹⁹⁾ contra enfermedad moderada o severa. No se tiene información si son efectivas para prevenir infecciones asintomáticas. Hay reportes preliminares de su efectividad en los Estados Unidos. Existe actualmente en desarrollo un estudio de Fase III que está evaluando la eficacia de dos dosis de esta vacuna. No se tienen todavía resultados publicados.

Luego tenemos un tipo de vacunas, que es la que más se está estudiando, basadas en la producción sintética de la proteína de la espiga del virus, la cual se administra directamente en una inyección intramuscular, juntamente con un adyuvante para estimular la respuesta inmune de nuestro organismo. Hay 32 vacunas en estudios clínicos, de las cuales 8 están en estudios de Fase III o IV (Tabla 1)⁽⁵⁾. La única que ha publicado resultados de un estudio de Fase III es la vacuna Novavax, producida en los Estados Unidos. Un reporte preliminar de la empresa menciona una eficacia de 89.7% (LC 95% 80-95) y posiblemente, mayor eficacia contra enfermedad moderada o severa, que no se terminó de demostrar por bajo número de eventos observados⁽²⁰⁾. En un estudio de fase III realizado en Sudáfrica, la vacuna mostró una menor eficacia (49.4%, LC 95% 6-73), posiblemente por la presencia de la variante del virus sudafricana B.1.351⁽²¹⁾. No hay datos sobre su eficacia contra infecciones asintomáticas y todavía no se usa de manera masiva.

Seguidamente, tenemos las vacunas que, en vez de inyectar un ARNm, inyectan un ADN sintético, que codifica la producción en nuestras células de un mRNA que a su vez codifica la producción de la espiga viral. Hay 10 vacunas de este tipo en estudios clínicos, de las cuales 3 están en estudios de Fase III (Tabla 1)⁽⁵⁾. No se tienen datos de eficacia o efectividad de estas vacunas.

Y finalmente, están las vacunas que presentan toda la partícula del virus SARS-CoV-2, pero sin su núcleo de ARN. Es como una pelotita completa, con todos sus antígenos y espiga, pero sin su núcleo, por lo que no son infectantes. A estas vacunas se las llama “partículas parecidas al virus”, las que se inyectan intramuscularmente con un adyuvante. Hay 5 prototipos en estudios clínicos, de las cuales 2 están en estudios de Fase III, todavía sin datos publicados⁽⁵⁾.

Eficacia o efectividad contra las variantes del virus SARS-CoV-2

Desde que se descubre el virus, se vienen observando mutaciones más o menos constantes, con variantes virales que se vienen dando a lo largo de toda la pandemia. Como es natural, estas mutaciones están surgiendo, en parte, en el intento del virus de encontrar variantes que puedan escapar de la barrera inmunológica del humano, de modo de poder seguir replicándose. Tanto es así que se han descrito cientos de variantes desde que se describió el primer virus de Wuhan. Estas variantes se han visto asociadas a cuadros diferentes de síntomas clínicos en los infectados. Por ejemplo, hay series de casos en algunos países en donde hay alrededor de 5% de casos que presentan anosmia. En contraste, en otros lugares, hay series de casos donde la anosmia está presente en el 80% o más de casos.

Desde el inicio de la pandemia, se han venido monitorizando estas variantes, para ver si alguna escaparía a la protección inmune del individuo, o más aún, si harían que las vacunas no funcionen. En ese sentido, las variantes se clasifican con los siguientes criterios⁽²²⁾:

-Variantes en Monitoreo. Son aquellas variantes que se han detectado con componentes similares a las variantes de preocupación, pero que todavía no se ha documentado su mayor infectividad, severidad y transmisión.

-Variante de Interés. Son aquellas variantes que se asocian a un incremento de casos COVID-19, cuyos cambios genéticos podrían asociarse a un incremento en su capacidad de infección y transmisión en humanos. Adicionalmente, existe la posibilidad de que las mutaciones de la variante se asocien con una disminución de eficacia de terapias antivirales como los anticuerpos monoclonales, o que sueros inmunes tengan menor capacidad de neutralizar la réplica viral en cultivo de células humanas.

-Variante de Preocupación. Son aquellas variantes de interés que presentan evidencias de mayor contagio en humanos, y/o de mayor severidad clínica en los casos COVID-19. También se asocian a la capacidad de infectar a personas que ya tuvieron infecciones previas o a una disminución de la eficacia de tratamientos o vacunas.

-Variantes de Gran Consecuencia. No se han descrito hasta el momento. Serían variantes con enfermedad muy grave, resistente a cualquier tratamiento o vacunas.

Como podemos ver en la tabla 2, hasta el momento se han identificado 17 variantes en monitoreo, 7 variantes clasificadas como de interés y 6 de preocupación. Estas variantes son designadas por una combinación de una letra y números, indicando en que parte han ocurrido las mutaciones del virus. También, y principalmente, a las clasificadas como de preocupación, se les ha dado un nombre común para identificarlas. Y finalmente, la OMS recientemente ha agregado un nombre de una letra griega a cada variable de preocupación, para facilitar su identificación. Como es de esperar, las variantes de interés están siendo evaluadas constantemente, por lo que evidencias de su importancia clínica y relación con vacunas todavía no están disponibles para todas. Y existen subtipos de la misma variante. Por ejemplo, la variante B.1.526 tiene un subtipo B.1.526.1, ambas identificadas en la ciudad de Nueva York, en los Estados Unidos. La variante B.1.617, inicialmente identificada como de interés en la India, para luego ser clasificada como de preocupación, ha regresado a ser clasificada como de interés, por no haber manifestado mucha contagiosidad. Mientras que de sus 3 subtipos (1, 2 y 3), solo la variante B.1.617.2 es la que se mantiene como de preocupación (Delta) por estar expandiéndose rápidamente, alcanzando hasta ahora a 62 países. En Brasil, hay dos variantes inicialmente descritas en ese país: la variante P.1, actualmente considerada de preocupación (Gamma), y la P.2 (Zeta) todavía considerada como de interés.

De las variantes de preocupación, la variante B.1.1.7, llamada variante inglesa (Alpha), ha sido la más estudiada. Y

también la más extendida, habiéndose reportado su presencia en 160 países, incluyendo el Perú. Se ha comprobado su mayor capacidad de infectar y un incremento de la severidad clínica de los casos, y, por ende, mayor letalidad. Es interesante ver que los anticuerpos monoclonales sí funcionan, así como su neutralización por sueros inmunes. Por ello, se podría explicar cómo la vacuna Pfizer tiene 93% de eficacia contra ella, incluyendo en la prevención de infecciones asintomáticas^(23, 24). La vacuna AstraZeneca es 66% eficaz contra esta variante.

La variante B.1.351, llamada sudafricana, ha sido la más temida. Se ha extendido a 113 países, pero no ha llegado todavía al Perú. Además de tener mayor riesgo de infección y de severidad clínica, tiene una marcada reducción de la eficacia de anticuerpos monoclonales y escapa a la neutralización de su réplica por sueros inmunes. La vacuna AstraZeneca, que fue la primera que introdujo Sudáfrica a su población general, la tuvo que retirar porque mostró menos del 10% de eficacia. En contraste, las vacunas Pfizer, Janssen y Novavax sí mantienen su eficacia contra esta variante.

Existen dos variantes de preocupación californianas, la B.1.427 y la B.1.429, identificadas en junio de 2020, que, si bien son preocupantes, no se han expandido más allá de los Estados Unidos.

La variante conocida como la de Manaus, denominada P.1 (Gamma), no se identificó en Brasil, sino en un grupo de japoneses que regresaron a Japón luego de estar en Manaus, donde enfermaron con COVID-19, y las autoridades japonesas identificaron esta variante. Se ha expandido a 64 países, incluyendo al Perú. Al igual que la variante sudafricana, también presenta una reducción importante de la eficacia de los anticuerpos monoclonales y de la neutralización de su replicación por sueros inmunes. No hay muchos datos de la eficacia de las vacunas en esta variante. Pero la vacuna Sinovac, evaluada en Brasil, mostró alrededor de 50% de eficacia contra ella.

Finalmente tenemos la variante B.1.617, llamada de la India, que posteriormente se determinó que ha sido la variante B.1.617.2 (Delta) la más peligrosa, por su gran número de mutaciones en la espiga del virus y su mayor transmisión y severidad clínica, habiéndose extendido rápidamente a 62 países, incluyendo recientemente el Perú, estando todavía en expansión. La variante B.1.617 junto con la variante B.1.617.1 (kappa) y la B.1.617.3 se han clasificado como de interés. Ha sido alentador saber que la vacuna Pfizer ya demostró ser 93% eficaz contra el subtipo B.1.617.2 (Delta)⁽²³⁾ y la vacuna AstraZeneca 63% eficaz.

No se encuentra listada entre las variantes de interés o de preocupación, la variante C.37 reportada por primera vez en el Laboratorio de Genómica de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en Lima⁽²⁵⁾, que aparentemente ya se ha expandido a más de 11 países, y que se ha asociado con la segunda ola de la pandemia en Perú y Chile, ha sido considerada últimamente como variante de interés y se ha asignado la letra Lambda para su denominación, por la OMS. Falta evaluar la respuesta a los anticuerpos monoclonales y la

capacidad de inhibir su réplica en cultivos celulares por sueros inmunes. Y no se ha reportado ningún dato sobre su infectividad o si aumenta la severidad clínica.

Es esperanzador percibir que la vacuna Pfizer, y, por tanto, las vacunas mRNA, están siendo capaces de proteger contra todas estas variantes. Una hipótesis sobre cómo lo logran es que es muy probable que la inmunidad generada por estas vacunas sea muy específica para la zona de adherencia de la

Tabla 2

Variantes del Virus SARS-CoV-2 consideradas Variantes de Interés y Variantes de Preocupación

| N° | Variante | Denominación Común | Denominación OMS | Lugar y Mes origen | N° Países | Comentarios |
|-------------------------------|---------------|--------------------|------------------|---------------------------------|-----------|--|
| Variantes de Monitoreo | | | | | | |
| 1 | C.16 | -- | -- | Origen no determinado. Oct 2020 | -- | Dos mutaciones en la espiga. No todos los sueros inmunes la neutralizan. |
| 2 | B.1.526.1 | -- | -- | EE.UU. Oct 2020 | -- | Dos mutaciones en la espiga. No todos los sueros inmunes la neutralizan. |
| 3 | B.1.1.519 | -- | -- | México Nov 2020 | -- | Dos mutaciones en la espiga. No todos los sueros inmunes la neutralizan. |
| 4 | B.1.214.2 | -- | -- | Origen no determinado. Dic 2020 | -- | 4 mutaciones importantes. |
| 5 | A.23.1+E484.k | -- | -- | Reino Unido Dic 2020 | -- | Tres mutaciones. No todos los sueros inmunes la neutralizan |
| 6 | A.27 | -- | -- | Origen no determinado. Dic 2020 | -- | 4 mutaciones importantes. No todos los sueros inmunes la neutralizan. Posiblemente mayor transmisibilidad. |
| 7 | A.28 | -- | -- | Origen no determinado. Dic 2020 | -- | Tres mutaciones. No todos los sueros inmunes la neutralizan |
| 8 | C.37 | Andina | Lambda | Perú Dic 2020 | 40 | Tres mutaciones. |
| 9. | B.1.351+P384L | -- | -- | Sudáfrica Dic 2020 | -- | 6 mutaciones, posiblemente mayor transmisión, escapa inmunidad. |
| 10 | C.36+L452R | -- | -- | Egipto Dic 2020 | -- | Tres mutaciones. No todos los sueros inmunes la neutralizan |
| 11 | B.1.526 | -- | -- | EE. UU. Dic 2020 | -- | Tres mutaciones. No todos los sueros inmunes la neutralizan |
| 12 | B.1.526.2 | -- | -- | EE. UU. Dic 2020 | -- | Dos mutaciones. |
| 13 | B.1.351+E516Q | -- | -- | Origen no determinado. Ene 2021 | -- | 6 mutaciones, posiblemente mayor transmisión, escapa inmunidad. |
| 14 | B.1.1.7+L452R | -- | -- | Reino Unido Ene 2021 | -- | 4 mutaciones, posiblemente mayor transmisión, escapa inmunidad, mayor severidad clínica. |
| 15 | B.1.1.7+S494P | -- | -- | Reino Unido Ene 2021 | -- | 4 mutaciones, posiblemente mayor transmisión, escapa inmunidad, mayor severidad clínica. |
| 16 | AT.1 | -- | -- | Rusia Ene 2021 | -- | 4 mutaciones. Escapa inmunidad. |
| 17 | AV.1 | -- | -- | Reino Unido Mar 2021 | -- | 4 mutaciones. Escapa inmunidad. |

| N° | Variante | Denominación Común | Denominación OMS | Lugar y Mes origen | N° Países | Comentarios |
|----------------------------------|-----------|--------------------|------------------|------------------------------------|------------------|--|
| Variantes de Interés | | | | | | |
| 1 | B.1.525 | -- | Eta | Reino Unido Nigeria Dic 2020 | -- | 8 mutaciones. Potencial reducción de efecto de monoclonales y de sueros neutralizantes |
| 2 | B.1.526 | -- | Iota | EE. UU. NY Nov 2020 | -- | 7 mutaciones. Reducción del efecto de monoclonales y reducción de neutralización por sueros inmunes. |
| 3 | B.1.526.1 | -- | -- | EE. UU. NY Oct 2020 | -- | 8 mutaciones. Potencial reducción de efecto de monoclonales y de sueros neutralizantes |
| 4 | B.1.617 | India | -- | India Dic 2020 | -- | 4 mutaciones. Potencial reducción de efecto de monoclonales y de sueros neutralizantes. Posible causa de 2da ola en India y países vecinos. |
| 5 | B.1.617.1 | India | Kappa | India Dic 2020 | -- | 8 mutaciones. Potencial reducción de efecto de monoclonales y de sueros neutralizantes. Posible causa de 2da ola en India y países vecinos. |
| 6 | B.1.617.3 | India | -- | India Oct 2020 | -- | 7 mutaciones. Potencial reducción de efecto de monoclonales y de sueros neutralizantes. Posible causa de 2da ola en India y países vecinos. |
| 7 | P.2 | Brasil | Zeta | Brasil Abr 2020 | -- | 4 mutaciones. Potencial reducción de efecto de monoclonales y reducción del efecto de sueros neutralizantes. |
| Variantes de Preocupación | | | | | | |
| 1 | B.1.1.7 | Inglesa | Alpha | Reino Unido Set 2020 | 160 Perú: Sí. | 13 mutaciones. 50% mayor transmisión. Mayor tasa de casos secundarios. Potencial incremento de severidad y fatalidad. Mayor riesgo de hospitalización. Sin impacto en efecto de monoclonales ni de sueros neutralizantes. La vacuna Pfizer 93% eficaz y la AstraZeneca 66% eficaz en el Reino Unido. Novavax eficaz. Vacuna Pfizer eficaz en evitar infecciones asintomáticas. |
| 2 | B.1.351 | Sudafricana | Beta | Sudáfrica Ago 2020 | 113 Perú: No. | 10 mutaciones. 50% mayor transmisión. Mayor riesgo de hospitalización. Probable mayor severidad. Significativa reducción del efecto de monoclonales y reducción importante de neutralización viral por sueros inmunes. La vacuna AstraZeneca tuvo <10% de eficacia. Vacunas Pfizer y Janssen eficaces. Vacuna Novavax eficaz en Sudáfrica. Vacuna Pfizer eficaz en prevenir infecciones. |
| 3 | B.1.427 | Californiana | Épsilon | EE. UU. Ca Jun 2020 | 1 Perú: No | 2 mutaciones. 20% mayor transmisión. Modesta reducción de anticuerpos monoclonales. Reducción de la neutralización viral por sueros inmunes. No hay datos de eficacia/efectividad de vacunas. |

| N° | Variante | Denominación Común | Denominación OMS | Lugar y Mes origen | N° Países | Comentarios |
|----|----------|--------------------|------------------|-----------------------|---------------|---|
| 4 | B.1.429 | Californiana | Épsilon | EE. UU. Ca Jun 2020 | 1 Perú:No | 4 mutaciones. 20% mayor transmisión. Modesta reducción de anticuerpos monoclonales. Reducción de la neutralización viral por sueros inmunes. No hay datos de eficacia/efectividad de vacunas. |
| 5 | P.1 | Manaos | Gamma | Japón/Brasil Dic 2020 | 64 Perú: Si. | 11 mutaciones. Mayor riesgo de transmisión. Mayor riesgo de hospitalización. Significativa reducción de anticuerpos monoclonales y reducción de la neutralización por sueros inmunes. Vacuna Sinovac tuvo 50% eficacia en Brasil. |
| 6 | B.1.17.2 | India | Delta | India Oct 2020 | 189 Perú: Si. | 8 mutaciones. Mayor ineffectividad y mayor severidad de enfermedad, aumento mortalidad. Infecta igual a inmunes y vacunados, como los no vacunados. Las vacunas Moderna, Pfizer, AztraZeneca presentan eficacia, pero se pierde luego de 6 meses. Se necesita dosis de refuerzo para protegerse contra esta variante. |

espiga del virus con el receptor ACE2 de las células humanas, la cual no está mutando. Es posible que existan mutaciones de esta zona, pero si ocurren, serían mutaciones “suicidas”, pues dejarían de ser capaces de infectar al humano y replicarse. La otra hipótesis es que las vacunas mRNA inducen una mayor respuesta inmune celular que los otros tipos de vacunas, explicando su mayor eficacia, incluso contra estas variantes.

En conclusión, cada vez más tenemos vacunas que están mostrando su eficacia contra el SARS-CoV-2. Aún cuando se han reportado reacciones adversas en algunas de ellas, son tan raras que el beneficio supera largamente el riesgo de ellas. Y las vacunas mRNA son las que mejor están funcionando contra este virus y sus variantes. Los vectores virales son las siguientes en cuanto a su eficacia y efectividad. Las vacunas inactivadas funcionan, pero se alejan de las dos clases anteriores y es dudoso que, cuando la producción mundial de los dos primeros tipos de vacuna aumente, se mantengan en el mercado. Y hay que ver qué pasa con las otras

variantes, como la espiga viral sintética, las vacunas DNA y las vacunas de partículas parecidas al virus. Por el otro lado, frente a la diversidad de vacunas que ya están en estudios clínicos, es muy poco probable que las vacunas que siguen en estudios en animales logren ingresar al mercado. Va a ser muy difícil hacer estudios controlados con placebo cuando ya se cuentan con vacunas efectivas en uso en la población en general. Y todavía no tenemos un marcador que se correlacione con eficacia y usarlo para evaluar nuevas vacunas. Lo que sí está claro, y lo demuestra Israel, el Reino Unido y los Estados Unidos, que las vacunas son la solución para controlar, y ojalá, eliminar esta pandemia en el mundo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Sra. Edda Franco por su excelente apoyo editorial. Y a los participantes de los ensayos clínicos de vacunas, que hacen posible el avance de la ciencia por el bien de toda la humanidad.

Referencias bibliográficas

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N. Genomic characterization, and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-574.
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report - 22. WHO 11Feb2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-nCoV.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2

3. **COVID-19 Dashboard, Center for Systems Science and Engineering, Johns Hopkins University.** <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
4. **Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al.** An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 ;383(20):1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.
5. **World Health Organization.** Research and Development Blue Print. COVID-19 vaccine tracker and landscape. 04 jun 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
6. **Food and Drug Administration.** Moderna COVID-19 vaccine Emergency Use Authorization. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>.
7. **Food and Drug Administration.** Pfizer COVID-19 vaccine Emergency Use Authorization. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biotech-covid-19-vaccine>.
8. **UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency.** Regulatory approval of COVID-19 Vaccine AstraZeneca. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963928/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_23.02.20.
9. **Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.** Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10: NEJMoa2034577. Published online 2020 Dec 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
10. **Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, et al.** Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 30: NEJMoa2035389. Published online 2020 Dec 30. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
11. **Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Shay-Perchik MA, Katz MA, et al.** BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med.* 2021 Feb 24: NEJMoa2101765. Published online 2021 Feb 24. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.
12. **Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al.** COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2021;397(10286):1725-1735. Published online 2021 Apr 23. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00790-X.
13. **Christie A, Henley SJ, Mattocks L, Fernando R, Lansky A, Ahmad FB, et al.** Decreases in COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among older adults following the introduction of COVID-19 vaccine - United States, September 6, 2020 - May 1, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 8 June 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7023e2>.
14. **Frencck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al.** Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021 May 27: NEJMoa2107456. Published online 2021 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107456.
15. **Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al.** Phase I assessment of the safety and immunogenicity of an mRNA - lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2 in human volunteers. *MedRxiv preprint.* Doi: 10.1101/2020.11.09.20228551.
16. **Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al.** Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults. *Online first. JAMA.* 2021; doi: 10.1001/jama.2021.8565.
17. **Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al.** 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Correction in: *Lancet.* 2021;397(10269):98.
18. **Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al.** Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275): 671-681. Published online 2021 Feb 2. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Correction in: *Lancet.* 2021 20-26 February; 397(10275): 670.
19. **Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cardenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al.** Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* On-line first. Apr 21, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2101544.
20. **Novavax COVID-19 vaccine demonstrates 89.3% efficacy in UK phase 3 trial.** Press release, January 28, 2021 (<https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>).
21. **Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Borhat Q, Fairlie L, et al.** Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med.* 2021; 384(20):1899-1909. Published online 2021 May 6. doi: 10.1056/NEJMoa2103055.
22. **CDC SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions.** Update June 8, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html.
23. **Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al.** Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet.* 2021 Jun 3 doi: 10.1016/S0140-6736(21)01290-3 [Epub ahead of print].
24. **Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, National Study Group for COVID-19 vaccination.** Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl J Med.* 2021 May 5: NEJMc2104974. Published online 2021 May 5. doi: 10.1056/NEJMc2104974.
25. **Romero PE, Davila-Barclay A, Gonzales L, Salvatierra G, Cuicapuza D, Solis L, Maturrano L, Tsukayama P.** Novel sublineage within B.1.1.1 currently expanding in Peru and Chile, with a convergent deletion in the ORF1a gene (A3675-3677) and a novel deletion in the spike gene (A246-252, G75V, T76I, L452Q, F490S, T859N). <https://virological.org/t/novel-sublineage-within-b-1-1-1-currently-expanding-in-peru-and-chile-with-a-convergent-deletion-in-the-orf1a-gene-3675-3677-and-a-novel-deletion-in-the-spike-gene-246-252-g75v-t76i-l452q-f490s-t859n/68>

Contribución de autoría: Claudio F. Lanata-de las Casas preparó la primera versión del manuscrito.

Todos los autores han participado en la redacción y la aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: Los autores declaran participar en uno a tres ensayos clínicos de la vacuna mRNA de CureVac que se están llevando a cabo en el Instituto de Investigación Nutricional en Lima, Perú.

Financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Lanata-de las Casas C., Ecker-Ledesma L., Cornejo-Cotos RE., Celis-Albújar CR, Díaz-Parrá CdP., Ricalde-Ponce de León SA., Flores-Salmón O., Ochoa Porras M., Peña-Peralta B., Gil-Merino AI. Desarrollo de las Vacunas contra el SARS- CoV-2 y las implicancias relacionadas a la aparición de las variantes del virus. *Diagnóstico(Lima).* 2021;60(3):156-165.

DOI: 10.33734/diagnostico.v60i3.305

Correspondencia: Dr. Claudio F. Lanata. Instituto de Investigación Nutricional, Av. La Molina 1885, La Molina, Lima-12, Perú. **Correo electrónico:** clanata@iin.sld.pe