

CAPÍTULO 6

SARS-CoV-2 y la vacunación: situación actual y futuros escenarios

Cómo citar:

Echeverri-De la Hoz D., García A., Máttar S. SARS-CoV-2 y la vacunación: situación actual y futuros escenarios. En: Máttar S., Gastelbondo-Pastrana B., editores. Lecciones aprendidas del COVID-19: Una mirada interdisciplinaria. Sincelejo (Colombia): Editorial CECAR, 2023. p. 124-145. DOI: <https://doi.org/10.21892/9786287515376.6>

SARS-CoV-2 y la vacunación: situación actual y futuros escenarios

Daniel Echeverri-De la Hoz, Alejandra García, Salim Máttar

Introducción

Desde el surgimiento de las enfermedades infecciosas, la inmunización se convirtió en la principal estrategia de mitigación y erradicación de microorganismos patógenos. La vacuna de la viruela se convirtió en la primera herramienta “biotecnológica” que permitió a la humanidad, en tiempos sin desarrollo molecular, detener enfermedades de importancia médica. El inicio de las vacunas comenzó en 1796, cuando Edward Jenner observó que algunas mujeres que ordeñaban vacas no presentaban la infección de viruela bovina. Jenner tomó raspados de la lesión de una vaca con viruela y las inoculó en el brazo del niño James Phipps, el cual sobrevivió y no padeció la enfermedad. En ese momento nació la inmunización, que posteriormente se llamó “vacuna” por su origen en las vacas. La siguiente vacuna apareció un siglo después con Louis Pasteur, quien descubrió el concepto de los microorganismos atenuados y en 1885 aplicó una vacuna atenuada del virus de la rabia para evitar la enfermedad en el niño Joseph Meister el cual había sido mordido por un perro con rabia (1).

Con estas bases, en el siglo XX con una ciencia apoyada en la biotecnología, se diseñaron diversas vacunas contra algunas enfermedades en las que se encuentra el polio, tuberculosis, sarampión, tetanus, difteria, meningitis, fiebre amarilla, hepatitis (A y B), varicela, neumococo, entre otras (Figura 1). Como resultado, la vacunación se convirtió en una de las intervenciones en salud pública más importantes en el mundo moderno, disminuyendo así los casos de infección grave; y en otros casos, la erradicación de enfermedades como ocurrió con la viruela en 1980.

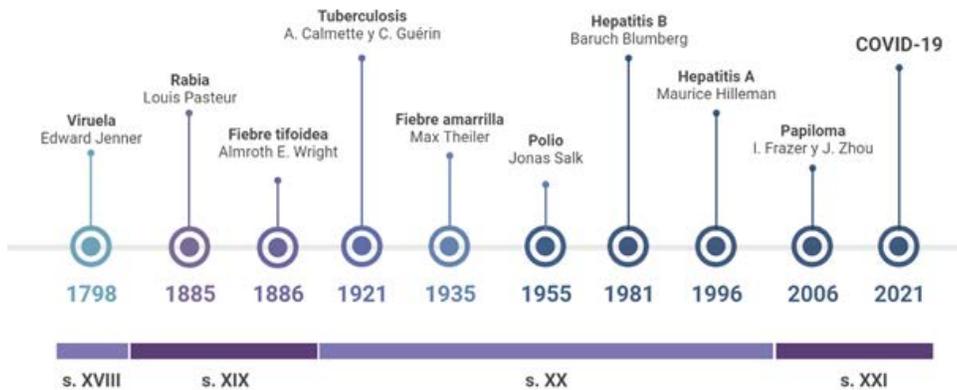


Figura 1. Línea de tiempo del desarrollo de las principales vacunas aplicadas para el control de las enfermedades infecciosas en humanos.

De acuerdo con la situación generada por el SARS-CoV-2 en 2019 en Wuhan, y la rápida diseminación del virus, la búsqueda de soluciones era parte fundamental para disminuir su transmisión. Por esto, varias empresas iniciaron en el desarrollo de vacunas que ayudaran a disminuir la tasa de infección del virus. Algunas se enfocaron a la implementación de plataformas convencionales como los virus atenuados, otros le apostaron a la aplicación de nuevas plataformas como las basadas en ARNm.

El presente capítulo tiene como objetivo analizar las diferentes vacunas que actualmente se utilizan para combatir la enfermedad del COVID-19.

La era del COVID-19 y el desarrollo de las vacunas para combatir al SARS-CoV-2

Con la aparición del SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) en 2002 y el MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) en 2013, se iniciaron los estudios de las vacunas contra los coronavirus. En 2004, aparecieron los primeros estudios sobre las vacunas contra los coronavirus (2,3). Es decir, desde hace más de 20 años los coronavirus circulan en el mundo y los investigadores conocían de su gravedad y potencial patológico. La emergencia del SARS motivó a la compañía China, Sinovac, a publicar en 2007 el estudio de fase 1 de un

candidato vacunal con un virus atenuado (4). El modelo de dicha vacuna fue exitoso, y en la pandemia del COVID-19, la compañía Sinovac desarrollo una vacuna para SARS-CoV-2 la cual se ha aplicado alrededor del mundo.

No hay duda de que el conocimiento previo en la epidemiología de los coronavirus influyó para que la ciencia del siglo XXI produjera vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 en tiempo récord. A mediados del 2022, al menos el 68% de la población mundial ha recibido una dosis contra el COVID-19. Eso significa que, 12.40 billones de dosis han sido aplicadas desde el inicio de la pandemia y 6.95 millones se administran cada día. Estos datos denotan el avance de la ciencia en un año y medio desde el inicio de la vacunación. No obstante, solo el 20.2% de los países de bajos ingresos ha recibido una dosis (5).

Clases de vacunas contra el COVID-19

La secuenciación del material genético del SARS-CoV-2 y el entendimiento de la patología de la enfermedad fueron claves para el desarrollo de candidatos vacunales. Era primordial que esta nueva vacuna estuviera lista y cumpliera con los estándares de seguridad establecidos, ya que a medida que avanzaba la transmisión del virus, los casos graves de COVID-19 también aumentaron. La implementación de nuevas plataformas, así como la aplicación de las ya existentes se convirtió en el objetivo principal de las farmacéuticas alrededor de todo el mundo (Tabla 1).

Tabla 1. *Tipos de vacunas utilizadas contra SARS-CoV-2.*

Plataforma	Compañía / Vacuna	Ubicación	Estado (WHO) (6)
Virus inactivo	Sinovac Biotech Ltd (CoronaVac)	China	Aprobada
	Sinopharm (BBIBP-COv)	China	Aprobada
	Sinopharm (Wuhan)	China	Fase III
	Bharat Biotecnología (Covaxin)	India	Aprobada

Plataforma	Compañía / Vacuna	Ubicación	Estado (WHO) (6)
ARNm	Moderna-NIAID (ARNm-1273)	Estados Unidos	Aprobada
	BioNTech-Pfizer (BNT16b2)	Estados Unidos	Aprobada
	CureVac (CVnCoV)	Alemania	
Vector viral	Janssen & Johnson & Johnson	Estados Unidos	Aprobada
	Cansino (Ad5-nCoV)	China	Aprobada
	AstraZeneca-Oxford (AZD-1222)	Reino Unido	Aprobada
	Gamaleya (Sputnik-V)	Rusia	Fase III
Partículas virales	Novavax (NVX-CoV2373)	Estados Unidos	Aprobada
	Ing Genética y Biotecnología (CIGB) (Soberana 02)	Cuba	Fase III
	Ing Genética y Biotecnología (CIGB) (CIGB-66 Abdala)	Cuba	Fase III
	VECTOR (EpiVacCorona)	Rusia	Fase III
	Instituto de Microbiología, Academia China de Ciencias y Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical (ZF2001)	China	Fase III

La inmunización contra SARS-CoV-2 se ha logrado con las diferentes vacunas disponibles. Las primeras autorizadas para aplicación son las más comunes y novedosas, estas utilizaron material genético recombinante como ARNm para producir inmunidad. Las vacunas que usaron vectores virales

como adenovirus también han sido aplicadas con éxito a nivel global. Seguida a estas, se usaron los virus inactivados; y recientemente las aplicadas con partículas virales.

A continuación, se describen algunas de las vacunas usadas contra el COVID-19 en el mundo actualmente.

- **Vacunas de ARNm.** A diferencia de otras plataformas, los fármacos basados en ARNm son nuevos, pero no desconocidos. Esta plataforma se basa en el mecanismo de acción del ARNm con un marco de lectura abierto del antígeno objetivo con una cola poli-adenilada de 3' (7). El ARNm se traduce en proteínas antigénicas que serán reconocidas por el organismo para generar una respuesta inmune. El uso de dicha plataforma vacunal es más rápida y menos costosa a diferencia de otros métodos, lo que podría impulsar la producción de diversas vacunas. Sin embargo, la inestabilidad del ARNm sigue siendo un obstáculo en el desarrollo de vacunas bajo esta metodología (8). Para evitar la rápida degradación del ARNm, Pfizer/BioNTech y Moderna optaron por utilizar nanopartículas lipídicas que le confiere la posibilidad de transportar el ARN hasta la célula y no alterar la conformación de este. Además, las nanopartículas lipídicas actúan como adyuvantes lo cual aumenta la respuesta de las células T y B (9).

Inicialmente Pfizer/BioNTech propuso cuatro candidatos vacunales, de los cuales dos fueron seleccionados. Dichas vacunas codifican el pico de longitud completa del SARS-CoV-2 estabilizado por perfusión y anclado a la membrana y el dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 trimerizado (BNT162b1). De acuerdo con los resultados preliminares, BNT162b2 redujo la reacción adversa a la vacuna en todos los participantes, especialmente en adultos mayores (7). Por otro lado, la vacuna ARNm-1273 de Moderna™ similar a la de Pfizer/BioNTech, codifica un antígeno de la proteína espiga-2 compuesto por la glicoproteína de anclaje transmembrana y un sitio de escisión S1-S2, la cual genera una protección rápida contra

lesiones pulmonares (7). Ambas vacunas tuvieron una eficacia de >90% a los 5-6 meses de seguimiento después de la segunda dosis (9).

- **Vacunas de virus inactivados.** Es una de las metodologías implementadas históricamente desde su primer uso por Louis Pasteur (1). Estas vacunas utilizan virus inactivados mediante métodos físicos o químicos, lo cual impide su replicación, pero mantiene la capacidad para estimular el sistema inmune. En comparación con otras plataformas, utilizar virus atenuados simula la infección y se exponen diversas proteínas virales en el reconocimiento inmunológico (7). Bajo este sistema, la expresión de epítomos antigénicos es estable. Sin embargo, en la emergencia del COVID-19, esta plataforma presentó desventajas frente a otras vacunas ya que, la replicación del SARS CoV-2 requiere personal capacitado y laboratorios de bioseguridad BSL-3 para proteger a los investigadores, lo que dificulta la producción de grandes cantidades de dosis en corto tiempo (7).

La vacuna inactiva CoronaVac™, desarrollada por Sinovac-Biotech en China, se hace a través del cultivo de SARS-CoV-2 en líneas celulares Vero. La inactivación del virus se realiza por medio de beta-propiolactona y finalmente, la partícula viral se adsorbe en un adyuvante de hidróxido de aluminio (8). La respuesta inmune dirigida en este tipo de vacuna es humoral y celular, y frente a otras vacunas parece tener menos efectos secundarios. Debido a su baja reacción y efectos adversos reducidos luego de su aplicación, se ha comprobado que es segura y genera inmunidad para prevenir el COVID-19 (8). Actualmente, Sinopharm (BBIBP-COrV/virus atenuado de Wuhan), Bharat Biotecnología (Covaxin™) y el Instituto de Investigación Kazajo QazCovid-In, también han desarrollado vacunas utilizando esta plataforma, de las cuales BBIBP-COrV y Covaxin™ se han administrado en varios países junto a CoronaVac (10,11).

- **Vacunas vectoriales.** Se caracterizan por utilizar un virus modificado genéticamente e impedir el proceso de infección. Las vacunas vectoriales más comunes contra SARS-CoV-2 utilizan adenovirus (AdV) no replicativos, y son utilizados como plataforma de expresión. Estos AdV no son replicativos, ya que se les elimina la región E1, la cual regula el proceso de replicación viral (7). Inicialmente, las vacunas vectoriales se enfocaron en la expresión de subunidades o longitud completa de la proteína S (8). Los informes preliminares de ensayos clínicos demostraron que estas vacunas son seguras e inmunogénicas, y estimulan la expresión de interferón gamma ($IFN\gamma$), IL-2 y $TNF\alpha$ (7,8). Sin embargo, la principal desventaja de esta plataforma es la inmunidad preexistente contra cepas de adenovirus que comúnmente circulan como patógenos de infecciones respiratorias, y podrían desarrollar inmunidad después de administrar la primera dosis (12).

Para eliminar la posible inmunidad preexistente, Oxford-Astra-Zeneca diseñaron una vacuna vectorizada de un adenovirus de chimpancé que expresa la proteína S completa (AZD-1222, anteriormente conocida como ChAdOx1-nCoV). Los estudios mostraron una respuesta por parte de las células T contra la proteína espiga, y la respuesta general fue dirigida hacia Th1. De esta manera se logró una eficacia del 75% en la prevención de COVID-19 sintomático (12) (Figura 2).

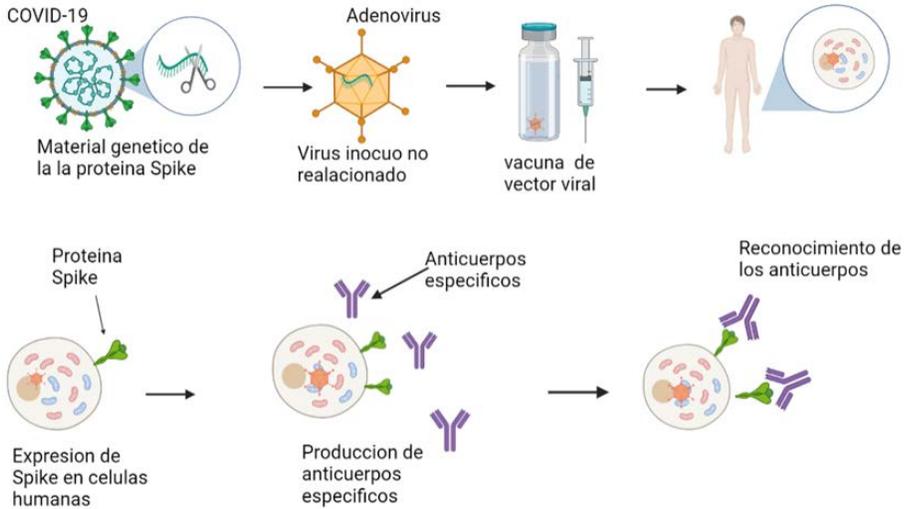


Figura 2. Mecanismo de acción de las vacunas anti-SARS-CoV-2 con vector viral.

Por otro lado, Sputnik-V y Janssen/Johnson & Johnson, dirigieron sus investigaciones en el diseño de una vacuna AdV convencional. La vacuna Ad26.COVID-2-S desarrollada por Janssen utiliza un vector AdV26 estabilizado a través de una mutación en un sitio de escisión de furina y una sustitución de prolina (8,12). Los datos preclínicos mostraron respuestas inmunes humorales y celulares de interferón gamma Th1 (IFN- γ) con la presencia de anticuerpos neutralizantes a RBD a partir de una sola dosis (12). Gamaleya diseñó la vacuna Sputnik-V, donde se emplea un AdV5 recombinante (rAdV5) y el AdV26, divididas en dos dosis, para eludir las respuestas inmunes contra el vector viral, generando títulos equivalentes a los pacientes recuperados de COVID-19 (8).

- **Vacunas con partículas virales.** Esta plataforma funciona de manera diferente a los modelos vacunales antes mencionados. Esta vacuna provoca una respuesta inmune con nanopartículas formadas por proteínas de la superficie del SARS-CoV-2. Generalmente, la

expresión de proteínas se puede dividir en vacunas recombinantes basadas en proteínas de longitud completa, vacunas recombinantes basadas en subunidades o péptidos y vacunas basadas en partículas similares a virus (VLP). Así mismo, los sistemas de expresión varían desde células de insectos hasta células de mamíferos, levaduras, bacterias y plantas (8). Este tipo de plataformas suele ser más seguras en comparación de otros modelos ya que carecen de material genético. No obstante, esta misma característica hace que su eficacia protectora pueda ser limitada algunas veces, debido a que se dirigen a una proteína/péptido específico del SARS-CoV-2, excluyendo otras partículas virales antigénicas con capacidad de estimular el sistema inmune (7). Además, al igual que el modelo basado en ARNm, los péptidos son inestables *in vivo* y se deben empaquetar en nanopartículas para aumentar la posibilidad de ser reconocidas por las células presentadoras de antígenos del huésped (9).

La vacuna Novavax™ (NVX-CoV2373) consiste en una nanopartícula recombinante de la proteína S del SARS-CoV-2 *wild-type* con modificaciones genéticas que le confiere mayor resistencia a la escisión proteolítica y para estimular la unión a los receptores ACE2 con alta afinidad. Su producción se optimizó en el sistema de expresión de células de insectos baculovirus *Spodoptera frugiperda* (Sf9), utilizando el adyuvante a base de saponina Matrix-M1 para aumentar la inmunogenicidad de la vacuna (13). Aunque, Matrix-M1 no se ha utilizado previamente en ninguna vacuna autorizada, se ha evidenciado que este promueve la activación de las células inmunes innatas y el procesamiento de antígenos, mejorando su inmunogenicidad (7).

El Instituto Finlay de Vacunas (IFV) de Cuba diseñó el modelo vacunal Soberana 02 (FINLAY- FR-2). Este modelo se basa en una macromolécula (RBD6-TT/alum) estructurada a partir de un monómero de RBD recombinante (Arg319-Phe541-(His)6) conjugada con un toxoide tetánico (TT) altamente inmunogénico.

De acuerdo con los ensayos preclínicos, el TT amplificó la respuesta inmunológica y RBD6-TT/alum mostró una alta producción de anticuerpos IgG1 contra SARS-CoV-2 desde los siete días después de la vacunación (14). Por otro lado, actualmente existen otros modelos vacunales chinos, rusos y cubanos bajo la misma plataforma de partículas virales como EpiVacCorona, ZF2001 y CIGB-66 Abdala, respectivamente.

Vacunas aprobadas y su eficacia

Hasta la fecha, la vacunación ha sido la única alternativa para controlar la emergencia generada por el SARS-CoV-2. Actualmente, varios países están implementando la vacunación como alternativa para controlar la COVID-19. Sin embargo, el principal objetivo luego del desarrollo y despliegue de vacunas, es obtener evidencia directa sobre la eficacia de estas para controlar los picos de infección por SARS-CoV-2. Ya que, en los ensayos clínicos de fase III es difícil evaluar la protección contra la infección grave y la eficacia de las vacunas frente a las nuevas variantes debido al número de participantes requeridos. Además, los datos para abordar estos criterios son obtenidos a partir de ensayos de fase IV o estudios epidemiológicos realizados después del despliegue generalizado de una vacuna (7). Por otro lado, y de acuerdo a la emergencia generada por el SARS-CoV-2, los tiempos para el diseño, ejecución de ensayos y producción, fue menor en comparación con otras vacunas desarrolladas anteriormente (Figura 3), lo que ha generado controversia respecto a la seguridad y eficacia de estas.

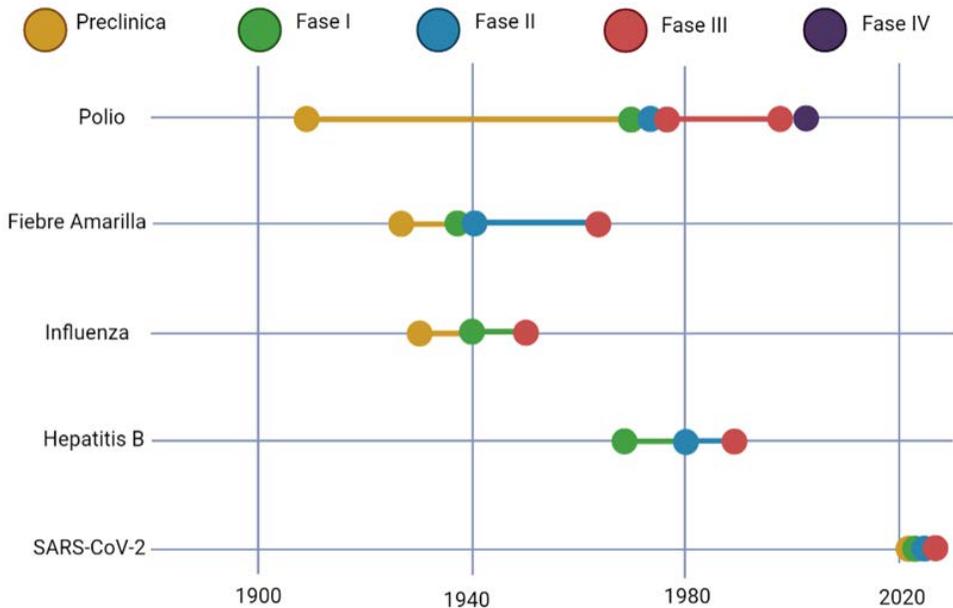


Figura 3. Desarrollo de vacunas a través de la historia. Modificado de Business Insider.

La autorización y distribución de las primeras vacunas contra COVID-19 se hizo sobre la urgencia epidemiológica inmediata, y los aspectos éticos fueron más laxos en con otras vacunas. No obstante, los estudios se realizaron para determinar la eficacia de las vacunas en entornos reales y con la circulando de un virus con gran dinamismo. Sin embargo, la evaluación de la eficacia y efectividad de cualquier vacuna es compleja, especialmente para el SARS-CoV-2, un virus emergente en constante evolución. Inicialmente, los ensayos clínicos realizados por las diferentes vacunas mostraban una eficacia general que variaba entre el 50-100% (15). No obstante, de acuerdo con los estudios de fase IV, se evidenció que estos porcentajes pueden cambiar debido a los diferentes criterios de valoración, las consecuencias de la infección y la dinámica de transmisión de virus (16). Incluso, en algunos casos pueden ser menores a los informados, principalmente frente a las variantes de preocupación circulante como se resume en la tabla 1. Además, el tipo de población (sanos o inmunocomprometidos), etnia o grupo etario son factores que podrían afectar la eficacia de las vacunas.

Tabla 1. Eficacia de diferentes vacunas en la prevención de la enfermedad sintomática frente a las variantes de preocupación.

	Alfa B.1.1.7	Beta B.1.351	Gamma P.1	Delta B.1.617.2	Omicron B.1.1.529	References
BNT162b2 de Pfizer-BioNTech	89.5%	75%	88%	73%	65.5%	(16–18)
ChAdOx1 Oxford/AstraZeneca	74.5%	84%	95%	67.0%	62.4%	(17–19)
Ad26.CoV2 Janssen J&J	~66-75%	64%	68.1%	~69.4-78%	55%	(20,21)
Moderna (ARNm-1273)	88.1%	96.4%	89%	95%	75.1%	(17,18,22)
Sinopharm	68.7%	39.2%	—	~62-80%	<30%	(9,23)
CoronaVac-Sinovac	50.4%	55%	~36-49.4%	59%	38.2%	(24–26)
BBV152 (Covaxin) Bharat Biotech	~78-81%	—	—	~50-65%	52.5%	(10,27,28)
Sputnik-V	85.7%	~80%	—	77%	85.9%	(23,29,30)
NVX-CoV2373 Novavax/Nuvaxovid	~89%	~43-51%	<50%	—	—	(14,31)

El valor mostrado corresponde a un porcentaje estimado de eficacia de la vacuna contra cada una de las variantes de importancia. Los datos mostraron con base a la dosis completa; no se incluyen refuerzos ni vacunación heteróloga.

Según el sistema de seguimiento de vacunas COVID-19 de la universidad de McGill (6), en agosto del 2022 se registraron más de 200 candidatos vacunales. Cuarenta autorizadas por diferentes países y 11 aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Organización

Mundial de la Salud (OMS). Dentro de estas últimas, el mayor número de estudios se centran en las vacunas de AstraZeneca y Pfizer, mientras que las evaluaciones para vacunas como Covaxin™, Novavax™, Spunik™ y Abdala™ son las más escasas. Dentro de estas últimas, hay estudio que muestran resultados prometedores. La vacuna Abdala con un esquema completo podría proporcionar una eficacia del 98.2% y 98.7% para prevenir la enfermedad grave y la muerte, respectivamente, generada por Ómicron (33). Sin embargo, las estimaciones de eficacia frente a otras variantes de preocupación, en particular B.1.351 y P.1 son limitadas. Por lo tanto, la eficacia específica de las vacunas frente a cada una de las variantes resulta compleja y a menudo se informa la eficacia frente a variantes que circulan simultáneamente (15).

Teniendo en cuenta los datos mostrados en cada estudio, las vacunas han disminuido su eficacia en la prevención de COVID-19 sintomático debido al surgimiento de nuevas variantes con escape inmunológico como la B.1.617.2 y B.1.1.529. No obstante, han mantenido una alta eficacia en la prevención de casos graves, hospitalización y muerte (9,33). Para contrarrestar dicho efecto, los sistemas de salud de diferentes países han optado por aplicar refuerzos con diferentes vacunas conocido como método heterólogo. De esta manera, al parecer es posible aumentar la respuesta inmune frente a nuevas variantes (Figura 4).

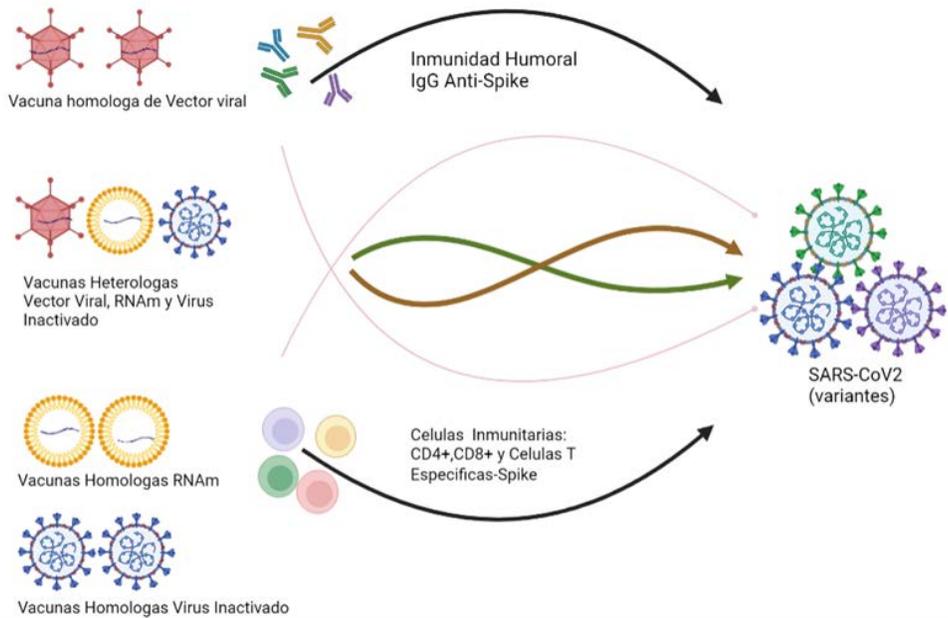


Figura 4. Vacunación heteróloga para aumentar la respuesta inmune frente a nuevas variantes. Modificada de Deming y Lyke (34).

Recientemente, se han realizado estudios con protocolos de vacunación heterólogos en personas que han recibido una vacuna contra SARS-CoV-2. La aplicación de ARNm-1273 con refuerzos de Ad26.COVID o BNT162b2; o cualquier combinación entre estas, aumento los títulos de anticuerpos neutralizantes de 4 a 73 (35). El refuerzo de BNT162b2 luego de una vacunación inicial con coronaVac™, induce niveles elevados de anticuerpos específicos y actividad neutralizante contra la variante Delta. Incluso aumento 1.4 veces la actividad neutralizante contra la variante Omicron (36). Y la vacunación con ZF2001 luego de la inmunización con CoronaVac™ o BBIBP-CorV, puede aumentar al menos 70 veces los anticuerpos neutralizantes 14 días después de la vacunación y la inmunidad se mantiene por más de seis meses (37).

Limitaciones actuales

El despliegue generalizado de las vacunas ha dado lugar a la administración de más de 6.400 millones de dosis en todo el mundo. Inicialmente, las primeras vacunas aprobadas y aplicadas proporcionaron altos niveles de protección contra la infección de SARS-CoV-2 (35), alta eficacia contra el COVID-19, la enfermedad grave y muertes causadas por la cepa original del SARS-CoV-2 y la variante alfa (B.1.1.7) (19). No obstante, la reducción de la eficacia de las vacunas contra la infección y la enfermedad generada por la variante delta generó un número creciente de infecciones en personas completamente vacunadas (35). Aunque, la eficacia contra la enfermedad grave se ha mantenido alta durante al menos seis meses después de la inmunización primaria contra el COVID-19 (19), la disminución de la protección se observó recientemente con la variante Omicron (B.1.1.529), la cual es capaz de evadir la inmunidad natural y la inducida por la vacuna (19).

Desde el primer reporte de Omicron en Sudáfrica, los casos de infección por esta variante aumentaron rápidamente en diferentes países. De acuerdo a los datos de laboratorio, los títulos y la respuesta de anticuerpos neutralizantes fueron sustancialmente reducidos contra Omicron en comparación con Alfa, Beta, Gamma y Delta (37). Actualmente, la eficacia de un esquema de vacunación sin refuerzo tiene una eficacia $< 80\%$ contra Omicron (Tabla 2). Esto ha producido un incremento de morbilidad por COVID-19 en el mundo desde el primer brote (19). La alta tasa de infección por la variante Omicron se encuentra principalmente relacionada con las mutaciones en el dominio de unión al receptor de la proteína S, donde inicialmente se presentaron alrededor de 15 mutaciones (K417N, S477N, E484A y N501Y) en la región RBD (38) que le han permitido mayor transmisibilidad y escape inmunológico (36).

La evolución en curso del SARS-CoV-2 y la aparición de la variante Omicron plantea preocupaciones sobre la disminución de la eficacia de las vacunas. Los resultados de estudios recientes (17–19) sugieren que las apariciones de futuras variantes resistentes pueden anular los efectos de las vacunas actuales contra la COVID-19. Aunque, los refuerzos con vacunas heterólogas puedan provocar una respuesta inmunológica robusta donde se

incluye una respuesta de células T CD4 y CD8 específicas contra SARS-CoV-2 (36). Sin embargo, la alta transmisibilidad y la tasa de mutación del virus, podrían favorecer las modificaciones genéticas y dar surgimiento a variantes con una mayor virulencia o infectividad (37).

Aunque, la reducción de la eficacia de las vacunas contra las nuevas variantes es un tema de interés, existen otros puntos referentes a las vacunas contra la COVID-19. Si bien, el despliegue de las vacunas mitigó los casos y muertes por COVID-19, el desarrollo de estas en tiempo récord ha generado controversia con respecto a los efectos adversos post vacunación. Dichos efectos han sido asociados al mimetismo molecular y a la respuesta inmune anti-idiotipo. Este último es un fenómeno donde los anticuerpos generados contra un microorganismo podrían estimular la producción de anti-anticuerpos que interactúan con receptores y células del organismo (39). Provocando respuestas autoinmunes y autoinflamatorias que conllevan a alteraciones como la trombocitopenia, miocarditis, nefropatía, trastornos de la tiroides y daños neurológicos, junto a otras alternaciones menos frecuentes (39,40).

Por lo anterior, es necesario evaluar continuamente la seguridad de las vacunas para el éxito de los programas de inmunización. Particularmente, identificar eventos adversos relacionados con la aplicación de las vacunas y los factores de riesgo, así como los fenómenos implicados como el mimetismo molecular. Por otro lado, cabe destacar que, estos eventos adversos generados por vacunas son raros y no deben disuadir el uso de estas y otras vacunas necesarias para la mitigación del SARS-CoV-2. Además, se requiere una vigilancia genómica continua del virus que permita prevenir la aparición de variantes de importancia a nivel de salud pública. Las nuevas variantes han demostrado tener implicaciones sobre la actualización de las vacunas vigentes y el desarrollo de vacunas que brinden una protección más amplia contra la COVID-19.

Perspectivas

Aunque, los nuevos candidatos vacunales junto a la vacunación heteróloga podrían representar una alternativa para evitar los casos graves de COVID-19, la situación actual se convirtió en una carrera entre la vacunación y mutación del SARS-CoV-2. Las infecciones intercurrentes en individuos completamente vacunados están aumentando, y debido a su importancia, se presentan incertidumbres para determinar las estrategias y tiempo de permanencia de las restricciones para controlar la transmisión y los picos de infección del virus (16). La circulación del virus en personas vacunadas y con infección natural genera una presión inmunológica que podría favorecer el surgimiento de variantes con mayor patogenicidad que podrían afectar a la población susceptible (16).

Finalmente, el seguimiento de la eficacia de las vacunas frente a las variantes del SARS-CoV-2 pasaron a ser estudios observacionales en condiciones reales. No obstante, estos últimos son difíciles de realizar sin introducir sesgos dada la falta de aleatorización de la vacuna y la heterogeneidad de la población. Dificultando esclarecer la situación actual y predecir posibles escenarios futuros. El contexto generado por el SARS-CoV-2, sugiere un desarrollo mayormente inclinado a generar episodios de brotes endémicos y la coexistencia del virus en la población antes que la erradicación total de la enfermedad. No obstante, la aparición de nuevas variantes preocupantes pone en riesgo la salud pública, generando que más países se unan a la lista de participantes en el desarrollo de candidatos vacunales para hacer frente a las nuevas variantes (41).

Referencias

1. Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nature Reviews Microbiology* 2011 9:12 [Internet]. 2011 Oct 3 [cited 2022 Aug 12];9(12):889–93. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2668>
2. Navas-Martín S, Weiss SR. Coronavirus replication and pathogenesis: Implications for the recent outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS), and the challenge for vaccine development. *J Neurovirol* [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Aug 6];10(2):75. Available from: </pmc/articles/PMC7095027/>

3. Lu L, Manopo I, Leung BP, Chng HH, Ling AE, Chee LL, et al. Immunological Characterization of the Spike Protein of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Aug 6];42(4):1570. Available from: /pmc/articles/PMC387621/
4. Lin JT, Zhang JS, Su N, Xu JG, Wang N, Chen JT, et al. Safety and immunogenicity from a Phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther*. 2007;12(7):1107–13.
5. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations—Our World in Data [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL
6. COVID-19 Vaccine Tracker. Rastreador de vacunas COVID19 [Internet]. [cited 2022 Aug 13]. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/>
7. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clinical Immunology*. 2021 Jan 1;222:108634.
8. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020 586:7830 [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2022 Aug 12];586(7830):516–27. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3>
9. Mohammed I, Nauman A, Paul P, Ganesan S, Chen KH, Jalil SMS, et al. The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 12];18(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21645515.2022.2027160>
10. Mousa M, Albreiki M, Alshehhi F, AlShamsi S, Marzouqi N al, Alawadi T, et al. Similar effectiveness of the inactivated vaccine BBIBP-CorV (Sinopharm) and the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19 related hospitalizations during the Delta outbreak in the United Arab Emirates. *J Travel Med* [Internet]. 2022 Mar 31 [cited 2022 Aug 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35244687/>
11. Behera P, Singh AK, Subba SH, Mc A, Sahu DP, Chandanshive PD, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccine (Covaxin) against breakthrough SARS-CoV-2 infection in India. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 7];18(1). Available from: /pmc/articles/PMC9009960/
12. Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P, Curiel DT. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. *npj Vaccines* 2021 6:1 [Internet]. 2021 Aug 5 [cited 2022 Aug 13];6(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41541-021-00356-x>
13. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 10 [cited 2022 Aug 13];383(24):2320–32. Available from: /pmc/articles/PMC7494251/

14. Valdes-Balbin Y, Santana-Mederos D, Quintero L, Fernández S, Rodríguez L, Sanchez Ramirez B, et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Induces a Strong Neutralizing Immunity in Preclinical Studies. *ACS Chem Biol* [Internet]. 2021 Jul 16 [cited 2022 Sep 5];16(7):1223–33. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscchembio.1c00272>
15. Imai N, Hogan AB, Williams L, Cori A, Mangal TD, Winskill P, et al. Interpreting estimates of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine efficacy and effectiveness to inform simulation studies of vaccine impact: a systematic review. *Wellcome Open Research* 2021 6:185 [Internet]. 2021 Jul 19 [cited 2022 Aug 6];6:185. Available from: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/6-185>
16. Lipsitch M, Krammer F, Regev-Yochay G, Lustig Y, Balicer RD. SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact. *Nature Reviews Immunology* 2021 22:1 [Internet]. 2021 Dec 7 [cited 2023 Feb 4];22(1):57–65. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00662-4>
17. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2021 Oct 16 [cited 2022 Aug 4];398(10309):1407–16. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621021838/fulltext>
18. Nasreen S, Chung H, He S, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe outcomes with variants of concern in Ontario. *Nature Microbiology* 2022 7:3 [Internet]. 2022 Feb 7 [cited 2022 Aug 5];7(3):379–85. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41564-021-01053-0>
19. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Apr 21 [cited 2022 Aug 5];386(16):1532–46. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119451>
20. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2022 Aug 4];385(7):585–94. Available from: [/pmc/articles/PMC8314739/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3814739/)
21. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2022 Aug 5];386(9):847–60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2117608>
22. Gray G, Collie S, Goga A, Garrett N, Champion J, Seocharan I, et al. Effectiveness of Ad26.COV2.S and BNT162b2 Vaccines against Omicron Variant in South Africa. *New*

- England Journal of Medicine [Internet]. 2022 Jun 9 [cited 2022 Aug 5];386(23):2243–5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2202061>
23. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, al Khatib HA, Tang P, Hasan MR, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Aug 4];27(9):1614–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244681/>
 24. Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, Barcza Z, Pályi B, et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary—the HUN-VE study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022 Mar 1;28(3):398–404.
 25. Cerqueira-Silva T, Andrews JR, Boaventura VS, Ranzani OT, de Araújo Oliveira V, Paixão ES, et al. Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26. COV2.S among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Aug 5];22(6):791–801. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309922001402/fulltext>
 26. Li XN, Huang Y, Wang W, Jing QL, Zhang CH, Qin PZ, et al. Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case-control real-world study. <https://doi.org/10.1080/2222175120211969291> [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 5];10(1):1751–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/22221751.2021.1969291>
 27. Jara A, Undurraga EA, Zubizarreta JR, González C, Acevedo J, Pizarro A, et al. Effectiveness of CoronaVac in children 3–5 years of age during the SARS-CoV-2 Omicron outbreak in Chile. *Nature Medicine* 2022 28:7 [Internet]. 2022 May 23 [cited 2022 Aug 22];28(7):1377–80. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01874-4>
 28. Desai D, Khan AR, Soneja M, Mittal A, Naik S, Kodan P, et al. Effectiveness of an inactivated virus-based SARS-CoV-2 vaccine, BBV152, in India: a test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Mar 1;22(3):349–56.
 29. Malhotra S, Mani K, Lodha R, Bakhshi S, Mathur VP, Gupta P, et al. COVID-19 infection, and reinfection, and vaccine effectiveness against symptomatic infection among health care workers in the setting of omicron variant transmission in New Delhi, India. *The Lancet Regional Health–Southeast Asia* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Aug 7];3:100023. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2772368222000282/fulltext>
 30. Nabirova D, Horth R, Smagul M, Nukenova G, Yesmagambetova A, Singer D, et al. Effectiveness of Sputnik V, Qazvac, Hayat-Vax, and Coronavac Vaccines in Preventing COVID-19 in Kazakhstan, February-September 2021. *SSRN Electronic Journal* [Internet]. 2022 Apr 27 [cited 2022 Aug 6]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=4077889>

31. Shkoda AS, Gushchin VA, Ogarkova DA, Stavitskaya S v, Orlova OE, Kuznetsova NA, et al. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance. *Vaccines* 2022, Vol 10, Page 938 [Internet]. 2022 Jun 13 [cited 2022 Aug 6];10(6):938. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/6/938/htm>
32. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Borhat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2022 Aug 5];384(20):1899–909. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103055>
33. Más-Bermejo PI, Dickinson-Meneses FO, Almenares-Rodríguez K, Sánchez-Valdés L, Guinovart-Díaz R, Vidal-Ledo M, et al. Cuban Abdala vaccine: Effectiveness in preventing severe disease and death from COVID-19 in Havana, Cuba; A cohort study. *Lancet Regional Health–Americas* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 4];16. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2667193X22001831/fulltext>
34. Deming ME, Lyke KE. A ‘mix and match’ approach to SARS-CoV-2 vaccination. *Nature Medicine* 2021 27:9 [Internet]. 2021 Jul 26 [cited 2022 Sep 7];27(9):1510–1. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01463-x>
35. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, el Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Mar 17 [cited 2022 Aug 22];386(11):1046–57. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116414>
36. Pérez-Then E, Lucas C, Monteiro VS, Miric M, Brache V, Cochon L, et al. Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants following heterologous CoronaVac plus BNT162b2 booster vaccination. *Nature Medicine* 2022 28:3 [Internet]. 2022 Jan 20 [cited 2022 Aug 14];28(3):481–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01705-6>
37. Ai J, Zhang H, Zhang Q, Zhang Y, Lin K, Fu Z, et al. Recombinant protein subunit vaccine booster following two-dose inactivated vaccines dramatically enhanced anti-RBD responses and neutralizing titers against SARS-CoV-2 and Variants of Concern. *Cell Research* 2021 32:1 [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2022 Aug 14];32(1):103–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41422-021-00590-x>
38. Zhao Z, Zhou J, Tian M, Huang M, Liu S, Xie Y, et al. Omicron SARS-CoV-2 mutations stabilize spike up-RBD conformation and lead to a non-RBM-binding monoclonal antibody escape. *Nature Communications* 2022 13:1 [Internet]. 2022 Aug 24 [cited 2022 Sep 4];13(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-32665-7>
39. Rodríguez Y, Rojas M, Beltrán S, Polo F, Camacho-Domínguez L, Morales SD, et al. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *J Autoimmun* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited

2022 Sep 4];132:102898. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841122001068>

40. Kaulen LD, Doubrovinskaia S, Mooshage C, Jordan B, Purrucker J, Haubner C, et al. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Feb 4];29(2):555–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.15147>
41. Díaz A, Serrano-Coll H, Botero Y, Calderón A, Arteta-Cueto A, Gastelbondo B, et al. Immunogenicity and safety of a RBD vaccine against SARS-CoV-2 in a murine model. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Oct 21];49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35963556/>