

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Mecanismo y diseño de vacunas para el sars-cov-2, revisión narrativa

Fecha de recepción:

3 de enero de 2023.

Fecha de aprobación:

14 de julio de 2023.

## Mechanism and design of vaccines against sars-cov-2, narrative review / Mecanismo e desenho de vacinas para sars-cov-2, revisão narrativa

Jorge Sara Ochoa<sup>1</sup>, Maria Sara Cueto<sup>2</sup>, Arlis Cueto Padilla<sup>3</sup>

### RESUMEN

La infección por el virus SARS-CoV-2, conocida como COVID-19, ha causado alta morbilidad y mortalidad en el mundo. Después de haber descifrado el código genético del virus y haber desarrollado un gran trabajo investigativo en la creación de vacunas, con diversas estrategias de acción, se ha logrado disminuir la morbi-mortalidad. Fue necesario acelerar el proceso de producción de vacunas, lo cual estuvo facilitado por el avanzado conocimiento científico en el campo de la genética y la virología, para brindar a la especie humana una protección eficaz y segura contra la agresiva y progresiva infección. Las vacunas se clasifican de acuerdo con su mecanismo de acción, existen vacunas basadas en vectores virales que no se replican, vacunas recombinantes, otras basadas en virus atenuados y virus inactivos, y (la gran novedad de la ciencia actual) las vacunas basadas en ARN mensajero y ADN. Estas últimas han demostrado una gran eficacia y seguridad en la prevención de la infección por el SARS-CoV-2, también han impactado de manera fuerte, por lo que han reducido la infección y la mortalidad en la población. En consecuencia, cada día que pasa desde que se inició el periodo de vacunación mundial, se evidencia una reducción en la curva de contagio y mortalidad por COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19; vacunas; ARN mensajero; inmunización; SARS-CoV-2; proteína Spike.

### ABSTRACT

The infection produced by the SARS-CoV-2 virus, known as COVID-19, has caused high morbidity and mortality across the world. After having deciphered the virus's genome and carried out investigative endeavors that led to the creation of a variety of vaccines with different mechanisms of action, it has been possible to decrease the morbidity and mortality associated with the virus. It was necessary to accelerate the vaccine production process, which was facilitated by advanced scientific knowledge within the disciplines of genetics and virology, in order to provide the human species with a safe and effective form of protection against the aggressive and progressive infection. Vaccines are classified differently depending on their action mechanisms: there are some based on non-replicating viral vectors, recombinant vaccines, ones that are based on attenuated or inactivated viruses, and (the greatest novelty of current scientific developments) vaccines based on DNA and messenger RNA. The latter has demonstrated significant efficacy and safety in the prevention of the SARS-CoV-2 infection as observed in preliminary studies, and they have meaningfully impacted the population by reducing the rates of infection and mortality. As a result, decreased levels of spread of and mortality from COVID-19 have been evidenced across the globe following the beginning of the vaccine distribution period.

**Key words:** COVID-19; vaccines, mRNA; immunization; SARS-CoV-2; Spike protein.

#### Forma de citar este artículo:

Sara J, Sara M, Cueto A.  
Mecanismo y Diseño de  
Vacunas para el SARS-CoV-2,  
Revisión Narrativa. Med UPB.  
2024;43(1):  
94-106.  
DOI:  
<http://10.18566/medupb.v43n1.a10>

<sup>1</sup> Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> University of South Florida. Florida, Estados Unidos.

<sup>3</sup> Valencia College. Florida, Estados Unidos.

#### Dirección de correspondencia:

Jorge Sara Ochoa.  
Correo electrónico:  
[jeso72@gmail.com](mailto:jeso72@gmail.com)

## RESUMO

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2, conhecido como COVID-19, tem causado elevada morbidade e mortalidade no mundo. Depois de ter decifrado o código genético do vírus e de ter realizado um grande trabalho de investigação na criação de vacinas, com diversas estratégias de ação, a morbidade e a mortalidade foram reduzidas. Foi necessário acelerar o processo de produção de vacinas, facilitado por conhecimentos científicos avançados no domínio da genética e da virologia, para proporcionar à espécie humana uma proteção eficaz e segura contra a infecção agressiva e progressiva. As vacinas são classificadas de acordo com seu mecanismo de ação, existem vacinas baseadas em vetores virais que não se replicam, vacinas recombinantes, outras baseadas em vírus atenuados e vírus inactivos, e (a grande novidade da ciência actual) vacinas baseadas em RNA mensajero e ADN. Estas últimas demonstraram grande eficácia e segurança na prevenção da infecção por SARS-CoV-2, mas também tiveram um forte impacto, razão pela qual reduziram a infección e a mortalidade na população. Consequentemente, a cada dia que passa desde o início do período global de vacinação, fica evidente uma redução na curva de contágio e mortalidade por COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19; vacinas; RNA mensajero; imunização; SARS-CoV-2; Proteína de Spike.

## INTRODUCCIÓN

Durante la segunda semana de diciembre de 2019, algunos pacientes en Wuhan, provincia de Hubei, China, fueron diagnosticados con una rara neumonía atípica, que luego fue reconocida como síntoma de la infección por un agente viral el cual fue identificado como SARS-CoV-2. El genoma de este fue codificado a mediados de enero de 2020 y en marzo 11 de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró estado de pandemia para el mundo entero<sup>1</sup>. Desde el comienzo de estos hechos hasta julio 5 de 2023, han muerto por la infección de SARS-CoV-2 cerca de 6.948.764 personas en el mundo de un total de 767.726.861 casos confirmados. Para junio 27 de 2023, 13.461.751.619 dosis de vacunas han sido administradas (datos obtenidos en <https://covid19.who.int>).

El incremento exponencial de la mortalidad a nivel mundial condujo a algunos gobiernos a expedir leyes que permitieran moldear los protocolos de investigación clínica a las necesidades actuales y a modificar dichos protocolos acorde con el desarrollo científico y tecnológico del momento. Después de que la OMS declarara pandemia, las vacunas se consideraron la forma más efectiva de prevenir la enfermedad por SARS-CoV-2. A pesar de la aprobación del uso de vacunas para el periodo de emergencia, con mecanismos novedosos y explorados

en corto tiempo, estas vacunas han demostrado eficacia y seguridad global. Sin embargo, todavía hay preocupación por la efectividad de la vacuna, debido a la replicación de virus mutantes que confieren nuevas características al SARS-CoV-2. Además está el tema de la seguridad, porque con el paso del tiempo podrían surgir algunos nuevos efectos secundarios desconocidos.

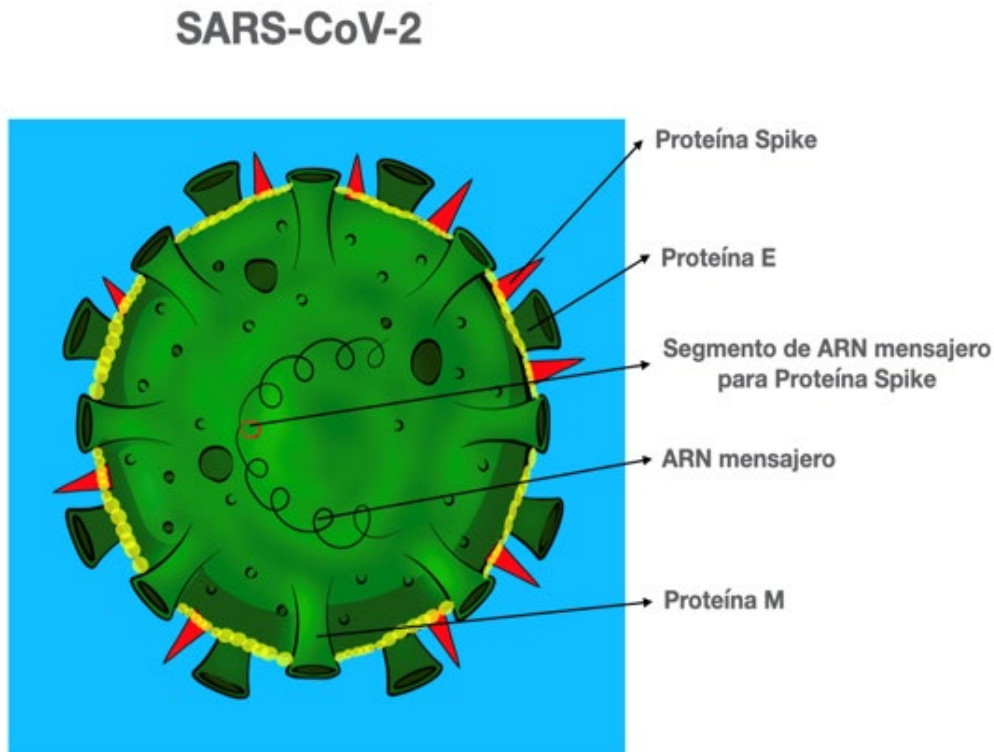
En esta revisión narrativa se evaluará el mecanismo de acción de las vacunas contra el SARS-CoV-2, la eficacia y los eventos adversos reportados. Adicional, se hará una rápida revisión del proceso científico requerido para generar un medicamento o vacuna, sus tiempos y la importancia de estos.

## TEMA CENTRAL

### Virología

El SARS-CoV-2 es un virus genéticamente conformado por una cadena simple de ARN, contiene 29.903 nucleótidos. El genoma del virus codifica, entre muchas otras, para tres glicoproteínas de la superficie: Spike (S), matriz (M) y envoltura (E); una nucleoproteína; y 16 proteínas no estructurales<sup>2</sup> (figura 1).

**Figura 1.** Representación del SARS-CoV-2 con sus principales proteínas: Spike (S), envoltura (E), membrana (M), ARN mensajero, y el segmento del ARN mensajero que codifica para la proteína Spike.



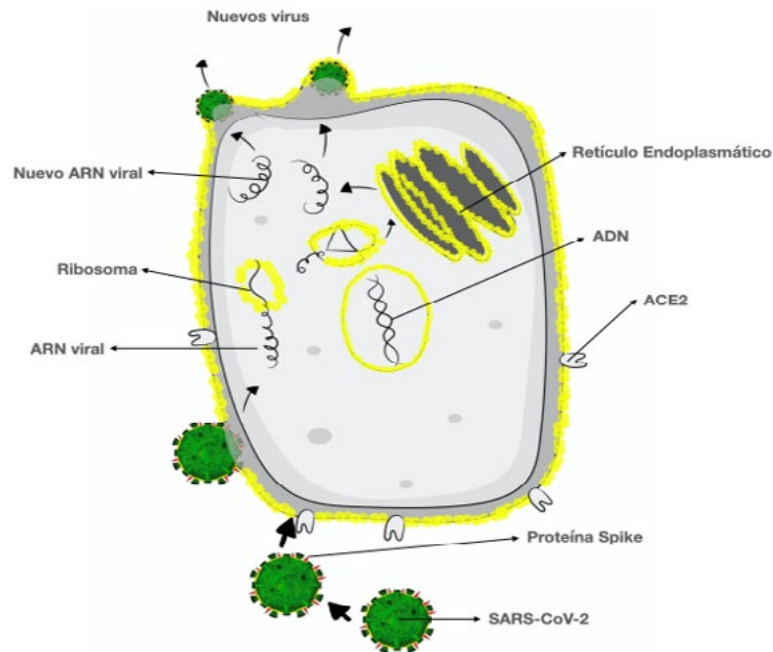
La proteína Spike es de gran importancia en el proceso de invasión a la célula huésped, es la encargada de unirse al receptor de la célula huésped, llamado Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2); de hecho, esta proteína tiene una alta afinidad por el receptor. Este complejo proteico introduce el virus al citoplasma de la célula huésped, en donde el ARN viral es liberado por endocitosis, para realizar traducción en los ribosomas y completar la replicación viral con el concurso del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi de la célula invadida<sup>2</sup> (figura 2).

Durante el proceso de producción de nuevos componentes virales, en especial del nuevo genoma, existen errores genotípicos (inserción, sustitución, o delección). Estos errores conducen a cambios en el comportamiento de los nuevos virus ante el ambiente y ante el huésped (cambios fenotípicos). Además, dichas mutaciones pueden generar alteraciones en la forma de transmisión de los nuevos virus, cambios en los signos y síntomas y, por supuesto, modificaciones en el comportamiento viral. El SARS-CoV-2 cambia alrededor de 1 o 2 nucleótidos por mes, por linaje, en sus casi 30.000 pares de bases. Aunque cualquier organela o parte del virus puede estar alterada bajo el efecto de una mutación, las

mutaciones originadas en la proteína Spike tienen una repercusión significativa, ya que ese ha sido el objetivo en la producción de vacunas y, de forma consecuente, de los anticuerpos neutralizantes<sup>3</sup>. En suma, debido a la importancia científica de la proteína Spike, las variantes virales se han clasificado de acuerdo con las mutaciones observadas en ella.

Algunos nuevos virus, producto de mutaciones, son la variante B.1.1.7 (Alfa), detectada en un principio en el Reino Unido; la variante B.1.351 (Beta), detectada primero en Sudáfrica; y la variante B.1.617.2 (Delta), detectada en primera instancia en India. A diferencia de las dos primeras, la variante Delta ha sido asociada a una mayor probabilidad de desencadenar neumonía que la variante salvaje u original (OR: 1.88 {IC 0.95-3.76}) y es posible que posea mayor transmisibilidad. Sin embargo, la vacunación ha sido asociada a disminución de la severidad de la enfermedad<sup>4</sup>. También se detectó una variante en Brazil, la P1 (Gamma), los dos primeros casos fueron reportados en febrero de 2021 (5,6). En noviembre de 2021 se reportó la variante B.1.1.529 (Omicrón) en Sudáfrica, la que se convirtió en la variante más común en el mundo<sup>7</sup>.

**Figura 2.** Representación gráfica de una célula infectada por el SARS-CoV-2. Donde el virus entra a la célula después de que la proteína Spike del virus se acopla con los receptores ACE2 de la célula. El ribosoma celular traduce el ARN mensajero del virus. Luego el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi sintetizan las estructuras del virus. Por último, el ensamble y salida de nuevos virus, y posible destrucción de la célula huésped.



Cuando el SARS-CoV-2 ataca al huésped se genera una reacción inflamatoria que puede conducir a linfopenia, altos niveles de citoquinas y de anticuerpos. En el complejo mecanismo de replicación del virus las células presentadoras de antígenos también exponen los antígenos a las células T y B, para generar inmunoglobulinas M que actúan en el proceso de eliminación viral por corto tiempo (alrededor de 12 semanas) e inmunoglobulinas G, que tienen un efecto mucho más duradero<sup>8</sup>.

El virus afecta el sistema respiratorio, hígado, cerebro, riñones e intestinos. Tiene un tiempo de incubación de cuatro a cinco días en promedio y una presencia de síntomas entre 11 y 12 días. A pesar de que algunas personas se presentan asintomáticas, conservan la capacidad de propagar el virus; un reducido porcentaje de pacientes infectados de gravedad desarrollan el síndrome de dificultad respiratoria (SDRA)<sup>9</sup>.

### Proceso científico de las vacunas en general

Desde una perspectiva histórica, el proceso científico para desarrollar una vacuna ha tomado entre 10 y 15 años. Iniciando con la primera etapa (estado de exploración), donde se hacen los estudios básicos de laboratorio y se selecciona el antígeno objetivo. La segunda etapa cien-

tífica consiste en demostrar inmunogenicidad, eficacia y seguridad; primero en laboratorio, luego en animales, por último en humanos (etapa que dura entre dos y tres años). El método científico debe cumplir tres fases<sup>10</sup>.

**Fase I:** es la primera aproximación en un pequeño grupo de humanos. Se evalúa la seguridad, los efectos secundarios, la dosis y la inmunogenicidad de la vacuna en estudio. Este periodo toma entre dos y tres años.

**Fase II:** se utiliza la vacuna en un grupo más grande de humanos (cientos) y en diferentes grupos demográficos con el objetivo de evaluar seguridad, dosis adecuada, efectos secundarios e inmunogenicidad de nuevo. Este periodo toma entre dos y tres años.

**Fase III:** se evalúa la eficacia de la vacuna en un grupo más grande de humanos (miles). Mediante cálculos estadísticos se determina la proporción de la incidencia de la enfermedad en el grupo vacunado y en el grupo placebo, así mismo, se analiza la magnitud de la reducción de la enfermedad en la población vacunada. Este periodo toma entre dos y tres años.

Posterior a las fases de investigación, con base en estudios clínicos, la vacuna debe ser aprobada por entidades reguladoras como la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos o la EMA (European Medicines Agency) en Europa. Este proceso toma entre uno y dos

años. Sin embargo, las vacunas podrían ser aprobadas de forma más rápida en casos de pandemia (necesidad por alta morbi-mortalidad).

Después de lo anterior, la vacuna aprobada será puesta en venta (este periodo puede tomar entre dos y tres años), pero los estudios para una evaluación continua de la seguridad y efectividad de la vacuna deben seguir por un periodo durante y después de la aplicación en la población<sup>10</sup>.

Los tiempos calculados en el proceso de generación de vacunas son basados en las necesidades, tecnología utilizada, conocimiento científico acerca del tema tratado, presupuesto, entre otros factores. Por lo tanto, esos tiempos pueden cambiar y ajustarse a las épocas y necesidades.

## Tipos de vacunas (ver tabla 1 y tabla 2).

### 1. Vectores virales que no se replican

Los vectores virales que no se replican más usados para generar inmunidad contra el COVID-19 son los adenovirus. Estos son virus de ADN de doble cadena, a los que les cortan la cadena E1 con el fin de causarles una replicación inefectiva. Aunque la replicación es inefectiva, estos virus conservan la capacidad de generar inmunogenicidad humoral y celular. Considerando que el SARS-CoV-2 utiliza la proteína Spike para entrar a la

célula huésped, las vacunas generadas con los adenovirus programados tienen insertado el código genético productor de la subunidad S<sup>8,11</sup>. Ahora existen 19 prototipos en estudio de esta clase de vacunas<sup>8</sup>.

La Universidad de Oxford, en colaboración con la compañía farmacéutica AstraZeneca, ha utilizado un adenovirus de chimpancé. Esto para eliminar la posibilidad de que la inmunidad previa a los adenovirus humanos disminuya la generación de inmunidad contra en SARS-CoV-2, en especial contra la proteína Spike. Esta vacuna es conocida como AZD-1222 o ChAdOx1-nCoV-19. Después de la primera dosis, una segunda dosis, a los 28 días asegura el desarrollo de una inmunidad prolongada<sup>11</sup>.

En diciembre de 2020 fue publicado un ensayo clínico donde se evidencia la eficacia y seguridad de la vacuna ChAdOx1-nCoV-19, con una mejor tolerancia en adultos mayores que en jóvenes, pero con una inmunogenicidad similar entre estos grupos etarios<sup>12</sup>. Otra publicación, de un análisis interino de cuatro ensayos clínicos aleatorios y controlados, con 11.636 participantes en Brasil, Sudáfrica e Inglaterra, muestra una eficacia global de la vacuna ChAdOx1-nCoV-19 del 70.4%<sup>13</sup>. Como es bien conocido, las vacunas tienen la posibilidad de generar efectos secundarios. Los más comunes de la vacuna ChAdOx1-nCoV-19 son leves: dolor e inflamación en el sitio de la inyección, cefaleas, mialgias y náuseas. Estos desaparecen algunos días después de la vacunación.

**Tabla 1.** Tipos de vacunas.

Tipos de vacunas según el estado viral y la técnica para producir inmunidad	Nombre o identificador	Entidad investigadora que la desarrolló
Vectores virales que no se replican	<b>AZD-1222 o ChAdOx1-nCoV-19</b>	Universidad de Oxford en colaboración con AstraZeneca
	<b>JNJ-78436735</b>	Johnson & Johnson
	<b>Sputnik, o gam-covid-vac</b>	Gamaleya Research Institute
Vacunas recombinantes o basadas en subunidades proteicas	<b>NVX-CoV2373</b>	Novavax
	<b>BNT 162b2</b>	Biontech y Pfizer
Vacunas basadas en el ARN mensajero	<b>mRNA1273</b>	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas en colaboración con Moderna
Vacunas basadas en el ADN	<b>INO-4800</b>	INOVIO Pharmaceuticals
Virus Completos Inactivos	<b>CoronoVac</b>	Sinovac Life Sciences (Beijing, China)

**Tabla 2.** Eficacia de las vacunas.

Vacunas COVID-19	Eficacia	Población en la que se estudió inicialmente
AZD-1222 o ChAdOx1-nCoV-19	70.4 %	11636 personas
JNJ-78436735	66.9 %	43.783 personas
Sputnik, o gam-covid-vac	91.6 %	21.977 personas
NVX-CoV2373	89.7 %	14.039 personas
BNT 162b2	95 %	43.448 personas
mRNA1273	94.1 %	30.420 personas
INO-4800	--	--
CoronoVac	83.5 %	11.303 personas

Sin embargo, un reporte de casos ha sido recién publicado, donde 23 pacientes con una edad media de 46 años presentaron trombosis y trombocitopenia entre seis y 24 días después de recibir la primera dosis de la vacuna ChAdOx1-nCoV-19. Estos pacientes no tenían antecedentes de enfermedades protrombóticas y 22 pacientes fueron positivos para la presencia de anticuerpos contra el factor 4 plaquetario<sup>14</sup>. Es posible que la vacunación con ChAdOx1-nCoV-19 desencadene la producción de estos anticuerpos y conduzca a la respuesta trombótica y trombocitopénica.

De acuerdo con el reporte de la Agencia Médica Europea de Farmacovigilancia y Comité de Evaluación de Riesgo (European Medicine Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), hasta el abril 4 de 2021, entre 34 millones de personas que recibieron la vacuna ChAdOx1-nCoV-19 en Europa y el Reino Unido, se reportaron 169 casos de trombosis del seno venoso cerebral y 53 casos de trombosis de la vena esplénica. La mayoría de estos casos son en mujeres y ocurren en las dos primeras semanas posteriores a la vacunación<sup>15</sup>. Una revisión sistemática, basada en 12 artículos, ha reportado 36 casos de trombosis del seno venoso cerebral, cuatro infartos y una hemorragia intracerebral; de los 41 pacientes, 18 murieron; de 32 pacientes de los que se reportó el sexo, 23 fueron mujeres. El evento se presentó entre los cuatro y 19 días de la vacunación y la cefalea fue el síntoma más común<sup>15</sup>.

A propósito del comportamiento de estas vacunas contra las nuevas variantes del virus SARS-CoV-2, es de esperar que las vacunas sintetizadas con base en la proteína Spike original sean afectadas cuando se generan mutaciones en esta. Sin embargo, se ha demostrado que la vacunación con ChAdOx1-nCoV-19 permite conservar cierta eficacia contra la variante Alfa, pero existe una reducción en la actividad de neutralización contra la misma variante cuando se compara con el linaje Victoria

(BetaCoV/Australia/VICO1/2020)<sup>16</sup>. De igual forma, se ha encontrado que esta vacuna tiene poca eficacia en prevenir la enfermedad leve y moderada por COVID-19 variante B.1.351 (Sur África) y el reporte acerca de la eficacia para prevenir la enfermedad severa después de las dos dosis de vacunación no es concluyente<sup>17</sup>.

Una publicación reveló que una segunda dosis con la vacuna BNT162b2, después de la primera dosis con ChAdOx1-s, induce una respuesta inmune fuerte con aceptable y manejable reactividad<sup>18</sup>. Podría ser aceptado aplicar una primera dosis con una vacuna con un diseño específico (vectores virales no replicativos) y con una segunda dosis con otro diseño diferente (vacunas ARN mensajero), esto es llamado refuerzo heterólogo. Un ensayo clínico de no inferioridad concluyó que la inmunogenicidad era más alta cuando se utilizaba la secuencia ChAdOx1-nCoV-19/BNT162b2 en comparación con la secuencia ChAdOx1-nCoV-19/ChAdOx1-nCoV-19 (19).

La otra vacuna importante de este género es la JNJ-78436735, desarrollada por Johnson & Johnson. Una sola dosis tiene una eficacia del 72 % (en los Estados Unidos), aunque es menos eficaz en otros países cuando se expone a diferentes variantes del virus. Se ha reportado trombocitopenia trombótica inmune como efecto secundario<sup>9</sup>. También es conocida como Ad26.COV2.S, basada en vectores virales no replicativos, demostró una eficacia para proteger contra enfermedad grave y moderada del 66.9 % (IC: 59.0-73.4) después de los 14 días de una sola dosis. Así se recopiló en un ensayo clínico publicado en NEJM, donde se reclutó un total de 43.783 pacientes (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú, Sur África y Estados Unidos)<sup>20</sup>. Aunque los anticuerpos no neutralizantes y la respuesta de las células T está preservada en pacientes que reciben esta vacuna, algunos datos indican que hay una reducción de los anticuerpos neutralizantes para las variantes B.1.351 y P1<sup>21</sup>.

En la misma revisión sistemática ya mencionada, se reportan dos artículos con 13 pacientes femeninas que presentaron trombosis venosa del seno cerebral, asociada con hemorragia cerebral y trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna Ad26.COVID-2.S; el evento se presentó entre los seis y 14 días después de la vacunación. El síntoma más frecuente fue cefalea, una paciente tomaba anticonceptivos orales y seis pacientes eran obesas, la edad media fue 43 años<sup>15</sup>.

Ahora, en otro espacio geográfico, encontramos la vacuna Sputnik, o Gam-COVID-Vac, desarrollada por Gamaleya Research Institute (Rusia). Esta usa dos adenovirus diferentes, Ad26 y Ad5, para disminuir la probabilidad de fallas debido a inmunidad previa a los adenovirus, su nivel de eficacia es de 79.4% después de una dosis y de 91.6% cuando se aplican dos dosis<sup>9</sup>.

A pesar de todo, se generaron controversias generadas durante el proceso de investigación de la vacuna debido a fallas en el seguimiento del protocolo científico, algunos datos estadísticos confusos, inconsistencias numéricas y pobre comunicación de los resultados<sup>22,23</sup>. Al final, fue publicado el ensayo clínico de la fase III de investigación en febrero de 2021, de un total de 21.977 adultos evaluados, 16 personas del grupo vacunado y 62 personas del grupo placebo presentaron la enfermedad. El cálculo de la eficacia fue del 91.6% (95% IC: 85.6-95.2), la mayoría de los eventos adversos fueron clasificados como grado 1, 0.3% en el grupo vacunado y 0.4% en el grupo placebo<sup>24</sup>. En este punto es importante mencionar que la fase II de esta investigación fue concluida en agosto de 2020 y que desde entonces el gobierno ruso aprobó el uso de la vacuna en los grupos poblacionales de alto riesgo. Este dato es importante, porque es de esperar que las vacunas sean aprobadas para ser usadas en la población después de la fase III de investigación.

Con respecto a las variantes B.1.1.7, B.1.617.3, B.1.1.141 y B.1.1.317, la actividad neutralizante del virus después del uso de la vacuna Sputnik permanece igual. No obstante, la actividad neutralizante del virus en respuesta a la vacuna para las variantes B.1.351, P.1 y B.1.617.2 se ha encontrado disminuida en lo estadístico<sup>25</sup>.

## 2. Vacunas recombinantes o basadas en subunidades proteicas

Las proteínas recombinantes y altamente purificadas de diferentes agentes virales son las más comunes en investigación para generar vacunas. Los genes virales que codifican proteínas importantes en la inmunogeni-

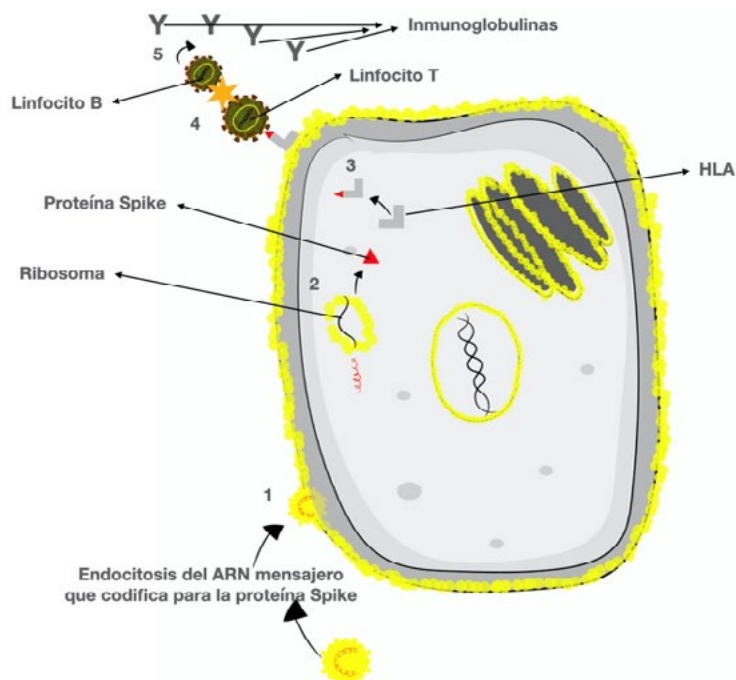
cidad han sido clonados, expresados y purificados como objetivos inmunogénicos. Un ejemplo de este tipo es la vacuna contra la hepatitis B. En la actualidad existen cerca de 13 prototipos de vacunas contra el COVID-19 en investigación<sup>8</sup>. El laboratorio Novavax finalizó el estudio de fase III, llamado NVX-CoV2373, esta vacuna consiste en la síntesis completa de la glicoproteína Spike del SARS-CoV-2, la cual es capaz de generar inmunidad humoral y celular<sup>11</sup>. En un ensayo clínico con 14.039 pacientes entre 18 y 84 años, los datos fueron recolectados en 33 sitios del Reino Unido, encontraron una eficacia del 89.7% (IC95%: 80.2-94.6%) después de siete días de la segunda dosis intramuscular (21 días entre dosis). Un análisis posterior de los datos reveló que existía una eficacia del 86.3% (IC95%: 71.3-93.5%) contra la variante Alfa y del 96.4% (IC 95%: 73.8-99.5%) contra otras variantes (aun no existía la variante Ómicron). Así mismo, los eventos adversos fueron iguales en el grupo que recibió la vacuna y en el grupo placebo<sup>26</sup>.

## 3. Vacunas basadas en el ARN mensajero

La idea de introducir ARN mensajero dentro de la célula para manipular la expresión genética fue evaluada a finales de los años 80. Luego, a principios de los años 90 fueron usados vectores de ARN para producir vasopresina en ratas y en 1993 se demostró en ratones que una vacuna sintetizada *in vitro*, basada en ARN mensajero codificado para una nucleoproteína del virus de la influenza, podría producir activación de los linfocitos T citotóxicos. Según lo anterior, durante el brote de MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) en 2012, se desarrollaron vacunas antiMERS basadas en ARN mensajero, pero debido a que el virus no tuvo reemergencias el proceso de evaluación de las vacunas no se continuó<sup>27</sup>.

El mecanismo de estas vacunas consiste en inyectar por vía intramuscular el ARN mensajero que codifica para la proteína Spike, encapsulado en una capa de nanopartícula lipídica. Este complejo entra a las células musculares por endocitosis, después el ARN mensajero es traducido en los ribosomas, los fragmentos de la proteína Spike producidos serán degradados por endosomas citoplasmáticos e incorporados como parte del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (CMH-I) y luego presentados a los linfocitos CD8 y CD4, de forma respectiva. De igual modo, las células dendríticas transfectadas por el ARN mensajero incorporarán esos fragmentos al Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (CMH-II), para ser presentados a las células inmunes<sup>27</sup> (figura 3).

**Figura 3.** Representación gráfica del mecanismo de las vacunas ARN. 1: la vacuna encapsulada en una capa de nanopartícula lipídica entra a la célula humana. 2: el segmento de ARN mensajero que codifica para la proteína Spike es traducido en el ribosoma. 3: después, se genera el HLA. 4: la célula presenta la información al linfocito T, que a su vez presenta la información al Linfocito B. 5: por último, se generan anticuerpos e inmunidad celular.



En el hoy por hoy existen dos tipos de estas vacunas: ARN mensajero no amplificado y ARN mensajero autoamplificado. Cerca de 25 candidatos de vacunas ARN están siendo estudiados<sup>8</sup>. Dos prototipos de vacunas con ARN mensajero no amplificado son la vacuna mRNA-1273 (Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas en colaboración con Moderna) y la vacuna BNT162b2 (BioNTech y Pfizer), las cuales contienen una porción del ARN mensajero que codifica para la glicoproteína Spike del SARS-CoV-2<sup>11</sup>. Este segmento de ARN mensajero ha sido empacado en una cobertura de lípidos que facilita la endocitosis en la célula huésped.

En diciembre 11 y 18 de 2020 la FDA, en los Estados Unidos, emitió la aprobación para el uso de emergencia en pacientes mayores de 16 y 18 años de las vacunas BNT 162b2 (Pfizer) y mRNA 1273 (Moderna) respectivamente. Esta aprobación se basó en las investigaciones desarrolladas hasta el fin de la fase III de cada modelo.

El 10 de diciembre de 2020 fue publicado el ensayo clínico que evidenciaba la eficacia del 95 % y la seguridad de la vacuna BNT 162b2. Un total de 43.548 participantes mayores de 16 años fueron reclutados, 43.448 pacientes recibieron inyección, 21.720 con BNT 162b2 y 21.728 con placebo. Ocho pacientes en el grupo BNT 162b2 y

162 pacientes en el grupo placebo fueron diagnosticados con COVID-19. Los efectos adversos fueron: dolor de leve a moderado en el sitio de la inyección, fatiga y cefalea; los eventos serios fueron bajos y similares en los dos grupos<sup>28</sup>. Así mismo, un metaanálisis basado en 19 estudios observacionales revela una efectividad de la vacuna del 53 % (95 % IC: 32-68 %) 14 días después de la primera dosis y del 95 % (95 % IC: 96-97 %) siete días después de la segunda dosis<sup>29</sup>.

Otro ensayo clínico reciente, donde se buscaba evaluar la no inferioridad de la vacuna en 2.264 pacientes entre 12 y 15 años, demostró que la vacuna BNT 162b2 tiene una seguridad favorable y una mayor respuesta inmune en pacientes entre las edades analizadas que en adultos jóvenes. Es mucho más efectiva contra la enfermedad por SARS-CoV-2 en estos pacientes menores<sup>30</sup>.

Después de un seguimiento de seis meses tras la fecha de vacunación de los pacientes de los dos ensayos clínicos anteriores (estudio de la eficacia y seguridad de la vacuna BNT 162b2 en adultos y adolescentes), fue publicado que la eficacia a los seis meses permanecía del 91.3 % (IC95 %: 89-93.2 %) y que la seguridad seguía favorable. En este estudio los 42.094 pacientes fueron mayores de 12 años y no tenían historia previa de infección por SARS-CoV-2<sup>31</sup>.



Como es de esperar para todos los nuevos medicamentos, vacunas y alimentos, con el paso de los días podrían observarse nuevos eventos indeseados. Por ejemplo, si una vacuna es estudiada por 10 años y sus efectos indeseados son identificados durante este periodo, no sería posible saber por adelantado qué otras complicaciones desconocidas surgirán después de ese tiempo, ni qué efectos podrían presentarse por evolución natural, la frecuencia con la que ocurran o la manera en la que afecten a ciertas poblaciones. Por tanto, la única forma de observar los eventos adversos que las vacunas pueden causar, incluso aquellas ante el SARS-CoV-2, es continuar el monitoreo de los cambios a medida que pasa el tiempo.

En esa secuencia de ideas, se han publicado algunas reacciones adversas de la vacuna BNT 162b2: linfadenopatías<sup>32</sup>, reacciones alérgicas graves<sup>33</sup> y algunos casos de miocarditis<sup>34-36</sup>. Asimismo, en Corea del Sur se realizó una encuesta para autoreportar algunas reacciones entre trabajadores de la salud, las reacciones sistémicas más importantes fueron dolor muscular (69.1%), fatiga (65.7%), cefalea (48.7%), escalofríos (44.2%) y fiebre (32.1%). Las anteriores fueron más comunes entre mujeres y entre el grupo de jóvenes<sup>37</sup>.

Con respecto a los refuerzos de las vacunas (terceras dosis o más), en un estudio en Israel basado en datos de una población de 1.137.804 mayores de 59 años, vacunados con BNT 162b2 (dos dosis) al menos cinco meses antes, se compararon el grupo que recibió la tercera dosis con el grupo que solo recibió dos dosis. Se encontró que el índice de infecciones confirmadas era más bajo en los que tenían tres dosis que en los que tenían dos dosis, con un factor de 11.3 (IC95%: 10.4-12.3). Además, el índice de enfermedad severa fue más bajo con un factor de 19.5 (IC 95%: 12.9-29.5)<sup>38</sup>. Lo anterior indica que un refuerzo en personas mayores de 59 años de la vacuna BNT 162b2 disminuye en casi 11 veces la posibilidad de ser infectado con SARS-CoV-2 y, en caso de adquirir la infección, reduce casi 19 veces la posibilidad de que esa infección sea severa.

Por otro lado, en diciembre 30 de 2020 fue publicado el ensayo clínico realizado en 30.420 voluntarios mayores de 18 años, reclutados en 99 centros médicos en Estados Unidos, donde se demostró una efectividad del 94.1% (IC: 89.3%-96.8%;  $p < 0001$ ) y adecuada seguridad de la vacuna mRNA 1273. Algunos eventos adversos fueron publicados: dolor en el sitio de la inyección, eritema, edema, linfadenopatías, fiebre, cefalea, fatiga, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos y escalofríos<sup>39</sup>. En agosto 11 de 2021 se publicó otro ensayo clínico donde el objetivo primario fue evaluar la seguridad y la no inferioridad de la vacuna mRNA 1273 usada en adolescentes entre 12 y 17 años, en comparación con la efectividad del estudio previo cuyos participantes eran adultos entre 18 y 25 años.

En esta ocasión se corroboró que la vacuna era segura en adolescentes y que esta generaba inmunidad tanto en adolescentes como adultos<sup>40</sup>.

Por último, en septiembre 22 fue publicado un análisis del seguimiento de los 30.420 voluntarios (estudio publicado en diciembre de 2020), donde se comprueba que después de cinco meses de recibir las dos dosis de la vacuna, la eficacia para prevenir la infección por SARS-CoV-2 permanecía en el 93.2% (IC 95%: 91-94.8%) y en 98.2% (IC 95%: 92.8-99.6%) para prevenir casos severos<sup>41</sup>.

Entre los síntomas más frecuentes reportados por trabajadores de la salud después de la vacunación con mRNA 1273 están: dolor localizado, debilidad generalizada, cefalea, mialgias, escalofríos, fiebre, náuseas, dolor articular, sudoración, edema en el sitio de la inyección, mareos, prurito, disminución del apetito, espasmo muscular, disminución de la calidad del sueño y aturdimiento<sup>42</sup>. Otras reacciones menos frecuentes y más severas han sido reportadas: erupción bullosa<sup>43</sup>, miocarditis<sup>35</sup>, púrpura trombocitopénica<sup>44,45</sup>, encefalitis<sup>46</sup> y anafilaxis<sup>45</sup>.

Una reciente revisión sistemática encontró que la sensibilidad de los anticuerpos neutralizantes *in vitro*, después de dos dosis de las vacunas BNT 162b2 y mRNA1273, estaba reducida para las nuevas variantes Alfa, Beta, Delta y Gama. La mejor sensibilidad le correspondía a la variante Alfa, la más reducida fue la Beta, mientras que la Delta y Gama tenían una reducción intermedia de la sensibilidad a los anticuerpos neutralizantes<sup>47</sup>. Esto sugiere que las vacunas mRNA proporcionan una menor protección ante las variantes mencionadas, aunque sean efectivas.

#### 4. Vacunas basadas en el ADN

El mecanismo de estas vacunas consiste en transferir genes por medio de plásmidos, adenovirus, lentivirus o vesículas virales del SARS-CoV-2 hacia las células del huésped, para generar proteínas virales que desencadenan una respuesta inmune<sup>2</sup>. Existen alrededor de 18 prototipos en investigación. Desde 1990, investigadores han encontrado el uso potencial de esta técnica para generar vacunas al inyectar ácidos nucleicos intactos en músculos de ratas, esta técnica produce inmunidad humoral y celular.

INOVIO Pharmaceuticals está trabajando en la vacuna INO-4800, basada en la secuencia del código ADN de la proteína Spike con una IgE líder adherida en el N terminal, que aumenta su expresión en la célula objetivo, por tanto, la inmunogenicidad<sup>8,11</sup>. Hay un problema potencial con estas vacunas ADN: la introducción de una secuencia de ácidos nucleicos en el ADN del huésped podría crear anomalías en la célula y puede crear algún tipo de autoinmunidad<sup>48</sup>.

## 5. Vacunas basadas en virus atenuados

En este tipo de vacunas los virus son debilitados hasta el punto de no ser capaces de producir infección, pero sí de activar el sistema inmune para crear inmunidad humoral y celular. El ejemplo clásico de estas vacunas es la vacuna del polio oral<sup>8</sup>.

## 6. Vacunas basadas en virus completos inactivos

En este caso, los virus son desactivados por completo (virus muertos). Estas vacunas tienden a producir una inmunogenicidad débil, por lo tanto, es necesario usar un adyuvante para aumentar la respuesta inmune en el huésped. Un aproximado de 19 prototipos de esta técnica están siendo estudiados contra el SARS-CoV-2. Un ejemplo de este tipo de vacunas es la vacuna de la polio inyectada<sup>8</sup>. En este proceso los virus son inactivados por medio de tratamiento con formalina u otros químicos o exposición a la luz ultravioleta<sup>2</sup>.

En febrero de 2021 Sinovac Life Sciences (Beijing, China) publicó un ensayo clínico donde se demostraba que la vacuna CoronaVac, basada en un virus inactivo, era bien tolerada y generaba inmunogenicidad. Durante las fases I y II de la investigación 743 pacientes entre 18 y 59 años fueron vacunados con los productos en investigación (CoronaVac o placebo). El objetivo primario era evaluar la seroconversión y producción de anticuerpos neutralizantes para el SARS-CoV-2. CoronaVac es una vacuna inactiva creada por medio de la inoculación del SARS-CoV-2 en células renales de monos. Posterior a esto, los virus fueron inactivados en B-propiolactona y absorbidos en hidróxido de aluminio<sup>49</sup>. En julio de 2021 fue publicada la investigación de fase III, un ensayo clínico. Un total de 11.303 voluntarios entre 18 y 59 años fueron vacunados con CoronaVac o placebo en 24 centros en Turquía y se encontró una eficacia del 83.5% para la vacuna, con efectos adversos que eran iguales entre el grupo vacunado y el grupo placebo<sup>50</sup>. De igual forma, en febrero de 2021, otro ensayo clínico de fase I y II demostró la efectividad para seroconversión (generar anticuerpos neutralizantes) y la seguridad en cuanto a los efectos secundarios en 422 pacientes mayores de 69 años<sup>51</sup>. Otra publicación de junio de 2021, en pacientes entre tres y 17 años, ensayo clínico de fase I y II, reveló la eficacia de 3.0 mcg de CoronaVac para generar seroconversión y pocos eventos adversos durante los primeros 28 días de la vacunación<sup>52</sup>.

Hay que anotar que durante el curso de la investigación CoronaVac no se ha seguido la secuencia habitual de evaluar la vacuna en una fase III de investigación y luego sacarla al mercado. Al contrario, esta vacuna fue utilizada en la población antes de comenzar el estudio de fase III.

## Impacto de las vacunas en la población

Después del uso de las vacunas en la población general es importante realizar un seguimiento para determinar la efectividad y seguridad en el mundo real, fuera de la muestra poblacional durante la investigación original. Así habrá una evaluación constante de la efectividad y los efectos adversos de las vacunas en la población general, en especial cuando se trata de un virus, debido a su constante mutación y comportamiento entre diferentes áreas geográficas y condiciones genéticas del huésped.

En mayo 5 de 2021 fue publicado un estudio observacional donde se buscaba evaluar la efectividad de la vacuna BNT 162b2 después de siete días de la segunda dosis en la población mayor de 15 años en Israel. En un periodo de análisis desde enero 24 de 2021 hasta abril 3 de 2021 se encontraron 232.268 infecciones por SARS-CoV-2, 7.694 hospitalizaciones, 4.481 casos severos y 1.113 muertes por SARS-CoV-2. Al final del mismo periodo, 4.714.932 personas (72.1%) mayores de 15 años, de una población total de 6.538.911 en Israel, fueron vacunadas con las dos dosis de BNT 162b2. Después de evaluar la presencia de infección (por laboratorio) y por medio de un análisis de regresión binomial, se encontró una efectividad para prevenir la infección por SARS-CoV-2 del 95.3% (IC 95%: 94.9-95.7%), 91.5% (IC 95%: 90.7-92.2%) para prevenir la infección asintomática, 97% (IC 95%: 96.7-97.2%) para infección sintomática, 97.2% (IC 95%: 96.8-97.5%) para infección que necesita hospitalización, 97.5% (IC 95%: 97.1-97.8%) para infección severa y del 96.7% (IC 95%: 96-97.3%) para muerte por SARS-CoV-2<sup>53</sup>.

Con el objetivo de comparar los hallazgos clínicos y la severidad de la infección entre pacientes vacunados (con BNT 162b2 o mRNA1273) y los no vacunados, un estudio estadounidense, llevado a cabo desde diciembre 15 de 2020 hasta marzo 30 de 2021, utilizó un diseño de casos y controles para identificar pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2. Los resultados revelan que estar vacunado al adquirir la infección disminuye el riesgo de gravedad y mortalidad en comparación con los casos en los que se adquiere la infección sin estar vacunado. Además, la presencia de anemia en pacientes infectados es un factor de riesgo de gravedad y mortalidad<sup>54</sup>. Otro estudio de características similares fue realizado en Qatar entre diciembre 23 de 2020 y marzo 28 de 2021 en pacientes vacunados con BNT 162b2, incluidos casos y controles. Los hallazgos del anterior ratifican que los pacientes vacunados que adquieren la infección por SARS-CoV-2 presentan probabilidades más bajas de desarrollar síntomas severos y de morir en comparación con pacientes no vacunados. Además, se observó que la edad avanzada está relacionada con mayor severidad y mortalidad<sup>55</sup>.

Desde diciembre 14 de 2020 hasta abril 10 de 2021 se recolectaron datos de pacientes vacunados con BNT 162b2 o mRNA1273 en diferentes regiones de Estados Unidos (base de datos RECOVER y HEROES). El análisis de esta información revela que en los pacientes vacunados con las dos dosis de las vacunas la efectividad es del 91% (IC 95%: 76-97%) y en los pacientes parcialmente vacunados es del 81% (IC95%: 64-94%). Además, la vacuna atenúa la carga viral, el riesgo de síntomas febriles y la duración de los síntomas cuando se compara con los pacientes no vacunados<sup>56</sup>. De igual forma, otro estudio de casos y controles de datos tomados desde diciembre 15 de 2020 hasta marzo 4 de 2021 después de la vacunación, revela una efectividad de la vacuna BNT 162b2 del 96.2% (IC 95%: 95.5-96.9%) y del 98.2% (IC 95%: 97.5-98.6%) para la vacuna mRNA1273<sup>57</sup>.

Datos del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos indicaron que, después de la aparición de la variante Delta del SARS-CoV-2, la efectividad de las vacunas BNT 162b2 y mRNA1273 disminuyó (efectividad ajustada del 67.5% al 53.1%)<sup>58</sup>. No obstante, se ha demostrado una persistente eficacia del refuerzo homólogo de la vacuna BNT 162b2 contra infección por la variante Delta y Ómicron del 88%-93% y 76% respectivamente; del 97 y 89% de forma respectiva contra enfermedad severa. Por su parte, la efectividad del refuerzo homólogo de las vacunas BNT 162b2 y mRNA1273 persiste en el 93% y 67%, en el orden dado, contra las variantes Delta y Ómicron para infección y la efectividad para prevenir hospitalización entre 94% y 90% respectivamente. Además, cuando la primera dosis es con ChAdOx1 y el refuerzo con BNT 162b2 la efectividad contra infección por Delta es del 94% y 71% para Ómicron. El refuerzo con BNT 162b2 está asociado a bajo riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud, ancianos y jóvenes<sup>59</sup>.

## CONCLUSIONES

Aunque se ha avanzado bastante en el conocimiento y desarrollo de nuevas vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2, muchas dudas se han generado. Sin embargo, el dinamismo de la ciencia y su actividad hacia la vanguardia resolverán esas dudas y siempre habrá otras preguntas que permitirán el desarrollo científico constante.

Por ahora, es cierto que estar vacunado contra el SARS-CoV-2 disminuye el riesgo de enfermar y morir. Así mismo, los que enfermen habiendo sido vacunados tienen menor riesgo de desarrollar infecciones severas y de morir. Por otro lado, los efectos adversos comunes son muy leves, es decir: existirá siempre el riesgo de presentar efectos adversos severos para las vacunas, pero este es bajo en relación con las vacunas contra el SARS-CoV-2. De igual forma, la efectividad y los eventos adversos dependen tanto de las vacunas y sus mecanismos de acción como de la respuesta genética del huésped, entre otros factores.

En conclusión, es de anotar que el desarrollo de nuevas tecnologías y el conocimiento avanzado han permitido crear nuevos tipos de vacunas, disminuir los tiempos necesarios para su síntesis y actualizar los protocolos acorde a los objetivos y la época actual. Así que es importante reconocer que durante la generación de las vacunas BNT 162b2 y mRNA1273 se ha conservado el margen de seguridad en la población con el seguimiento del método científico en las fases de investigación.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Moura M, Marçal G, Garcia S, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci.* 2021;267:118919.
2. Marian AJ. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. *Cardiovascular Pathology.* 2021;50:107278.
3. Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L. Novel SARS-CoV-2 variants: The pandemics within the pandemic. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1109-1117.
4. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak TM, Cui L, Toh MPH, *et al.* Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: A retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *SSRN Electronic Journal.* 2021;2:e1128-36.
5. Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Watanabe T, *et al.* Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(27):1-9.
6. da Silva JC, Félix VB, Leão SABF, Trindade-Filho EM, Scorza FA. New Brazilian variant of the SARS-CoV-2 (P1/Gamma) of COVID-19 in Alagoas state. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2021;25(3):101588.

7. Sun C, Xie C, Bu GL, Zhong LY, Zeng MS. Molecular characteristics, immune evasion, and impact of SARS-CoV-2 variants. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):202.
8. Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol.* 2021;892:173751.
9. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking emerging SARS-CoV-2 variants, vaccines and therapeutic strategies. *Biomolecules.* 2021;11(7):993.
10. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1–17.
11. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clinical Immunology.* 2021;222:108634.
12. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, *et al.* 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.* 2020;396(10267):1979–93.
13. Voysey M, Clemens SAC, 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.
14. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, *et al.* Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New Eng J Med.* 2021;384(23):2202–11.
15. Sharifian-dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-dorche A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci.* 2021;428:117607.
16. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani C, Angus B, Bibi S, *et al.* Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): An exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10282):1351–62.
17. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Eng J Med.* 2021;384(20):1885–98.
18. Borobia A, Carcas A, Perez-Olmeda M, Bertran M, Garcia-Perez J, Campins M, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;398:121–30.
19. Liu X, Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Aley P, Andrews N, *et al.* Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): A single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021;398:856–69.
20. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, *et al.* Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Eng J Med.* 2021;384(23):2187–201.
21. Alter G, Yu J, Liu J, Chandrashekar A, Borducchi EN, Tostanoski LH, *et al.* Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature.* 2021;596(7871):268–72.
22. Bucci E, Andreev K, Björkman A, Calogero RA, Carafoli E, Carninci P, *et al.* Safety and efficacy of the Russian COVID-19 vaccine: More information needed. *Lancet.* 2020;396(10256):e53.
23. Cazzola M, Rogliani P, Mazzeo F, Gabriella M. Controversy surrounding the Sputnik V vaccine. *Respir Med.* 2021;187:106569.
24. Logunov D, Dolzhikova I, Shcheblyakov D, Tukhvatulin A, Zubkova O, Dzharullaeva A, *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;397:671–81.
25. Gushchin VA, Dolzhikova I, Shchetinin AM, Odintsova AS, Siniavin AE, Nikiforova MA, *et al.* Neutralizing activity of sera from Sputnik V-vaccinated People against variants of concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow endemic SARS-CoV-2 variants. *Vaccines (Basel).* 2021;9(7):779.
26. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Eng J Med.* 2021;385:1172–83.
27. Park JW, Lagniton PNP, Liu Y, Xu RH. mRNA vaccines for covid-19: What, why and how. *Int J Biol Sci.* 2021;17(6):1446–60.
28. 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;1–13.
29. Kow CS, Hasan SS. Real-world effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine: A meta-analysis of large observational studies. *Inflammopharmacology.* 2021;29(4):1075–90.
30. Frenck 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 Eng J Med.* 2021;385(3):239–50.
31. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Eng J Med.* 2021;383(27):2603–15.
32. Singh B, Kaur P, Kumar V, Maroules M. COVID-19 vaccine induced axillary and pectoral lymphadenopathy on PET scan. *Radiol Case Rep.* 2021;16(7):1819–21.
33. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. *Allergology International.* 2021;70:313–8.
34. Abu S, Roguin A, Hellou E, Ishai A, Shoshan U, Mahamid L. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine.* 2021;39:3790–3.

35. Larson KF, Ammirati E, Adler ED, Cooper LT, Hong KN, Saponara G, *et al.* Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation.* 2021;144:506–8.
36. Kim IC, Kim H, Lee HJ, Kim JY, Kim JY. Cardiac imaging of acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *J Korean Med Sci.* 2021;36(32):1–6.
37. Lee YW, Lim SY, Lee JH, Lim JS, Kim M, Kwon S, *et al.* Adverse reactions of the second dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers in Korea. *J Korean Med Sci.* 2021;36(21):1–6.
38. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, *et al.* Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385:1393–400.
39. Baden LR, el Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Eng J Med.* 2021;384(5):403–16.
40. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, *et al.* Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Eng J Med.* 2021;1–11.
41. el Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, *et al.* Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med.* 2021;1–12.
42. Kadali RAK, Janagama R, Peruru S, Gajula V, Madathala RR, Chennaiahgari N, *et al.* Non-life-threatening adverse effects with COVID-19 mRNA-1273 vaccine: A randomized, cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms. *J Med Virol.* 2021;93(7):4420–9.
43. Kong J, Cuevas-Castillo F, Nassar M, Lei CM, Idrees Z, Fix WC, *et al.* Bullous drug eruption after second dose of mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 vaccine: Case report. *Journal of Infection and Public Health.* 2021;14(10):19–21.
44. Malayala S, Mohan G, Vasireddy D, Atluri P. Purpuric rash and thrombocytopenia after the mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 Vaccine. *Cureus.* 2021;1273:3–6.
45. Shimabukuro T. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine —United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *American Journal of Transplantation.* 2021;21(3):1326–31.
46. Torrealba-Acosta G, Martin JC, Huttenbach Y, Garcia CR, Sohail MR, Agarwal SK, *et al.* Acute encephalitis, myoclonus and Sweet syndrome after mRNA-1273 vaccine. *BMJ.* 2021;14(7):1–5.
47. Noori M, Nejadghaderi SA, Arshi S, Carson-Chahhoud K, Ansarin K, Kolahi AA, *et al.* Potency of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccine-induced neutralizing antibodies against severe acute respiratory syndrome-CoV-2 variants of concern: A systematic review of in vitro studies. *Rev Med Virol.* 2021;32(2):e2277.
48. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114.
49. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, *et al.* 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.* 2021;21(2):181–192.
50. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, *et al.* Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): Interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet.* 2021;398(10296):213–222.
51. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):803–812.
52. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: A double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(12):1645–1653.
53. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, *et al.* Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: An observational study using national surveillance data. *Lancet.* 2021;397(10287):1819–1829.
54. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Mayr FB. Outcomes among patients with breakthrough SARS-CoV-2 infection after vaccination in a high-risk national population. *EclinicalMedicine.* 2021;40:101117.
55. Butt AA, Nafady-Hego H, Chemaitelly H, Abou-Samra AB, Khal A, Coyle P, *et al.* Outcomes among patients with breakthrough SARS-CoV-2 infection after vaccination. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021;110:353–8.
56. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, *et al.* Prevention and attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *N Eng J Med.* 2021;385(4):320–9.
57. Butt AA, Omer SB, Yan P, Shaikh OS, Mayr FB. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in a high-risk national population in a real-world setting. *Ann Intern Med.* 2021;1–6.
58. Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, Soe MM, Dollard P, Wu H, *et al.* Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents before and during widespread circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant—National Healthcare Safety Network, March 1–August. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(34):1163–6.
59. Chi WY, Li YD, Huang HC, Chan TEH, Chow SY, Su JH, *et al.* COVID-19 vaccine update: Vaccine effectiveness, SARS-CoV-2 variants, boosters, adverse effects, and immune correlates of protection. *J Biomed Sci.* 2022 Oct 15;29(1):82.