

Callejas, Diana¹
 Moreira, Ruth^{2,3}
 Cañarte Alcivar, Jorge¹
 Mosquera Sulbaran, Jesús A.⁴

Vacunas contra el SARS-COV-2: aspectos generales y efectos adversos

SARS-COV-2 vaccines: general aspects and adverse effects

Fecha de aceptación: septiembre 2022

Resumen

El impacto de la enfermedad por el SARS-COV-2 (COVID-19) plantea grandes retos tanto en la salud como en la economía mundial, lo que ameritó medidas para el control de la enfermedad. La preparación de vacunas contra este microorganismo ha sido la tarea más apremiante para el control de esta pandemia. Se han creado varios candidatos de vacunas en diferentes centros académicos y farmacológicos basados en diferentes tecnologías. Entre estas plataformas de estudio están las vacunas de ARNm, las de ADN, las producidas con virus vectores inactivados o atenuados, las creadas con unidades de proteínas y las elaboradas con partículas proteicas artificiales que asemejan al virus. Actualmente estas vacunas se encuentran en diferentes fases de estudios y otras ya se han suministrado a un gran porcentaje de la población mundial. Los efectos adversos locales y sistémicos generalmente son leves o moderados y temporales; sin embargo, se han presentado casos minoritarios de reacciones adversas a estas vacunas, algunas menores y otras graves, como es el caso de las reacciones anafiláticas dependientes de IGE y las no dependientes de IGE (reacciones anafilactoides), así como reacciones no esperadas en personas con un basamento autoinmune. Dichas reacciones se han referido a la presencia de los excipientes de las vacunas, donde destacan el polietileno glicol y sus derivados, como el polisorbato. Estas reacciones pueden presentarse en personas con o sin previa sensibilización. Sin embargo, la gran mayoría de los individuos no presentan estas reacciones, lo que hace a las vacunas el medio idóneo para el control del COVID-19.

Palabras clave: *vacunas, COVID-19, alergia, SARS-COV-2, efectos adversos.*

Abstract

The impact of the SARS-COV-2 disease (COVID-19) poses great challenges to both health and the world economy, which merits measures to control the disease. The preparation of vaccines against this microorganism has been the most pressing task for the control of this pandemic. Several vaccine candidates have been developed in different academic and pharmacological centers based on different technologies. Among these study platforms are mRNA vaccines, DNA vaccines, vaccines produced with inactivated or attenuated vector viruses, vaccines created with protein units and vaccines created with artificial protein particles that resemble the virus. At present, these vaccines are in different phases of studies and others have already been supplied to a large percentage of the world's population. Local and systemic adverse effects are generally mild to moderate and temporary; however, there have been minority cases of adverse reactions to these vaccines, some minor and others serious, such as IGE-dependent (anaphylaxia) and non-IGE-dependent (anaphylactoid reactions), as well as unexpected reactions in individuals with an autoimmune background. These reactions have been referred to the presence of vaccine excipients, where polyethylene glycol and its derivatives such as polysorbate stand out. Such reactions may occur in individuals with or without previous sensitization. However, the vast majority of individuals do not present these reactions, which makes vaccines the ideal means for the control of COVID-19.

Keywords: *vaccines, COVID-19, allergy, SARS-COV-2, adverse effects.*

¹ Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador

² Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Manta

³ Biociencias y Ciencias Agroalimentarias, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

⁴ Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Correspondencia: Dr. Jesús Alberto Mosquera-Sulbaran
 Apartado Postal 23, Maracaibo 4001-A, Zulia, Venezuela
 ORCID: 0000-0002-1496-5511

Dirección electrónica: mosquera99ve@yahoo.com

Introducción

A finales de 2019 en Wuhan, China, se presentó un caso de neumonía que llevó a la muerte del paciente. La causa de esta enfermedad se identificó como un beta coronavirus que no se había reportado antes; posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ lo denominó coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-COV-2). El virus se extendió rápidamente a más de 200 países, con 12.2 millones de casos confirmados y 555 mil muertes registradas hasta el 11 de julio de 2020.² Los patrones de vida normales se alteraron como consecuencia de las medidas de aislamiento y cuarentena. El impacto de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) plantea grandes retos no sólo para los sistemas sanitarios de salud, sino también para la economía mundial, sobre todo si no existe un control de la enfermedad lo más pronto posible.³

El coronavirus es un virus que pertenece a la familia Coronaviridae. Se han descubierto cuatro clases de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus beta incluyen el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-COV), el SARS-COV y el SARS-COV-2.⁴ Este último es un virus esférico cubierto por una envoltura lipídica. Su genoma, formado por una cadena simple de ARN en sentido positivo (ssARN), está cubierto por una cápside proteica. Externamente, este virus está compuesto por proteínas importantes para su patogénesis. La proteína S (del inglés *spikes*) que es necesaria para la unión a su receptor ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina II-2), la proteína M que proporciona el soporte estructural, la proteína E necesaria para el ensamblaje del virus y una hemaglutinina esterasa.^{5,6}

La proteína S media la invasión viral de la célula huésped, empezando por la unión al receptor ACE2 a través del dominio de unión al receptor en la subunidad S1, seguido de la fusión con la membrana del huésped a través de la subunidad S2. Tras entrar en la célula, el virus libera el ssARN que traduce una poliproteína que es transformada a proteínas efectoras mediante las acciones de la proteasa tipo papaina (PLpro) y la proteasa 3c (3CLpro). La PLpro también desempeña un papel en las proteínas de la célula huésped actuando sobre el factor regulador del interferón III y el factor de transcripción NF- κ B, lo que conduce a la supresión del sistema inmunitario.⁷ Por tanto, la interacción proteína S-ACE2 se considera un paso importante en la etapa de iniciación del proceso de infección. Esta interacción da como resultado un incremento de la actividad proinflamatoria de la angiotensina II con el consecuente proceso inflamatorio que daña los tejidos invadidos.⁸⁻¹⁰ Al igual que el MERS y el SARS, el SARS-COV-2 ataca el sistema respiratorio inferior para causar neumonía viral, junto con los sistemas gastrointestinal, cardíaco, hepático, renal y el nervioso central, lo que lleva a un fallo multiorgánico.¹¹ Estudios recientes han demostrado que la afinidad de la proteína S del SARS-COV-2 con el receptor ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la proteína S del virus del SARS.¹² Como resultado, la tasa de transmisión del SARS-COV-2 también es mucho mayor.¹³ En vista del grave problema tanto para la salud de las poblaciones como para la economía mundial que produce esta infección, es necesario tomar medidas que contrarresten la infección. Las vacunas se consideran la estrategia más eficaz y económica para prevenir y controlar las enfermedades infeccio-

sas,¹⁴ por ende, esta revisión está enfocada en describir las vacunas que actualmente se han producido para combatir la infección por el SARS-COV-2 y reportar los posibles efectos colaterales de estas vacunas.

Respuesta del sistema inmunitario a las vacunas

Se cree que la mayoría de las vacunas proporcionan protección mediante la producción de anticuerpos neutralizantes; sin embargo, la inducción de células T juega un papel importante en la protección inducida por las vacunas. Las vacunas que producen células T pueden inducir células T de memoria específicas para el antígeno, pueden persistir durante largos periodos y proporcionar protección contra infecciones posteriores.¹⁵

La diferenciación de las células T inducida por las vacunas puede producir células con diversos fenotipos y funciones. Las células CD4+ no sensibilizadas pueden diferenciarse en varios tipos de células T ayudadoras con diferentes funciones para cada antígeno usado en la vacuna, mientras que las células CD8+ pueden diferenciarse en células efectoras que circulan o se asientan en determinados tejidos y proporcionan una protección inmediata contra la infección en el punto de entrada del patógeno. Además, las células T de memoria central permanecen en la zona rica en células T de los órganos linfoides y proporcionan un conjunto de células precursoras que experimentan una expansión clonal en respuesta a los antígenos, diferenciándose en células efectoras.¹⁶ La tasa de expansión clonal depende de varios factores, entre ellos la movilización de las células T específicas al antígeno hacia las células dendríticas (CDs) que portan el antígeno. Diferentes subconjuntos de CDs pueden producir distintos tipos de respuestas inmunitarias.¹⁶

Cuando se producen interacciones productivas entre las CDs y las células T, la expansión clonal de las células T puede estar influenciada por varias citocinas, incluidas las interleucinas (IL)-18 y la IL-12, que son secretadas por las CDs. Estas citocinas inducen a las células T a producir interferón- γ , que promueve directamente la expansión de los CD8+.¹⁷ La IL-6 liberada por las CDs también puede reducir el efecto supresor de las células T reguladoras.¹⁸ Las células T específicas al antígeno pueden diferenciarse en varios tipos de células, como las células T ayudadoras, las células T reguladoras, las células efectoras y las células de memoria central.¹⁶ El control de las respuestas de las células B y T se puede considerar una función importante de las CDs, ya que son receptoras innatas de antígenos.¹⁹ A nivel celular, el tipo de CDs y los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) activado por las vacunas puede definir la diferenciación de las células T. Por lo tanto, los adyuvantes dirigidos a los diferentes tipos de CDs o a los PRR pueden ser útiles para generar respuestas específicas y duraderas.¹⁶

Además de regular las respuestas de las células T, la función principal de la inmunidad innata es regular la calidad, la magnitud y la persistencia de las respuestas de los anticuerpos. En el caso de algunas vacunas, la protección depende de la magnitud de la respuesta de anticuerpos (difteria, tétanos, poliomielitis, hepatitis A). Para otras vacunas, la calidad del anticuerpo es mucho más importante. Del total de anticuerpos unidos a un antígeno, sólo una pequeña parte es capaz de neutralizar el patógeno. La persistencia

de la respuesta de los anticuerpos también es importante. La persistencia de una respuesta puede mejorarse mediante adyuvantes y vectores adyuvantes.¹⁶ Por ejemplo, la inmunización con una vacuna basada en nanopartículas que contenga antígenos más monofosforil lípido-A (MPL) y un ligando de Toll-like receptor (4_{TLR4}) podría proporcionar una mejor persistencia de las células plasmáticas (productoras de anticuerpos) durante más de un año.²⁰ Las respuestas de anticuerpos específicos a antígenos dependientes de células T se producen a través de dos vías: 1) la estimulación mediada por CDS de las células Th (ayudadoras) específicas al antígeno, la cual está regulada por un subconjunto de CDS y los PRR; y 2) las interacciones entre las células B específicas al antígeno y las células Th que producen una expansión clonal de las células B. Algunas células B migran a la zona linfóide y se diferencian en células plasmáticas, mientras que otras se desplazan a los folículos de células B, proliferan y forman los centros germinales. En el centro germinal las células CD4+ (ayudadoras) sirven para diferenciar a las células B, las cuales reducen la expresión de inmunoglobulinas (Ig) y se produce una hiperpermutación somática en su gen Ig. A continuación, las células B dejan de dividirse y vuelven a expresar el gen Ig mutado. Las células con mayor afinidad por un antígeno se seleccionan para hacerlas más afines a CDS y a células T ayudadoras. Estas células seleccionadas se diferencian en células plasmáticas de larga vida o en células B de memoria.¹⁶

En vista de la compleja red de la respuesta inmunitaria a las vacunas, se requieren estrategias en la fabricación y en el suministro de las vacunas con el objetivo de hacerlas lo más eficaces posibles.

Desarrollo de la vacuna contra la infección por SARS-COV-2

El desarrollo de una vacuna eficaz contra la infección por SARS-COV-2 es una necesidad urgente. Es necesario el mapeo del genoma de las glicoproteínas S y de los epítomos del SARS-COV-2 para acelerar el desarrollo de vacunas más específicas. Las vacunas convencionales que utilizan proteínas purificadas de patógenos o células enteras (vacunas vivas atenuadas) estimulan la producción de los anticuerpos. En periodos recientes las vacunas de ARN pueden lograr una respuesta inmunitaria potencial contra diversas enfermedades infecciosas y el cáncer.^{21,22} Obviamente, el principal reto de los productores de estas vacunas es que los antígenos escogidos no vayan a producir los mismos efectos adversos en la respuesta inmunitaria que generaría el virus infectante. También existen otros retos para los productores de estas vacunas, como la existencia de instituciones o laboratorios capaces de producir la vacuna, si los requerimientos de producción y regulación de las vacunas en un país son aceptados en otros países y si las consideraciones políticas y comerciales pueden llegar a ser un obstáculo para la elaboración de las vacunas.²³ Hasta ahora se han producido varios candidatos para la vacuna contra el SARS-COV-2 procedentes de diferentes instituciones académicas e industrias farmacéuticas utilizando distintas técnicas o plataformas de preparación para suministrar el o los antígenos del virus a las células huésped (cuadro 1). Las plataformas utilizadas son las siguientes.

Vector viral no replicante

Los vectores virales son virus que se usan para introducir material genético codificantes de los antígenos que se quieren producir en una célula o tejido; en nuestro caso, la utilización de material genético que codifique para proteínas del virus SARS-COV-2 (proteína S). Los virus utilizados pueden replicarse o no dentro de las células. En el caso de los virus que no se replican al usarlos como vectores, están los adenovirus y los poxvirus y, en general, los alfavirus y los herpesvirus. El adenovirus es relativamente seguro y física y genéticamente estable, con alta capacidad para unirse a las CDS. El material genético suministrado por este vector no se integra al ADN de la célula que ha infectado.²⁴ Los adenovirus son los más frecuentemente utilizados como vectores para las vacunas y, de acuerdo con la OMS, los que se están utilizando para las vacunas contra el SARS-COV-2.²⁵

Vector viral replicante

Entre los vectores virales que se replican están el virus del sarampión (V_S) y el virus de la estomatitis vesicular (VEV).²⁶ El V_S, que generalmente es nuevo, se ha usado en vacunas contra el virus de la hepatitis B, de las paperas y del SARS.²⁷ Este virus atenuado es capaz de producir larga inmunidad celular y humoral, posiblemente debido a la facilidad de infectar tanto a CDS como a macrófagos.²⁸ Este virus también es muy estable y el material genético que suministra no se integra al ADN del huésped, pero tiene el inconveniente para su uso que no está indicado para personas que previamente estén inmunizadas al V_S.²⁶ Actualmente se utiliza para las vacunas contra el SARS-COV-2. El VEV también se está usando para preparar vacunas contra el SARS-COV-2, este virus tiene la ventaja de que se replica en el citoplasma de la célula huésped, lo que evita que el material genético suministrado no se integre al ADN celular. Este vector induce alta producción de antígenos y tiene pocos problemas de inmunización previa del huésped a este virus. Sin embargo, su neurovirulencia en primates podría ser motivo de su atenuación por razones de seguridad en el ser humano.²⁹

Vacunas de ARN mensajero (ARNm)

El desarrollo de las tecnologías de síntesis y modificación del ARNm han contribuido a que la investigación en vacunas de ARNm haya cobrado un notable interés en las dos últimas décadas. En efecto, las vacunas de ARNm no se limitan a las enfermedades infecciosas, también se pueden utilizar para el cáncer.³⁰ Estas vacunas contienen el genoma del antígeno, que puede ser traducido en la célula huésped tras la vacunación.³¹ La vacuna de ARNm es una alternativa prometedora a las vacunas convencionales debido a su alto potencial, su corto ciclo de producción, el bajo costo de producción y la seguridad de la administración.³⁰ El desarrollo de una vacuna de ARNm incluye la selección del antígeno o antígenos, la optimización de la secuencia, la selección de nucleótidos modificados, la optimización del sistema de entrega, la evaluación de las respuestas inmunitarias y las pruebas de seguridad.³² La vacuna basada en ARNm contra el SARS-COV-2 desarrollada por Moderna, Inc., en colaboración con el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, está compuesta de ARNm con los nucleótidos capaces de codificar para la proteína S, cubiertos de una

cápside de lípidos que protegen al genoma de ARNm de una rápida degradación por las ARNasas celulares. Esta vacuna se ha aplicado extensamente en varios países. A diferencia de las vacunas convencionales producidas en sistemas de cultivo celular, las vacunas de Moderna se diseñan *in silico* para el proceso de desarrollo y evaluación.³³

Vacunas de ADN

Las vacunas de ADN protegen mediante la inyección directa de plásmidos que codifican antígenos para generar una amplia respuesta inmunitaria. Esta ventaja se ha aplicado tanto a las vacunas profilácticas como a las terapéuticas.³⁴ Las vacunas de ADN también se consideran superiores a las vacunas de ARNm en cuanto a las fórmulas necesarias para mantener la estabilidad y la eficacia de la administración. Sin embargo, las vacunas de ADN deben entrar en el núcleo celular donde están sujetas al riesgo de integración y mutación del genoma del huésped.³⁵ Diversas plataformas de vacunas de ADN han evolucionado para aumentar la eficacia de las vacunas resultantes; por ejemplo, se ha empleado la electroporación de plásmidos y la adición de adyuvantes que pueden mejorar la respuesta inmunitaria.³⁶ La vacuna de ADN INO-4800, desarrollada por Inovio Pharmaceuticals, Inc., es capaz de inducir la activación de las células T mediante plásmidos de ADN que codifican la proteína S del SARS-COV-2. La principal ventaja de esta vacuna es su capacidad de inducir anticuerpos y células inmunitarias mediante la administración intradérmica.³⁷

Vacunas de subunidades proteicas

Las vacunas de subunidades proteicas incluyen uno o más antígenos con inmunogenicidad que pueden estimular el sistema inmunitario del huésped. En general, esta plataforma de vacunas es relativamente segura y fácil de producir, pero requiere la adición de adyuvantes para inducir una fuerte respuesta inmunitaria.³⁸ Los estudios de las vacunas basadas en subunidades muestran un aumento de la respuesta inmunitaria de las células T y títulos significativamente más altos de anticuerpos neutralizantes *in vivo*.³⁹ Sin embargo, se desconoce si se pueden formar células de memoria para una futura protección. Generalmente las vacunas de subunidades se clasifican en tres clases: vacunas basadas en subunidades de proteínas, vacunas de polisacáridos y vacunas de subunidades conjugadas.⁴⁰ Las vacunas basadas en subunidades proteicas presentan antígenos al sistema inmunitario sin utilizar vectores virales, en su lugar, usan una proteína patógena específica aislada. El principal inconveniente de esta plataforma es que la desnaturalización de las proteínas aisladas puede producir enlaces con otros anticuerpos no específicos para el antígeno de la vacuna.⁴⁰ Diversas instituciones con un programa de desarrollo de la vacuna contra el SARS-COV-2 emplean esta plataforma, especialmente al utilizar la proteína S como antígeno. Clover Biopharmaceuticals, Inc., está llevando a cabo ensayos clínicos para una vacuna con la proteína S trimérica del SARS-COV-2.^{41,42} Trébol Biopharmaceuticals junto con GSK y Dynavax están desarrollando un sistema adyuvante para que el trímero de la proteína S maximice la respuesta inmunitaria.⁴¹ También se está llevando a cabo el desarrollo de una vacuna basada en subunidades proteicas con una tecnología de «pinzas moleculares transformadora» en la Uni-

versidad de Queensland (Australia). La tecnología de pinzas moleculares permite mantener la forma y conformación de las proteínas de superficie, que a menudo se alteran cuando se utiliza la tecnología recombinante. De este modo, se obtiene una respuesta inmunitaria más fuerte.⁴³

También se han investigado vacunas basadas en péptidos o epítopos sintéticos. Este tipo de vacuna contiene sólo unos pocos fragmentos de los antígenos y suelen prepararse mediante técnicas de síntesis química, por lo que son relativamente fáciles de preparar y controlar. Sin embargo, el bajo peso molecular y la complejidad estructural del antígeno hacen que su inmunogenicidad sea relativamente débil. Por lo tanto, se requieren modificaciones en sus estructuras, en los sistemas de administración y en la selección de adyuvantes.⁴⁴ GenereX Biotechnology está desarrollando una vacuna peptídica utilizando la tecnología NuGenerex Immuno-Oncology li-Key. Actualmente, los investigadores de la Universidad de Hong Kong de Ciencia y Tecnología se encuentran en las fases de selección de epítopos para ser reconocidos por las células B y T de las proteínas S y N (ambas conservadas en el SARS-COV-2).⁴⁵ La vacuna NVX-COV2373 desarrollada por Novavax Inc. (Estados Unidos) es una candidata basada en proteínas de superficie del virus dispuestas en nanopartículas combinadas con el adyuvante Matrix-M a base de saponina.⁴⁶

Vacunas con virus inactivado o virus atenuado

Estos tipos de vacunas incluyen de forma similar varios componentes antigénicos y, por tanto, son capaces de inducir una amplia respuesta inmunológica.⁴⁷ Ambas plataformas se clasifican como vacunas convencionales.³⁸ Las vacunas inactivadas se producen a partir de microorganismos que se inactivan física o químicamente. Estas vacunas no siempre son capaces de inducir una respuesta inmunitaria y, aunque se produzca una respuesta, ésta puede ser poco duradera. Por lo tanto, pueden ser necesarias varias dosis para generar una respuesta inmunitaria adecuada. Por otro lado, esta plataforma de vacunas no tiene riesgo de inducir la enfermedad y se considera más estable en comparación con las vacunas de gérmenes atenuados.⁴⁰ Las vacunas con microorganismos atenuados tienen el riesgo de que los patógenos de la vacuna pueden crecer en los individuos vacunados, pero no causan enfermedad o sólo producen síntomas leves debido a su atenuación. Sin embargo, esto es cuestionable debido a que los patógenos atenuados pueden volver a su forma original y causar la enfermedad, como en el caso de la poliomielitis paralítica asociada a la vacuna. Por esta razón el uso de vacunas con virus atenuados es limitado por su escasa seguridad y estabilidad, y no se deben usar en personas con sistemas inmunitarios debilitados. Los microorganismos vivos atenuados pueden inducir una respuesta inmunitaria hasta la fase en la que se forman células de memoria.⁴⁰ Actualmente estos dos tipos de plataformas se utilizan para elaborar vacunas contra el SARS-COV-2.

Vacunas de partículas similares a virus

Las partículas similares a los virus (PSV) son una estructura supramolecular de multiproteínas que llevan varias características de un virus.⁴⁸ Las PSV imitan la conformación de los virus nativos sin tener propiedades infecciosas, ya que no llevan material genético.⁴⁹ Las PSV se pueden producir

sintetizando muchas proteínas iguales a las de diferentes microorganismos, incluyendo bacterias, insectos, hongos, células de mamíferos y, curiosamente, células vegetales.⁵⁰ Cuando están dentro del sistema inmunitario del huésped, las PSV inducen una respuesta inmunitaria sin desencadenar la aparición de efectos secundarios, lo que ocurre con los virus nativos. Algunas vacunas están basadas en las PSV, como las vacunas contra el virus de la hepatitis B y el virus del papiloma humano. Una ventaja importante de esta plataforma es la capacidad de las vacunas PSV para transportar antígenos de forma densa y repetitiva y generar eficazmente el entrecruzamiento de los receptores de células B (RCB).⁵¹ El entrecruzamiento de los RCB por antígenos multivalentes provoca cambios conformacionales en el RCB e induce la formación de microgrupos de RCB, lo

que conduce a la activación y señalización de las células B.⁵² De manera que estas vacunas están diseñadas básicamente para dirigirse a las células B e inducir una potente respuesta de anticuerpos tras la activación de las células T ayudadoras y la presentación de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase 2 (CMH-2) por las células presentadoras de antígenos. La presentación de antígenos mediante PSV no se limita a las moléculas del CMH-2, también incluye moléculas CMH de clase 1 para para iniciar la respuesta de las células T CD8+.^{52,53} Este fenómeno es un valor añadido de las vacunas basadas en las PSV y es ventajoso para el diseño de vacunas para el cáncer y otras enfermedades crónicas.⁵⁴ Diversas instituciones académicas y empresas farmacológicas usan esta técnica para la elaboración de vacunas contra el SARS-COV-2.

Cuadro 1.
Vacunas contra SARS-COV-2 actualmente producidas y empresas e instituciones que las producen

Técnica utilizada	Instituciones e industrias farmacéuticas que las desarrollan
Vector viral no replicante	University Oxford/AstraZeneca CanSino Biological, Inc./Beijing Institute of Biotechnology Gamaleya Research Institute Altimmune Bharat Biotech/Thomas Jefferson University Centro Nacional de Biotecnología DZIF-German Center for Infection Research GeoVax/BravoVax Greffex IDIBAPS-Hospital Clinic, Spain ImmunityBio, Inc., & NantKwest, Inc. Janssen Pharmaceutical Companies Massachusetts Eye and Ear/Massachusetts General Hospital/AveXis National Center for Genetic Engineering and Biotechnology (BIOTEC)/GPO, Thailand Rei Thera/Leukocare/Univercells Stabilitech Biopharma Ltd University of Georgia/University of Iowa University of Manitoba Valo Therapeutics Ltd. Vaxart ID Pharma Ankara University National Research Centre, Egypt
Vector viral replicante	BiOCAD/IEM DZIF-German Center for Infection Research FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo Fundação Oswaldo Cruz and Instituto Buntantan IAVI/Merck Institute Pasteur/Themis/University of Pittsburg Centre for Vaccine Research Intravacc/Wageningen Bioveterinary Research/Utrecht University Israel Institute for Biological Research/Weizmann Institute of Science KU Leuven The Lancaster University, United Kingdom Tonix Pharma/Southern Research University of Hong Kong University of Western Ontario UW-Madison/FLUGEN/Bharat Biotech Cadila Healthcare Limited
ARN mensajero	Moderna/NIAID Biontech/Fosun Pharma/Pfizer Imperial College London Curevac People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech Acturus/Duke-nus BiOCAD

	<p>CanSino Biologics/Precision NanoSystems Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC), Spain China CDC/Tongji University/Stermina Chula Vaccine Research Center/University of Pennsylvania eTherna FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo Fudan University/Shanghai JiaoTong University/RNAcure Biopharma Greenlight Biosciences IDIBAPS-Hospital Clinic, Spain RNAimmune, Inc. Translate Bio/Sanofi Pasteur University of Tokyo/Daiichi-Sankyo Selcuk University</p>
ADN	<p>Inovio Pharmaceuticals, Inc. Genexine Consortium Cadila Healthcare Limited Osaka University/AnGes/Takara Bio BioNet Asia Chula Vaccine Research Center Entos Pharmaceutical Immunomic Therapeutics, Inc./Epivaxm, Inc./Pharmajet, Inc. Karolinska Institute/Cobra Biologics Symvivo Takis/Applied DNA Sciences. Evviva University of Waterloo Ege University Scancell/University of Nottingham/Nottingham Trent University National Research Centre, Egypt</p>
Subunidades proteicas	<p>Novavax Clover Biopharmaceuticals, Inc./gsk/Dynavax Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Science Vaxine Pty Ltd./Medytox Adapt Vac AJ Vaccine AnyGo Technology Applied Biotechnology Institute, Inc. Axon Neuroscience SE Baiya Phytopharm/Chula Vaccine Research Center Baylor College of Medicine Biological E Ltd. BIOMVIS Srl/University of Trento Chulalongkorn University/GPO EpiVax Epivax/University of Georgia ExpreS2ion FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo Flow Pharma, Inc. Generex/Epivax Heat Biologics/University of Miami iBio/cc-Pharming ImmunoPrecise/LiteVax BV IMV, Inc. Innovax/Xiamen University/gsk Intravacc/Epivax Kentucky Bioprocessing, Inc. LakePharma, Inc. Lomonosov Moscow State University Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax MIGAL Galilee Research Institute MOGAM Institute for Biomedical Research, GC Pharma National Institute of Infectious Disease Neovii/Tel Aviv University Oncogen Osaka University/BIKEN/National Institutes of Biomedical Innovations, Japan Quadram Institute Biosciences Saint Petersburg scientific research institute of vaccine and serums Sanofi Pasteur/gsk University of Alberta University of Pittsburgh University of Queensland/gsk/Dynavax</p>

	University of San Martin and CONICET Vabiotech Vaxil Bio Vaxine Pty Ltd./Medytox VIDO-InterVac, University of Saskatchewan WRAIR/USAMRIID Yisheng Biopharma Izmir Biomedicine and Genome Center Bogazici University University of Virginia Helix Biogen Consult, Ogbomoso & Trinity Immono-efficient Laboratory Ogbomoso, Oyo State, Nigeria National Research Centre, Egypt
Virus inactivado	Sinovac Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm Wuhan Institute of Biological Product/Sinopharm Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd. Osaka University/BIKEN/NIBIOHN Research Institute for Biological Safety Problems, Rep. of Kazakhstan Sinovac/Dynavax Valneva/Dynavax National Research Centre, Egypt Selcuk University National Research Centre, Egypt
Virus atenuado	Codagenix/Serum Institute of India Indian Immunologicals Ltd./Griffith University Mehmet Ali Aydinlar University/Acibadem Labmed Health Services A.S.
Partículas parecidas a virus	Medicago, Inc./Université Laval ARTES Biotechnology Doherty Institute Imophoron Ltd. and Bristol University Max Planck Centre IrsiCaixa AIDS Research/IRTACRESA/Barcelona Supercomputing Centre/Grifols Mahidol University/The Government Pharmaceutical Organization (GPO) Navarrabiomed, Oncoimmunology group OSIVAX Saiba GmbH University of São Paulo VBI Vaccines, Inc. Middle East Technical University

ARN: ácido ribonucleico; ADN: ácido desoxirribonucleico. Tomado de World Health Organization.²⁵

Respuesta del sistema inmunitario a las vacunas contra el SARS-COV-2

Vacunas con vector viral no replicantes

Vacuna Ad26.cov2.s (Janssen/Johnson and Johnson). Induce la producción de anticuerpos con afinidad al antígeno del SARS-COV-2 (proteína s), anticuerpos neutralizantes al virus vivo y al pseudovirus (virus de la estomatitis) y una variedad de anticuerpos con capacidad de unión al receptor Fc y con actividad antiviral. Se encontró respuesta específica contra la proteína s por células T CD4+ y CD8+ (IFN-γ ELISpot). Se indujo la respuesta de células T CD8+ y de células CD27+/CD45RA- / CD4+ con memoria central. Los resultados de IFN-γ ELISpot fueron correlacionados con los anticuerpos con afinidad al antígeno del SARS-COV-2 y los anticuerpos neutralizantes.⁵⁵

Vacuna Ad5.nCoV (CanSino). Induce la presencia de anticuerpos antidominio que se une al receptor humano (DURH), anticuerpos neutralizantes contra el SARS-COV-2 y el pseudovirus (virus de la estomatitis). Induce respuestas específicas para la proteína s del virus de células T (IFN-γ ELISpot).⁵⁶

Vacuna Sputnik V (Gamaleya). Induce respuesta humoral y celular. Incrementa la producción de anticuerpos contra dominios múltiples del virus, como el DURH, dominio terminal N y dominio de repetición *heptad*. Se reporta la reacción de anticuerpos a variantes circulantes del SARS-COV-2. Se encontraron varios tipos de citocinas aumentadas en el suero de personas vacunadas (IL-1α, IL-2Ra, IL-3, IL-10, IL-12p70, IL-13, CCL7, IFN-α2, bFGF, GM-CSF, LIF, M-CSF, b-NGF y TRAIL).⁵⁷ Induce respuestas de células T CD4+ y T CD8+ y de células secretoras de IFN-γ. Proliferación de células T CD4+ y CD8+ en presencia del antígeno viral.⁵⁸

Vacunas de ADN

Vacuna zCoV-D (Cadila Pharmaceuticals). Induce seroconversión con aumento de los títulos de IgG contra la proteína s del SARS-COV-2. Activa la inmunidad celular con la producción de células T específicas al antígeno (IFN-γ ELISpot). No aumenta los niveles de citocinas circulantes (IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-4, IL-10, TNF-α, Th-17A).⁵⁹

Vacuna INOS-4800 (Inovio Pharmaceuticals, Estados Unidos). Incrementa anticuerpos afines a la proteína s del

virus y anticuerpos neutralizantes al pseudovirus SARS-COV-2-DeltaCT. Activa inmunidad celular produciendo células T específicas al antígeno viral (T cell ELISPOT), células T CD4+ y CD8+ productoras de IFN- γ , TNF- α y/o IL-2 y aumento de células efectoras, células efectoras con memoria y células con memoria centrales analizadas por los marcadores CCR7 y CD45RA.^{60,61}

Vacunas de ARN mensajero (ARNm)

Vacuna BNT162b2 (BioNTech, Mainz, Alemania, y Pfizer, Estados Unidos). Induce la producción de anticuerpos específicos al antígeno S del SARS-COV-2. Induce respuesta de células T antiproteína S, así como incremento en células T CD4+ de memorias periféricas y foliculares.⁶²

Vacuna mRNA-1273 (Moderna & NIH, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos). Incrementa anticuerpos específicos para la proteína S en el dominio de unión al receptor, asimismo, anticuerpos neutralizantes para el virus SARS-COV-2. Aumenta la respuesta de células T CD4+ específicas para el antígeno S, pero con poca expresión de las células T CD8+.⁶³

Vacunas con virus inactivado

CoronaVac (Sinovac). Induce la producción de anticuerpos neutralizantes al pseudovirus (virus de la estomatitis) y al virus vivo del SARS-COV-2, así como de anticuerpos contra el dominio de la proteína S que se une al receptor humano. Incrementa el número de células específicas a la proteína S (IFN- γ ELISPOT). Indujo alta correlación entre anticuerpos neutralizantes del SARS-COV-2 y los neutralizantes del pseudovirus, además de correlación entre anticuerpos neutralizantes del pseudovirus y anticuerpos contra el dominio del receptor humano del virus.⁶⁴

Vacuna BBIBP-COV19 (Sinopharm/China National Pharmaceutical Group). El antígeno utilizado para esta vacuna fue el virus SARS-COV-2 aislado de pacientes y reproducido en cultivos. El virus fue inactivado con la beta-propiolactona que se une a los genes del virus y le impide reproducirse. Esta vacuna fue aprobada en China y pronto se exportó a otros países. La vacuna induce una fuerte respuesta humoral mediante la producción de anticuerpos neutralizantes contra múltiples cepas del SARS-COV-2. No se encontraron cambios notables en las poblaciones de linfocitos o en la producción de citosinas.⁶⁵

Vacunas con unidades de proteínas

NVX-COV2373 (Novavax Inc., Estados Unidos). Estudios realizados en primates (macacos) reportan alta respuesta de producción de anticuerpos con la vacuna NVX-COV2373. Los anticuerpos producidos son neutralizantes y efectoras FC. Los anticuerpos funcionan contra las cepas emergentes del SARS-COV-2. Estos anticuerpos previenen la enfermedad a través de la vía FC/fab.⁶⁶ Estudios en humanos muestran la producción de IGG que reacciona con la proteína S recombinante del SARS-COV-2 y anticuerpos neutralizantes a la cepa salvaje del SARS-COV-2, en donde las funciones del efector FC contribuyen a la protección.⁶⁷

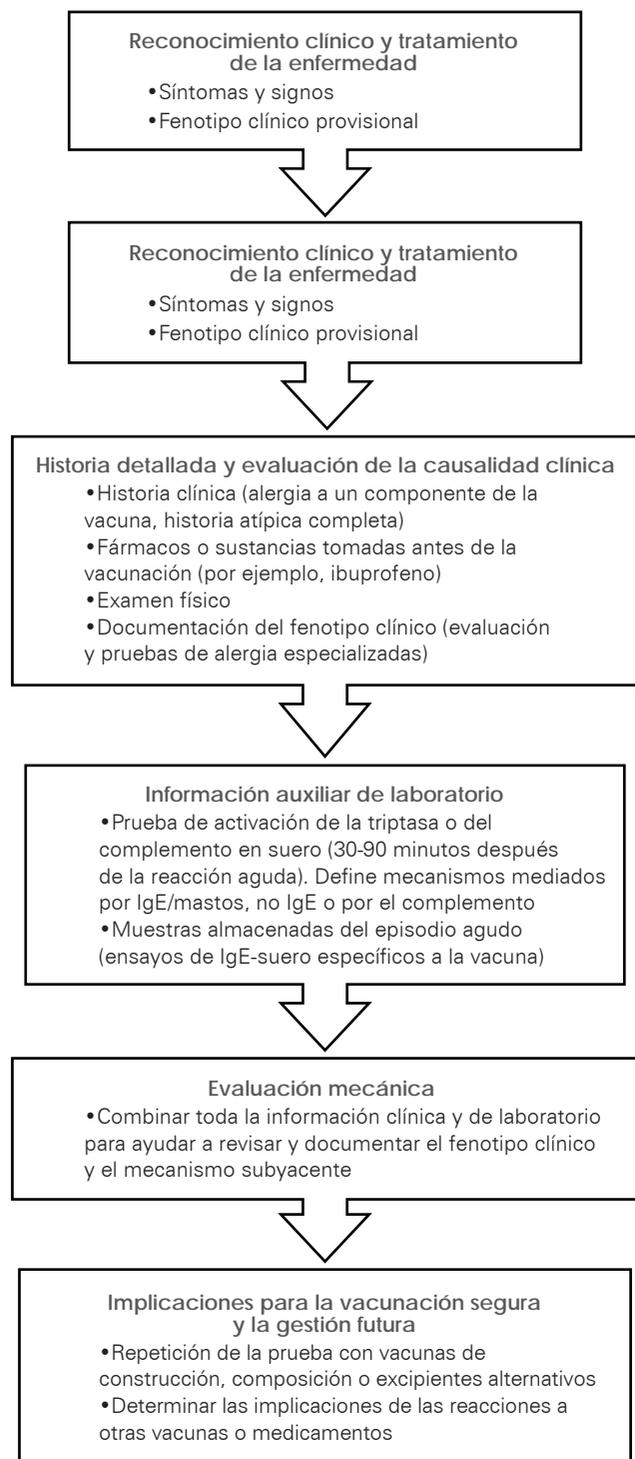
Reacciones a las vacunas

Hasta ahora, en el desarrollo de vacunas para prevenir la infección por el SARS-COV-2, de manera general se han observado con mayor frecuencia efectos secundarios locales menores, como dolor y enrojecimiento en la zona de la inyección. Los síntomas sistémicos —como fiebre, fatiga, dolor de cabeza, así como dolor muscular y articular— también han sido frecuentes, y la mayoría han ocurrido durante las primeras 24 a 48 horas después de la vacunación.⁶⁸ En estudios de varios candidatos a la vacuna se excluyó a participantes con potencial riesgo a cualquier componente de la vacuna.^{68,69} Los efectos adversos de hipersensibilidad se han reportado igualmente en los grupos de placebo como en el grupo vacunados.⁶⁸ Uno de los principales problemas relacionado con la reacción a las vacunas es la anafilaxia. La incidencia registrada de esta reacción se ha reportado en uno por cada 100 mil y uno por cada millón, dependiendo del tipo de vacuna.⁶⁹ Las reacciones de anafilaxia están relacionadas con cualquiera de los componentes presentes en las vacunas, incluyendo el polietilenglicol (PEG) y derivados del PEG, como los polisorbatos.⁷⁰

La anafilaxia es una reacción multisistémica grave con un inicio rápido y puede llevar a la muerte por asfixia, colapso cardiovascular y otras complicaciones.⁶⁹ Requiere un pronto reconocimiento y el tratamiento con epinefrina para detener rápidamente los síntomas que ponen en peligro la vida. La causa de las reacciones anafilácticas es la activación de los mastocitos y los basófilos. El mecanismo más típico es la reacción alérgica inmediata en la que un alérgeno se une a los anticuerpos tipo IGE (inmunoglobulina E), que se hallan en la superficie de células del sistema inmunitario, como los mastocitos y los basófilos. Esta unión funciona como una llave que encaja en una cerradura y abre dichas células, las cuales liberan las sustancias que provocan los síntomas. Los síntomas son el resultado de la respuesta de los tejidos liberando mediadores como la histamina, las proteasas, las prostaglandinas y los leucotrienos, que suelen estar involucrados en el rubor, la urticaria, el edema laríngeo, las sibilancias, las náuseas, los vómitos, la taquicardia, la hipotensión y el colapso cardiovascular.⁶⁹ En los casos de anafilaxia los pacientes presentan niveles de IGE específica para antígenos producto de una exposición previa. Las reacciones que se asemejan a los signos y síntomas clínicos de la anafilaxia, anteriormente conocidas como reacciones anafilactoides, ahora se denominan reacciones no mediadas por IGE, debido a que en sus mecanismos de producción no implican IGE.^{69,71} Estas reacciones manifiestan las mismas características clínicas y la misma respuesta a la epinefrina, pero se producen por la activación directa de los mastocitos y los basófilos, la activación del complemento o por otras vías y pueden producirse en la primera exposición. La aparición de manifestaciones clínicas en la primera exposición a la vacuna no es típica de las reacciones mediadas por IGE.⁶⁹ La anafilaxia es una condición tratable sin efectos permanentes. No obstante, las noticias sobre estas reacciones han suscitado el temor a los riesgos de una nueva vacuna en una comunidad. Sin embargo, estas señales de seguridad son casi inevitables cuando nos embarcamos en la vacunación de millones de personas, y ponen de manifiesto la necesidad de un protocolo de seguridad sólido y

proactivo para definir los mecanismos causales, identificar a las poblaciones de riesgo y aplicar estrategias que faciliten la gestión y la prevención (figura 1).⁷¹ Sin embargo, de manera general la anafilaxia asociada a la vacuna ha sido un acontecimiento raro (uno por cada millón) en la mayoría de las vacunas conocidas.⁷¹

Figura 1.
Posible esquema de análisis de pacientes propensos a presentar una reacción alérgica a la vacunación



Las reacciones alérgicas agudas tras la vacunación pueden ser causadas por el antígeno de la vacuna (proteína no humana) o por los conservantes y estabilizadores en la formulación de la vacuna, también conocidos como excipientes.⁷¹ Aunque las reacciones locales pueden estar comúnmente asociadas con el antígeno activo de la vacuna, las reacciones no mediadas por la IGE o la anafilaxia históricamente se han asociado de forma más típica con los componentes inactivos de la vacuna, como huevo, gelatina o látex.⁷¹ En el cuadro 2 se indican algunas de las vacunas en uso actualmente contra el SARS-COV-2 y los excipientes que poseen.

El PEG es un compuesto utilizado como excipiente en medicamentos y se le ha implicado como una causa rara de reacciones no mediadas por IGE y anafilaxia.⁷¹ La presencia de lípidos-PEG 2000 en las vacunas ha provocado la preocupación por la posibilidad de que este componente pueda estar implicado en la anafilaxia. El riesgo de sensibilización parece aumentar con los medicamentos inyectables con PEG de mayor peso molecular. Se ha observado la anafilaxia asociada a los preparados intestinales que contienen PEG 3350 y PEG 4000.^{71,72}

Las vacunas de ARNm desarrolladas por Pfizer-BioNTech y Moderna utilizan un sistema portador de nanopartículas que protege el ARNm que codifica para la proteína S, evita la rápida degradación enzimática del ARNm y facilita la expresión *in vivo* del antígeno.^{68,69,73} Este sistema portador de nanopartículas a base de lípidos se estabiliza además con un polietilenglicol (PEG) 2000 que proporciona una capa hidrofílica que prolonga la vida media. La tecnología de las vacunas de ARNm contra el SARS-COV-2 es de reciente adquisición, por lo tanto, no hay experiencia previa que informe sobre la probabilidad o explique el mecanismo de las reacciones alérgicas asociadas a las vacunas de ARNm. El uso de vacunas contra el SARS-COV-2 hechas con vectores virales o con subunidades proteicas —que suelen tener polisorbato 80, un tensioactivo no iónico y emulsionante de estructura similar a la del PEG— tampoco reportan experiencia informada referente a su capacidad de inducir alergias.^{73, 4} Es posible que algunas poblaciones tengan un mayor riesgo de activación de mastocitos no mediada por IGE o activación del complemento relacionada con el componente lipídico o el componente PEG-lípido de la vacuna. De manera general, los excipientes de las vacunas usan el PEG o un derivado como el polisorbato, que los hace potenciales inductores de alergia (cuadro 2). Según las recomendaciones actuales del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Atlanta, Georgia, Estados Unidos), todas las personas con antecedentes de reacción anafiláctica a cualquier componente de las vacunas contra el SARS-COV-2 deben evitar estas vacunas, esta recomendación incluiría a pacientes con antecedentes de reacciones inmediatas asociadas al PEG o a polisorbato 80.⁷⁵ En comparación con otros excipientes como la doxorubicina liposomal pegilada, que está asociada a reacciones hasta en 40% de los receptores, posiblemente mediada por la activación del complemento,⁷⁶ los excipientes actualmente usados tienen menor porcentaje de inducir alergias.

Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos emitió una autorización de uso de emergencia (EUA) para dos vacunas altamente eficaces contra el coronavirus 2019 (COVID-19): la de Pfizer-BioNTech y la de Moderna. Esto ha traído esperanza

a millones de estadounidenses en medio de una pandemia mundial en curso. La guía de la FDA para ambas vacunas consiste en no administrar la vacuna a personas con un historial conocido de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna COVID-19. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) aconsejan además que las personas con antecedentes de una reacción alérgica inmediata a una vacuna o inyectable o con antecedentes de anafilaxia sean observadas durante 30 minutos después de la vacunación para COVID-19. Todas las demás personas deben ser observadas durante 15 minutos después de la vacunación. El personal de las clínicas de vacunación debe ser capaz de identificar y manejar la anafilaxia. Después de la aprobación de la UE por la FDA, a pesar

de las señales de seguridad muy fuertes en ambos ensayos de fase 3, los informes de posibles reacciones alérgicas han suscitado la preocupación del público. Esta revisión resume la epidemiología de la alergia a las vacunas y propone una estratificación del riesgo informada por la opinión de expertos en alergias a medicamentos y vacunas, con el objetivo de que la utilicen los especialistas en alergia junto con la orientación de las autoridades de salud pública y reguladoras. El esquema de estratificación del riesgo orienta la atención de personas con diferentes antecedentes de alergia, para que reciban con seguridad su primera vacuna COVID-19 de ARNm, así como a quienes desarrollan una reacción a su primera dosis de la vacuna COVID-19 de ARNm.⁷⁷

Cuadro 2.
Excipientes de algunas vacunas contra el SARS-COV-2

Técnica usada	Tipo de vacuna e inmunógeno	Laboratorio (nombre de vacuna)	Excipiente
ARN	ARNm codificando para la proteína s	BioNTech–Pfizer (BNT162b2)	<ul style="list-style-type: none"> • 0.43 mg de [(4-hidroxibutil) azanodiilo]bis(hexano-6.1-diil) bis(2-hexildecanoato) • 0.05 mg de 2 [(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide • 0.09 mg de 1.2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina • 0.2 mg de colesterol • 0.01 mg de cloruro de potasio • 0.01 mg de fosfato potásico monobásico • 0.36 mg de cloruro de sodio • 0.07 mg de fosfato de sodio dibásico dihidratado • 6 mg de sacarosa • El diluyente: 0.9% de cloruro sódico
ARN	ARNm codificando para la proteína s	Moderna (mRNA-1273)	<ul style="list-style-type: none"> • Lípidos (SM-102; 1.2-dimyristoyl-rac-glicero-3-methoxypolyethylene • Glycol-2000 [PEG 2000-DMG]; cholesterol; and 1.2-distearoyl-sn-glicero-3-phosphocholine [DSPC]) • Hidrocloruro de trometamina • Ácido acético • Acetato de sodio • Sucrosa
Vector viral: adenovirus no replicante	chAdox1-s nCoV-19 Vector no replicante de adenovirus 5 de chimpancé introduce el genoma para la proteína s	AstraZeneca y University of Oxford (AZD1222)	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mM histidina • 7.5% sucrosa • 35 mM cloruro de sodio • 1 mM cloruro de magnesio • 0.1% polisorbato 80 • 0.1 mM edetato disódico • 0.5% etanol pH 6.6
Vector viral: adenovirus no replicante	Ad26.cov2.s Vector no replicante de adenovirus 26 introduce el genoma para la proteína s	Janssen	<ul style="list-style-type: none"> • Cloruro de sodio • Ácido cítrico monohidratado • Polisorbato 80 • 2 hydroxypropil-β-cyclodextrina (HBCD) • Etanol • Hidróxido de sodio
Subunidades proteicas	Proteína s del SARS-COV-2 recombinante unida al adyuvante Matrix M1	Novavax	<ul style="list-style-type: none"> • Adyuvante Matrix M1 • Polisorbato 80
Subunidades proteicas	Proteína s del SARS-COV-2 obtenida de cultivos infectados por el baculovirus. Proteína unida a un adyuvante	Sanofi Pasteur and GSK	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfato sódico monobásico • Fosfato sódico dibásico • Cloruro de sodio • Polisorbato 20 • Fosfato disódico monohidrogenado • Fosfato disódico dihidrogenado • Cloruro de potasio

Junto con las reacciones alérgicas inducidas por las vacunas, existen grupos de personas que desarrollan distintos efectos adversos relacionados con la vacunación. A medida que avanzan los programas de inmunización a gran escala contra el COVID-19 en todo el mundo, han surgido señales de seguridad que requieren una rápida evaluación. En un informe de eventos adversos de especial interés (AESI) realizado en ocho países, a partir de la agrupación de las tasas de todas las bases de datos mediante metaanálisis de efectos aleatorios de las listas de los reguladores, se encontró que reacciones como infarto agudo de miocardio, anafilaxia, apendicitis, parálisis de Bell, trombosis venosa profunda, coagulación intravascular diseminada, encefalomielitis, síndrome de Guillain-Barré, accidente cerebrovascular hemorrágico y trombocitopenia inmunitaria, miocarditis/pericarditis, narcolepsia, embolia pulmonar y mielitis transversal, mostraron que el infarto del miocardio o el síndrome de Guillain-Barré aumentaban con la edad; y que la anafilaxia y la apendicitis eran más frecuentes en personas jóvenes con las vacunas para el COVID-19.⁷⁸

La vacunación con chadox1-s nCoV-19 (AZD1222) (desarrollada por la Universidad de Oxford y AstraZeneca) puede dar lugar a un trastorno de trombocitopenia severa. Este trastorno se presenta como una trombosis extensa en sitios atípicos, principalmente en el sistema venoso cerebral, junto con trombocitopenia y la producción de autoanticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4). El autoanticuerpo PF4 tiene la capacidad de unirse al receptor FcγIIIA humano de las plaquetas y contribuir a su agregación. Esto llevó a la hipótesis de que un antígeno viral de la vacuna había desencadenado la respuesta. Es importante destacar que el COVID-19 se había asociado a numerosas manifestaciones autoinmunes, incluida la producción de autoanticuerpos patógenos y la aparición de nuevas enfermedades y trastornos autoinmunes. Como la vacuna chadox1-s nCoV-19 conduce a la síntesis de proteínas específicas del SARS-COV-2, puede desencadenar una producción de autoanticuerpos PF4 a través de fenómenos de mimetismo molecular, mientras que los compuestos de vacunación conducen a una rigurosa activación de las células inmunitarias. Se han propuesto mecanismos de movilización del factor 4 plaquetario inducido por la vacuna y de perturbación de los glicosaminoglicanos/proteoglicanos endógenos que conducen a la generación de anticuerpos antiglicosaminoglicanos PF4. Algunas de las proteínas de espiga (proteína S) codificadas en la vacuna pueden dirigirse al revestimiento endotelial, desencadenando la liberación de glicosaminoglicanos que resulta en el desprendimiento de estos polianiones. Del mismo modo, las proteínas de espiga pueden activar directa o indirectamente las plaquetas y liberar el PF4, lo que da lugar a la formación de complejos con polianiones, incluidos los glicosaminoglicanos. Estos nuevos antígenos pueden mediar la formación de anticuerpos antiglicosaminoglicanos/ PF4, los cuales pueden desencadenar la activación de las plaquetas y los consiguientes efectos fisiopatológicos, incluida la trombocitopenia.^{79,80} Cabe destacar que la vacuna chadox1-s nCoV-19 resultó ser segura y eficaz contra el COVID-19 sintomático en ensayos controlados aleatorios, que incluyeron a 23 848 participantes del Reino Unido, Brasil y Sudáfrica.⁷⁹ Los anticuerpos antifosfolípidos (AFL) pueden aparecer después de infecciones o vacunas y se han notificado en pacientes con

COVID-19. En particular, se han informado algunos casos de trombocitopenia y eventos trombóticos en receptores de vacunas contra el SARS-COV-2 basadas en vectores adenovirales o en ARNm. Las vacunas basadas en vectores adenovirales pueden unirse a las plaquetas e inducir su destrucción en los órganos reticuloendoteliales. En cambio, las vacunas a base de ARNm liposomal pueden favorecer la activación de los factores de coagulación y conferir un fenotipo protrombótico a las células endoteliales y a las plaquetas. Además, ambas formulaciones pueden desencadenar una respuesta de interferón de tipo I asociada con la generación de AFL. A su vez, los AFL pueden dar lugar a una activación aberrante de la respuesta inmunitaria con participación de células inmunitarias innatas, citocinas y la cascada del complemento. El reclutamiento de monocitos y la liberación de citocinas pueden favorecer la disfunción endotelial y promover la agregación plaquetaria. Estas consideraciones sugieren que los AFL pueden representar un factor de riesgo de eventos trombóticos tras la vacunación contra COVID-19, y merecen ser investigados con mayor profundidad.⁸¹

Se ha reconocido que la miocarditis es una complicación poco frecuente de las vacunas de ARNm contra el COVID-19, especialmente en varones adultos jóvenes y adolescentes. Según los CDC, las tasas de miocarditis/pericarditis son ≈12.6 casos por millón de dosis de la vacuna de ARNm en personas de 12 a 39 años. En los casos notificados, los pacientes con miocarditis se presentaron invariablemente con dolor en el pecho, en general de dos a tres días después de una segunda dosis de la vacuna ARNm, y tenían niveles elevados de troponina cardiaca. Aunque los mecanismos para el desarrollo de la miocarditis no están claros, se ha propuesto el mimetismo molecular entre la proteína de espiga del SARS-COV-2 y los autoantígenos, el desencadenamiento de vías inmunitarias desreguladas preexistentes en ciertas personas, la respuesta inmunitaria al ARNm y la activación de vías inmunológicas, así como la expresión desregulada de citocinas. Se desconocen las razones del predominio masculino en los casos de miocarditis, pero las posibles explicaciones están relacionadas con las diferencias hormonales sexuales en la respuesta inmunitaria y la miocarditis, así como con el bajo diagnóstico de la enfermedad cardiaca en las mujeres. Casi todos los pacientes tuvieron una resolución de los síntomas y signos y una mejora de los marcadores diagnósticos y de las imágenes, con o sin tratamiento.⁸²

Los ensayos clínicos de la vacuna BNT162b2 revelaron su eficacia y seguridad, sin embargo, se produjeron algunos casos de miocarditis poco después de la vacunación.⁸³ Se han notificado casos de enfermedad desmielinizante con la vacuna de vector viral.⁸⁴ Aunque en general los efectos adversos neurológicos son raros.⁸⁵

¿Las vacunas contra COVID-19 podrían sensibilizar a los seres humanos y provocar el fenómeno llamado potenciación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE)? Esto es poco probable porque las enfermedades por coronavirus en humanos carecen de los atributos clínicos, epidemiológicos, biológicos o patológicos de la enfermedad ADE ejemplificada por los virus del dengue (DENV). A diferencia del DENV, los coronavirus del SARS y el MERS infectan predominantemente el epitelio respiratorio, no los macrófagos. Se especula acerca del papel inductor de la ADE por la vacuna

contra el SARS-COV-2.^{86,87} La enfermedad grave se centra en personas mayores con afecciones preexistentes y no en bebés o en individuos con infecciones previas por coronavirus. La provocación con virus vivos de animales a los que se les administraron vacunas contra el SRAS o el MERS dio lugar a reacciones de hipersensibilidad a la vacuna (VAH), similares a las de los seres humanos a quienes se les administraron vacunas inactivadas contra el sarampión o el virus respiratorio sincitial. Las vacunas COVID-19 seguras y eficaces deben evitar las VAH.⁸⁸

Reacciones a las vacunas de acuerdo con su plataforma de construcción

Vacunas con vector viral no replicante

Vacuna Ad26.cov2.s (Janssen, Jhonson and Jhonson, Estados Unidos). Los efectos adversos que se han reportado con la vacuna contra COVID-19 usando esta plataforma incluyen: dolor e inflamación en la zona de inyección, astenia, cefalea, mialgias y artralgias, escalofríos, náusea y fiebre. Aunque rara, es posible que ocurra una reacción anafiláctica grave inducida por la vacuna. Se han reportado alteraciones de la coagulación acompañadas de trombocitopenia una o dos semanas después de recibir la vacuna contra COVID-19, aunque son reacciones raras, generalmente se presentan en mujeres de 18 a 49 años. Algunas personas que recibieron la vacuna han experimentado el síndrome de Guillain-Barré (un trastorno del sistema nervioso en el que el sistema inmunitario daña las células nerviosas). Los síntomas del Guillain-Barré comienzan dentro de los 42 días posteriores a la aplicación de la vacuna. La posibilidad de que esto ocurra es muy baja. La vacuna Ad26.cov2.s es la tercera vacuna contra el SARS-COV-2 autorizada para su uso en Estados Unidos, utilizando una plataforma de vector adenoviral humano tipo 26 incompetente para la replicación.⁸⁹

Vacuna CHADOX1/AZD1222 (Universidad de Oxford y Astrazeneca). Esta vacuna utiliza un adenovirus de chimpancé no replicante, que contiene genes que codifican la expresión en la superficie celular de la proteína S del SARS-COV-2. Esta vacuna presenta efectos adversos similares a los de la vacuna Janssen (Johnson and Johnson): dolor e inflamación en el sitio de inyección, cefalea, mialgias y artralgias, fiebre y náuseas, y aunque de aparición rara, se han reportado casos de reacción anafiláctica, neutropenia, alteraciones de la coagulación (trombocitopenia), mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré y anemia hemolítica.⁹⁰⁻⁹² El uso de esta vacuna se aprobó en 2020.^{91,92}

Vacuna Ad5.ncov (CanSino Biologics Inc.). La vacuna Convidencia o Ad5.ncov es una de las vacunas elaboradas a partir de un vector viral no replicante (adenovirus 5), y fue aprobada para su aplicación en México.⁹³ La vacuna funciona al inyectar un vector viral el cual es un vehículo para introducir el material genético de otro virus (SARS-COV-2), para que así la célula donde entra el vector viral pueda producir la proteína S del SARS-COV-2. Esto ayuda a generar los anticuerpos necesarios contra esta proteína del SARS-COV-2 y así desarrollar una inmunidad contra la infección. Los efectos

adversos podrían presentarse después de la vacunación, pero no obligatoriamente aparecen en todos los casos. En orden de frecuencia, los efectos adversos sistémicos son: astenia, fiebre, cefalea, mialgias y artralgias, náuseas, diarrea y disminución del apetito. De acuerdo con la frecuencia, los efectos adversos en el sitio de inyección son: dolor, prurito, consistencia dura en el sitio de aplicación, hinchazón y color rojizo de la piel.⁹⁴

Vacuna Sputnik V (Centro Nacional de Epidemiología y Microbiología Gamaleya, Moscú, Rusia). Esta institución desarrolló una vacuna contra COVID-19 llamada Gam-COVID-Vac, comúnmente conocida como Sputnik V, la cual es una vacuna de vector viral adenovirus en dos partes. Cada una de las dos dosis utiliza un tipo diferente de adenovirus: la primera dosis con el tipo-26 (Ad26), luego una dosis de refuerzo con el tipo-5 (Ad5). El propósito de usar dos tipos diferentes es reducir la posibilidad de que el cuerpo desarrolle anticuerpos contra el adenovirus después de la primera dosis, que podría hacer que la segunda no sea efectiva. Los efectos secundarios más comunes reportados son: reacciones en el sitio de la inyección, fiebre, cefalea y astenia.^{95,96} Sin embargo, se han reportados efectos sistémicos graves como trombosis venosa profunda, accidente cerebral hemorrágico e hipertensión. A pesar de estos datos, todavía existe controversia significativa relacionada con la vacuna. Los expertos han recibido los resultados con escepticismo debido a la estrategia de Rusia de la aprobación temprana en agosto de 2020, junto con la falta de la publicación de los datos primarios o el protocolo.⁹⁷ Junto con Rusia, 64 países han aprobado la vacuna, algunos de éstos son Argentina, Irán e India. Actualmente la Agencia Europea de Medicamentos, de la Unión Europea, está revisando esta vacuna.

Vacunas de ARN mensajero (ARNm)

Vacuna BNT162b2 (BioNTech, Mainz, Alemania, y Pfizer, Estados Unidos). Ésta es una vacuna basada en ARNm que codifica la proteína S del SARS-COV-2 en una nanopartícula lipídica. Los efectos adversos reportados son dolor e inflamación en el sitio de inyección, cefalea, fiebre y astenia. La presencia de efectos adversos graves es muy baja y están representados como: linfadenopatías axilares, arritmia ventricular paroxística y parestesias de los miembros inferiores.⁹⁸ Esta vacuna fue aprobada para su uso en la población.⁹⁹

Vacuna mRNA-1273 (Moderna & NIH, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos). Se trata de una vacuna basada en ARNm que codifica la proteína S del SARS-COV-2 en su conformación prefusión (variedad S-2P, con dos sustituciones sucesivas de prolina en las posiciones de aminoácidos 986 y 987) en una nanopartícula lipídica. De manera similar a otras vacunas, ésta puede producir dolor e inflamación en el sitio de la inyección, fiebre, cefaleas, astenia, artralgias y mialgia, náuseas y vómitos.¹⁰⁰ Esta vacuna también ha sido aprobada para su uso de la población.¹⁰¹

Vacunas de ADN

Vacuna zycov-D (Cadila Pharmaceuticals, Indian Multinational Pharmaceuticals). Las vacunas de ADN ya se habían creado antes y han funcionado bien en animales, pero no en humanos. No obstante, Cadila Pharmaceuticals elaboró la vacuna zycov-D contra el SARS-COV-2, y es una candidata a vacuna

de ADN que comprende un ADN plasmídico que lleva el gen spike-s del virus SARS-COV-2, incluye el dominio de unión al receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) y media la entrada del virus a la célula. Se encuentra en fase experimental (fase I); los efectos secundarios que se han informado son leves, especialmente dolor e inflamación en el sitio de inyección, artralgias, diarrea y fiebre. No se reportaron alteraciones en los resultados de laboratorio.⁵⁹

Vacuna INOS-4800 (Inovio Pharmaceuticals, Estados Unidos). Ésta es una vacuna ADN que codifica para toda la molécula s (spike protein) del SARS-COV-2.¹⁰² Se encuentra en fase 1/2 y se han reportado los siguientes efectos secundarios: dolor e inflamación en el sitio de la inyección, prurito, astenia, cefalea, mialgia y artralgia, así como náuseas. No se informan efectos severos ni alteraciones en los valores del laboratorio con esta vacuna.^{60,61}

Vacunas de unidades proteínas

NVX-COV2373 (Novavax Inc., Estados Unidos). Es una vacuna candidato basada en proteínas de superficie del virus dispuestas en nanopartículas combinadas con el adyuvante Matrix-M a base de saponina.⁴⁶ Tanto los efectos adversos sistémicos como locales fueron leves o moderados y temporales. Los efectos más comunes que se mencionan son: sensibilidad y dolor en el lugar de la inyección, cefalea, mialgias, fatiga y malestar. La fiebre fue rara y no se presentaron episodios de anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré, miocarditis/pericarditis o trombosis con trombocitopenia. Esta vacuna no ha sido aprobada para su uso en la población general.¹⁰³

Vacunas con virus inactivado

Vacuna CoronaVac (Sinovac Life Sciences, China). Esta vacuna contiene el virus SARS-COV-2 inactivado y un adyuvante, hidróxido de aluminio. Entre los efectos adversos observados en esta vacuna están: dolor e inflamación en la zona de inyección, prurito, astenia, fiebre, diarrea, mialgias, cefalea, tos, náuseas, anorexia e hipersensibilidad con urticaria. No se observaron reacciones adversas graves. Esta vacuna ya fue aprobada para su uso en la población.⁶⁴

Vacuna BBIBP-CORV (Instituto de Productos Biológicos de Pekín, Sinopharm National Pharmaceutical China). Sobre esta vacuna, los efectos adversos más comunes son: dolor e inflamación en el sitio de la inyección, fiebre, astenia, inapetencia, náuseas, constipación, cefalea, alteraciones muco-

cutáneas, vómitos, prurito, diarrea y artralgia. Se encontraron alteraciones moderadas de varios parámetros de laboratorio. No se reportaron eventos adversos graves. Esta vacuna también está aprobada para su uso en el público general.⁶⁵

Conclusiones

A través del tiempo, la vacunación ha representado la manera más eficaz de combatir epidemias ocasionadas por diferentes gérmenes circulantes. Por ello es crucial mantener la confianza del público para minimizar las dudas sobre las vacunas.^{104,105} Es de esperar que se produzcan algunos efectos adversos que no se identificaron en los ensayos clínicos. Además, las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar una predisposición a efectos adversos que puedan existir en otras poblaciones.¹⁰⁶ Independientemente de la velocidad de desarrollo de los fármacos, es de esperar que se produzcan algunos acontecimientos adversos con todos los fármacos, vacunas y medicamentos. Afortunadamente, los eventos adversos inmunomediados son raros. El desarrollo de enfoques sistemáticos y basados en la evidencia para la seguridad de la vacunación también es fundamental, y los enfoques se cruzarán con la eficacia de las vacunas y la necesidad de la revacunación.

En el ámbito del COVID-19 y las vacunas quedan muchas preguntas por responder. ¿Cuál es la calidad de la protección inmunitaria en relación con una infección natural con respecto a la obtenida por la vacunación? ¿Cuánto durará la inmunidad? ¿Puede la inmunidad generalizada limitar la propagación del virus en la población? ¿Qué componente de la vacuna es responsable de las reacciones alérgicas? ¿Son algunas vacunas menos propensas que otras a causar reacciones mediadas por IGE y no IGE? Para el futuro inmediato, con una pandemia que sigue aumentando, es fundamental que nos centremos en enfoques seguros y eficientes para la aplicación de la vacunación masiva. Más adelante, sin embargo, estas nuevas vacunas pueden marcar el comienzo de una era de vacunación personalizada en la que sea posible una manera más segura y eficaz, a nivel individual y poblacional, de realizar la vacunación.¹⁰⁶ En cuanto a lo individual, un seguimiento sistemático de la vacuna específica contra el SARS-COV-2 proporcionará un medio para supervisar los posibles efectos adversos a largo plazo relacionados con la vacuna.

Referencias

1. Lu, R., Zhao, X., Li, J. *et al.*, "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding", *Lancet*, 2020; 395: 565-574.
2. World Health Organization (WHO), "Coronavirus (COVID-19)", 2020. Disponible en: <https://covid19.who.int>.
3. Kupferschmidt, K. y Cohen, J., "Will novel virus go pandemic or be contained?", *Science* 2020; 367: 610-611.
4. Anthony, S., Johnson, C., Greig, D. *et al.*, "Global patterns in coronavirus diversity". *Virus Evol* 2017; 3: vex012.
5. Masters, P.S., "The molecular biology of coronaviruses". *Adv Virus Res* 2006; 66: 193-292.
6. De Groot, R.J., "Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona and toroviruses". *Glycoconj J*. 2006; 23: 59-72.
7. Báez-Santos, Y., St. John, S. y Mesecar, A., "The SARS coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds", *Antiviral Res* 2015; 115:21-38.
8. Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A. *et al.*, "Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-COV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating

- the 20th anniversary of the discovery of ACE2". *Circ Res* 2020; 126: 1456-1474.
9. Jothimani, D., Venugopal, R., Abedin, M.F. *et al.*, "COVID-19 and the liver". *J Hepatol* 2020; 73: 1231-1240.
 10. Mosquera-Sulbarán, J., Pedreñe, A., Carrero, Y. *et al.*, "C-reactive protein as an effector molecule in the COVID-19 pathogenesis". *Rev Med Virol* 2021; 1-8: e2221.
 11. Su, S., Wong, G., Shi, W. *et al.*, "Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses". *Trends Microbiol* 2016; 24: 490-502.
 12. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. *et al.*, "Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation". *Science* 2020; 367: 1260-1263.
 13. Tang, B., Bragazzi, N., Li, Q. *et al.*, "An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV)". *Infect Dis Model* 2020; 5: 248-255.
 14. Toumi, M. y Ricciardi, W., "The economic value of vaccination: why prevention is wealth". *J Market Access Health Policy*, 2015, 3: 29204.
 15. Plotkin, S., "Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity". *Clin Infect Dis*, 2008, 47: 401-409. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/589862>.
 16. Pulendran, B. y Ahmed, R., "Immunological mechanisms of vaccination". *Nat Immunol*, 2011, 12: 509-517.
 17. Kolumam, G., Thomas, S., Thompson, L. *et al.*, "Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection". *J Exp Med*, 2005, 202: 637-650.
 18. Pasare, C. y Medzhitov, R., "Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells". *Science*, 2003; 299: 1033-1036.
 19. Pulendran, B., Tang, H. y Manicassamy, S., "Programming dendritic cells to induce TH2 and tolerogenic responses". *Nat Immunol* 2010; 11: 647-655.
 20. Kasturi, S., Skountzou, I., Albrecht, R. *et al.*, "Programming the magnitude and persistence of antibody responses with innate immunity". *Nature*, 2011, 470: 543-547.
 21. Sahin, U., Kariko, K. y Tureci, O., "mRNA-based therapeutics developing a new class of drugs". *Nat Rev Drug Discov*, 2014; 13: 759-780.
 22. Wolff, J., Malone, R., Williams, P. *et al.*, "Direct gene transfer into mouse muscle in vivo". *Science* 1990; 247: 1465-1468.
 23. Lu, S., "Timely development of vaccines against SARS-CoV-2". *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 542-544.
 24. Banchereau, J. y Steinman, R., "Dendritic cells and the control of immunity". *Nature*, 1998; 392: 245-252.
 25. World Health Organization (WHO), "DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines", 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
 26. Robert-Guroff, M., "Replicating and non-replicating 3 viral vectors for vaccine development". *Curr Opin Biotechnol*, 2007; 18: 546-556.
 27. Liniger, M., Zúñiga, A. y Naim, H., "Use of viral vectors for the development of vaccines". *Expert Rev Vaccines*, 2007, 6: 255-266.
 28. Zúñiga, A., Wang, Z., Liniger, M. *et al.*, "Attenuated measles virus as a vaccine vector". *Vaccine*, 2007; 25: 2974-2983.
 29. Johnson, J., Nasar, F., Coleman, J. *et al.*, "Neurovirulence properties of recombinant vesicular stomatitis virus vectors in non-human primates". *Virology* 2007; 360: 36-49.
 30. Pardi, N., Hogan, M., Porter, F. *et al.*, "mRNA vaccines—a new era in vaccinology". *Nat Rev Drug Discov*, 2018; 17: 261-279.
 31. Zhang, C., Maruggi, G., Shan, H. *et al.*, "Advances in mRNA vaccines for infectious diseases". *Front Immunol*, 2019, 10: 594.
 32. Jahanafrooz, Z., Baradaran, B., Mosafer, J. *et al.*, "Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer". *Drug Discov Today*, 2020, 25: 552-560.
 33. Moderna, Inc., "Drug design studio: digital design and ordering of mRNA for research, 2020. Disponible en: <https://www.modernatx.com/mrna-technology/research-engine>.
 34. Yang, Z., Kong, W., Huang, Y. *et al.*, "A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice". *Nature* 2004; 428: 561-564.
 35. Liu, M.A., "A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies". *Vaccines* 2019; 7: 37.
 36. Sardesai, N. y Weiner, D., "Electroporation delivery of DNA vaccines: prospects for success". *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 421-429.
 37. Inovio Pharmaceuticals, "Inovio initiates phase 1 clinical trial of its COVID-19 vaccine and plans first dose today, 2020. Disponible en: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Initiates-Phase-1-Clinical-Trial-Of-Its-COVID-19-Vaccine-and-Plans-First-Dose-Today/default.aspx>.
 38. Zhang, J., Zeng, H., Gu, J. *et al.*, "Progress and prospects on vaccine development against SARS-CoV-2". *Vaccines*, 2020; 8: E153.
 39. Okba, N., Raj, V. y Haagmans, B., "Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccines: current status and novel approaches". *Curr Opin Virol*, 2017; 23: 49-58.
 40. World Health Organization (WHO), "Types of vaccine and adverse reactions", 2020. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Part-2.pdf.
 41. Clover Biopharmaceuticals, Clover and GSK announce research collaboration to evaluate coronavirus (COVID-19) vaccine candidate with pandemic adjuvant system, 2020. Disponible en: www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=11&id=42.
 42. Li, F., "Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins". *Annu Rev Virol* 2016; 3: 237-261.
 43. The University of Queensland, "Significant step in COVID-19 vaccine quest", 2020. Disponible en: <https://www.uq.edu.au/news/article/2020/02/significant-step-covid-19-vaccine-quest>.
 44. Azmi, F., Ahmed, S., Fuaad, A. y Skwarczynski, M., "Total: Recent progress in adjuvant discovery for peptide-based subunit vaccines". *Hum Vaccines Immunother* 2014; 10: 778-796.
 45. Ahmed, S., Quadeer, A. y McKay, M., "Preliminary identification of potential vaccine targets for 2019-nCoV based on SARS-CoV immunological studies". *BioRxiv*, 2020, 12: 254.
 46. Novavax, Comunicado de prensa, "Novavax advances development of novel COVID-19 vaccine, 2020. Disponible en: <http://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-advances-development-novel-covid-19-vaccine>.
 47. Sharma, A., Krause, A. y Worgall, S., "Recent developments for *Pseudomonas* vaccines". *Hum Vaccines*, 2011; 7: 999-1011.
 48. Kushnir, N., Streatfield, S.J. y Yusibov, V., "Virus-like particles as a highly efficient vaccine platform: diversity

- of targets and production systems and advances in clinical development". *Vaccine* 2012; 31: 58-83.
49. Adolph, D.W. y Butler, P.J., "Studies on the assembly of a spherical plant virus. III. Reassembly of infectious virus under mold conditions". *J Mol Biol* 1997; 109: 345-357.
 50. Khudyakov, Y. y Pumpens, P., *Viral nanotechnology*, Boca Raton, FL, CRC Press Taylor & Francis Group, 2016.
 51. Zabel, F., Mohanan, D., Bessa, J. *et al.*, "Viral particles drive rapid differentiation of memory B cells into secondary plasma cells producing increased levels of antibodies". *J Immunol* 2014; 192: 5499-5508.
 52. Sedwick, C. y Altman, A., "Ordered just so: lipid rafts and lymphocyte function", *Sci STKE*, 2002: re2. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/stke.2002.122.re2>.
 53. Harding, C.V. y Song, R., "Phagocytic processing of exogenous particulate antigens by macrophages for presentation by class I MHC molecules", *J Immunol*, 1994; 153: 4925-4933.
 54. Ambhuhl, P.M., Tissot, A.C., Fulurija, A. *et al.*, "A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity". *J Hyperten* 2007; 25: 63-72.
 55. Stephenson, K.E., Le Gars, M., Sadoff, J. *et al.*, "Immunogenicity of the Ad26.cov2.s vaccine for COVID-19", *JAMA*, 2021; 325: 1535-1544.
 56. Zhu, F.C., Li, Y.H., Guan, X.H. *et al.*, "Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial", *Lancet*, 2020, 395: 1845-1854.
 57. Martynova, E., Hamza, S., Garanina, E.E. *et al.*, "Long term immune response produced by the Sputnik V vaccine", *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 11211.
 58. Logunov, D.Y., Dolzhikova, I.V., Zubkova, O.V. *et al.*, "Safety and immunogenicity of a rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomized phase 1/2 studies from Russia". *Lancet* 2020; 396: 887-897.
 59. Momin, T., Kansagra, K., Patel, H. *et al.*, "Safety and immunogenicity of a DNA SARS-COV-2 vaccine (zycov-d): results of an open-label, non-randomized phase I part of phase III clinical study by intradermal route in healthy subjects in India", *E Clin Med*, 2021, 38: 1-13.
 60. Tebas, P., Yang, S., Boyer, J.D. *et al.*, "Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-COV-2: a preliminary report of an open-label, phase 1 clinical trial", *E Clin Med*, 2021, 31: 100689.
 61. Mammen Jr, M.P., Tebas, P., Agnes, J. *et al.*, "Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-COV-2: a preliminary report of a randomized, blinded, placebo-controlled, Phase 2 clinical trial in adults at high risk of viral exposure", *MedRxiv*, preprint 2021. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.07.21256652v1.full.pdf>.
 62. Segundo, D.S., Comins-Boo, A., Irure-Ventura, J. *et al.*, "Immune assessment of BNT162b2 mRNA-spike based vaccine response in adults", *Biomedicines*, 2021; 9: 868.
 63. Jackson, L.A., Anderson, E.J., Roupheal, N. *et al.*, "An mRNA vaccine against SARS-COV-2: preliminary report". *N Engl J Med* 2020; 383: 1920-1931.
 64. Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H. *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: 181-192.
 65. Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., *et al.*, "Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-COV-2 vaccine, BBIBP-COV2: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial", *Lancet Infect Dis*, 2021, 21: 39-51.
 66. Gorman, M.J., Patel, N., Guebre-Xabier, M. *et al.*, "Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-cov-2 following NVX-cov2373 subunit vaccine with Matrix-M vaccination", *Cell Rep Med*, 2021, 2: 100405.
 67. Formica, N., Mallory, R., Albert, G. *et al.*, "Different dose regimens of a SARS-COV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-COV2373) in younger and older adults: a phase 2 randomized placebo-controlled trial", *PLoS Med*, 2021, 18: e1003769.
 68. Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N. *et al.*, "Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine", *N Engl J Med*, 2020, 383: 2603-2615.
 69. Bochner, B.S. y Lichtenstein, L.M., "Anaphylaxis". *N Engl J Med* 1991; 324: 1785-1790.
 70. Dooling, K., McClung, N., Chamberland, M. *et al.*, "The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for allocating initial supplies of COVID-19 vaccine: United States, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2020; 69: 1857-1859.
 71. Stone, C.A. Jr, Rukasin, C.R.F., Beachkofsky, T.M. *et al.*, "Immune-mediated adverse reactions to vaccines". *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 2694-2706.
 72. Sellaturay, P., Nasser, S. y Ewan, P., "Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis)". *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 670-675.
 73. Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W. *et al.*, "mRNA vaccines-a new era in vaccinology", *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 261-279.
 74. Krammer, F., "SARS-COV-2 vaccines in development". *Nature*, 2020; 586: 516-527. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
 75. Banerji, A., Wickner, P.G., Saff, R. *et al.*, "mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach", *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9: 1423-1437.
 76. Chanan-Khan, A., Szebeni, J., Savay, S. *et al.*, "Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (doxil): possible role in hypersensitivity reactions", *Ann Oncol*, 2003, 14: 1430-1437.
 77. Banerji, A., "The armed forces medical services response to COVID-19", *Indian J Public Health*, 2020, 64: S94-S95.
 78. Li, X., Ostropelets, A., Makadia, R. *et al.*, "Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study", *MedRxiv*, 2021, 2021.03.25.21254315. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254315>.
 79. Dotan, A. y Shoenfeld, Y., "Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia", *J Autoimmun*, 2021, 121: 102663.
 80. Kantarcioglu, B., Iqbal, O., Walenga, J.M. *et al.*, "An update on the pathogenesis of COVID-19 and the reportedly rare thrombotic events following vaccination", *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27: 10760296211021498.
 81. Talotta, R. y Robertson, E.S., "Antiphospholipid antibodies and risk of post-COVID-19 vaccination thrombophilia: the straw that breaks the camel's back?". *Cytokine Growth Factor Rev* 2021; 60: 52-60.
 82. Bozkurt, B., Kamat, I. y Hotez, P.J., "Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines". *Circulation*, 2021; 144: 471-484.

83. Mouch, S.A., Roguin, A., Hellou, E. *et al.*, "Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination", *Vaccine*, 2021, 39: 3790-3793.
84. Lu, L., Xiong, W., Mu, J. *et al.*, "The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: a review", *Acta Neurol Scand*, 2021, 144: 3-12.
85. Lu, L., Xiong, W., Mu J. *et al.*, "Neurological side effects of COVID-19 vaccines are rare". *Acta Neurol Scand*, 2021; 144: 111-112.
86. Halstead, S.B. y Katzelnick, L. "COVID-19 vaccines: should we fear ADE?. *J Infect Dis* 2020; 222: 1946-1950.
87. Wen, J., Cheng, Y., Ling, R. *et al.*, "Antibody-dependent enhancement of coronavirus", *Int J Infect Dis*, 2020, 100: 483-489.
88. Freeman, D., Loe, B.S., Chadwick, A. *et al.*, "COVID-19 vaccine hesitancy in the UK: the Oxford Coronavirus Explanations, Attitudes, and Narratives Survey (OCEANS) II". *Psychol Med*, 2020; 11: 1-15.
89. Shay, D.K., Gee, J., Su, J.R. *et al.*, "Safety monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine: United States, March-April 2021", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70: 680-684.
90. Folegatti, P., Ewer, K.J., Aley, P.K. *et al.*, "Safety and immunogenicity of the chAdOx1-S nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial". *Lancet* 2020; 396: 467-478.
91. "Reg 174 information for UK healthcare professionals". Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1029200/INFORMATION_FOR_HCPS_ON_COVID-19_VACCINE_ASTRAZENECA_R174_.pdf.
92. Knoll, M.D. y Wonodi, C., "Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy", *Lancet*, 2021, 397: 72-74.
93. Gobierno de México, "Guía técnica para la aplicación de la vacuna recombinante de vector de adenovirus tipo 5 contra el virus SARS-CoV-2 de CanSino Biologics", Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/03/GTApp_Cansino_16Mar2021.pdf.
94. CanSinoBio, "Our fight against COVID-19". Disponible en: <http://www.cansinotech.com/html/1/156/218/index.html>.
95. Jarinowski, A., Semenov, A., Kaminski, M. *et al.*, "Mild adverse events of Sputnik V vaccine in Russia: social media content analysis of telegram via deep learning", *J Med Internet Res* 2021; 23: e30529.
96. Babamahmoodi, F., Saeedi, M., Alizadeh-Navaei, R. *et al.*, "Side effects and immunogenicity following administration of the Sputnik V COVID-19 vaccine in health care workers in Iran", *Sci Rep* 2021; 11: 21464.
97. Balakrishnan, V.S. "The arrival of Sputnik V". *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1128.
98. Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N. *et al.*, "Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine", *N Engl J Med*, 2020, 383: 2603-2615.
99. "UK medicines regulator gives approval for first UK COVID-19 vaccine", 2020. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/uk-medicines-regulator-gives-approval-for-first-uk-covid-19-vaccine>.
100. Baden, L.R., El Sahly, H.M., Essink, B. *et al.*, "Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine", *N Engl J Med*, 2021, 384: 403-416.
101. Food and Drug Administration, "FDA takes additional action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for second COVID-19 vaccine, 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-additional-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-second-covid>.
102. Smith, T.R.F., Patel, A., Ramos, S. *et al.*, "Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19". *Nat Commun*, 2020; 11: 2601.
103. Dunkle, L.M., Kotloff, K.L., Gay, C.L. *et al.*, "Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico". Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.05.21264567v1.full.pdf>.
104. Lazarus, J.V., Ratzan, S.C., Palayew, A. *et al.*, "A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine", *Nat Med*, 2020, 1-4.
105. Chung, C.H., Mirakhur, B., Chan, E. *et al.*, "Cetuximab-induced anaphylaxis and IGE specific for galactose- α -1,3-galactose". *N Engl J Med*, 2008; 358: 1109-1117.
106. Poland, G.A., Ovsyannikova, I.G. y Kennedy, R.B., "Personalized vaccinology: a review". *Vaccine*, 2018; 36: 5350-5357.

Declaración de conflicto de interés

Los autores informan que no tienen ningún conflicto de interés.