

Nuevos retos en el desarrollo y uso de vacunas contra la COVID-19.

New challenges in the development and use of vaccines against COVID-19.



<https://doi.org/10.54139/salus.v25i3.126>

José Esparza¹ Alexis Garcia² Manuel Figuera³ Flor H Pujol¹

RESUMEN

Introducción. Los primeros casos de la COVID-19 se reportaron en China a principios de diciembre del 2019 y el descubrimiento de su agente etiológico, el virus SARS-CoV-2, se anunció en enero del 2020. El conocimiento adquirido sobre la estructura y biología del SARS-CoV-2 permitió, entre otras cosas, el rápido desarrollo de varias vacunas contra la COVID-19, que hasta ahora se han basado en la producción de anticuerpos neutralizantes contra la proteína S de la espiga. **Metodología.** Las vacunas fueron inicialmente autorizadas para uso de emergencia, basado en resultados de seguridad, inmunogenicidad y eficacia en pruebas clínicas de fase 3. Estas vacunas se comenzaron a aplicar en programas de salud pública en diciembre del 2020. **Hallazgos de interpretación.** A medida que los programas de vacunación se expanden, varias preguntas se comienzan a plantear con respecto a las actuales vacunas, las cuales son discutidas en esta revisión: seguridad y efectos adversos, eficacia contra las variantes virales emergentes, efectividad en condiciones de “vida real”, duración de la inmunidad protectora y necesidad de refuerzos, vacunación heteróloga, y vacunación de niños. **Reflexiones finales.** La estrategia para el uso de las vacunas debe ser basada en el conocimiento científico, el cual está en desarrollo continuo. La investigación continúa para desarrollar una segunda generación de vacunas más efectivas.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, vacunas.

ABSTRACT

Introduction. The first cases of COVID-19 were reported in China in early December 2019 and the discovery of its etiological agent, the SARS-CoV-2 virus, was announced in January 2020. The knowledge gained about the structure and biology of the SARS-CoV-2 enabled, among other things, the rapid development of several vaccines against COVID-19, which until now have been based on the production of neutralizing antibodies against spike protein S. **Methods.** The vaccines were initially authorized for emergency use, based on safety, immunogenicity, and efficacy results in phase 3 clinical trials. These vaccines began to be applied in public health programs in December 2020. **Results.** As vaccination programs expand, several questions begin to arise regarding current vaccines, which are discussed in this review: safety and adverse effects, efficacy against emerging viral variants, effectiveness in “real life conditions”, duration of protective immunity and need for boosters, heterologous vaccination, and vaccination of children. **Conclusions.** The strategy for the use of vaccines must be based on scientific knowledge, which is in continuous development. Research continues to develop a second generation of more effective vaccines.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la COVID-19, que se inició a finales del año 2019, ha causado hasta octubre del 2021 más de 230 millones de casos y más de 4,5 millones de muertes en todo el mundo, aunque el estimado de mortalidad puede ser hasta tres veces mayor que lo reportado. El virus causante de la COVID-19, el SARS-CoV-2, se identificó a principios del 2020, lo cual permitió el rápido desarrollo de varios candidatos vacunales, con los primeros resultados positivos obtenidos a finales de ese mismo año del 2020 (1-3). Con la urgencia dictada por la pandemia, varias de esas vacunas ya se están usando en todo el mundo, habiéndose administrado hasta ahora casi 6 mil millones de dosis.

Las vacunas representan la mejor esperanza para controlar la pandemia, pero todavía se tienen que resolver muchos aspectos, incluyendo la necesidad de desarrollar nuevas generaciones de vacunas más efectivas y aprender a usar las vacunas existentes de una manera más eficiente.

El agente causal de la covid-19. El SARS-CoV-2, pertenece a la familia Coronaviridae. El nombre de la familia se debe a la apariencia de corona que tienen las partículas virales

¹ Instituto de Virología Humana, Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore MD, Estados Unidos.

² Instituto de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas 1040, Venezuela.

³ Sociedad Venezolana de Infectología e Instituto Médico La Floresta, Caracas, Venezuela.

⁴ Laboratorio de Virología Molecular, CMBC, IVIC, Caracas 1020A, Venezuela.

Autor de correspondencia: José Esparza

E-mail: jose.esparza5@live.com

Recibido: 08-10-2021

Aprobado:29-11-2021

cuando se observan con el microscopio electrónico. Los coronavirus poseen un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena continua, formada por unos 30.000 nucleótidos (4). En las partículas virales, el genoma está protegido por una nucleocápside que a su vez está recubierta por una envoltura lipídica. El genoma viral codifica para cuatro proteínas estructurales, que son las que forman parte de la partícula viral y se denominan S o espiga, M o membrana, E o envoltura y N o nucleocápside. El virus codifica además 15 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias, que se producen en la célula durante la infección viral (4).

Diferentes proteínas virales pueden ser exploradas como antígenos para la producción de vacunas, pero el mayor énfasis se ha puesto hasta ahora en la proteína S, que es la que por medio de su segmento de unión al receptor (en inglés "receptor binding domain" o RBD) se une al receptor celular ACE2 para iniciar el proceso de infección.

Aunque los virus con genoma de tipo ARN exhiben una alta tasa de mutación debido a la ausencia de actividad correctora de mutaciones de sus polimerasas del ARN, los coronavirus y demás miembros del orden Nidovirales son la excepción, ya que estos sí poseen actividad correctora (4). Los coronavirus poseen otros mecanismos de generación de diversidad genética, como son una alta frecuencia de recombinación y mutaciones debidas a la acción de enzimas del hospedero, del tipo desaminasas (4).

El alto grado de multiplicación entre humanos que ha tenido este virus le ha permitido acumular muchas mutaciones, siendo algunas de ellas responsable de la modificación de algunas de las características del virus y de la infección. Entre los numerosos linajes que han sido descritos para el SARS-CoV-2, algunos de ellos han sido clasificados como variantes por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

Las llamadas "variantes de interés" (en inglés, "variants of interest" o VOI) son aquellas para las cuales hay evidencia de transmisión comunitaria y que muestran la presencia de algunas mutaciones en el genoma que hacen sospechar que podrían tener implicaciones en cuanto a transmisibilidad, patogenicidad, evasión a la respuesta inmunitaria o detección por diagnóstico molecular. Las llamadas "variantes de preocupación" (en inglés, "variants of concern" o VOC) son aquellas en las cuales ya se han confirmado cambios fenotípicos importantes relacionados con transmisibilidad, patogenicidad, evasión a la respuesta inmunitaria o detección por diagnóstico molecular (3).

Para octubre del 2021, la OMS había descrito 4 variantes de preocupación (Alfa, Beta, Gamma, Delta), 2 variantes de interés (Lambda y Mu) y 16 linajes virales que están bajo observación (5). La variante Alfa emergió en el Reino Unido (6) y la mutación más importante que caracteriza a esta variante es la N501Y. La variante Beta, que emergió en Sudáfrica, posee tres mutaciones importantes (K417N, E484K y N501Y). La variante Gamma, que emergió en

Brasil, posee 3 mutaciones importantes (K417T, E484K y N501Y). Y la variante Delta, que emergió en la India, tiene dos mutaciones importantes (L452R y la P681R).

Todas esas mutaciones consideradas como importantes están localizadas en la secuencia genómica que codifica la proteína S las cuales han modificado el fenotipo viral determinando un mayor grado de transmisibilidad y, en las tres últimas variantes, un cierto grado de evasión a la respuesta inmunitaria conferida por una infección previa o por vacunación. Confrontar las variantes virales representa un importante reto en el desarrollo y uso de las vacunas.

Vacunas contra la COVID-19. El rápido desarrollo de las vacunas. Las vacunas actuales contra la COVID-19 se diseñaron con el propósito de inducir anticuerpos neutralizantes contra el virus, dirigidos contra la proteína S. Ante la incertidumbre de cuál sería la plataforma vacunal más apropiada para inducir esos anticuerpos, se desarrollaron en paralelo varios candidatos a vacunas basados, tanto en plataforma clásicas, tales como virus completos inactivados o proteína S, como también en plataformas más modernas, incluyendo el uso de adenovirus (Ad) vectores o de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (1). La Tabla 1 muestra algunas de las vacunas más importantes.

Tabla 1. Vacunas y su origen

Plataforma	Vacunas	Origen
Virus inactivados	Sinopharm (BBIBP-Corv)*	China
	Sinovac (CoronaVac)*	China
	Covaxin (Bharat Biotech)	India
Proteínas virales	Novavax (NVX-CoV2373) (proteína S)	EEUU
Vectores de adenovirus	Gamaleya/Sputnik V (Ad26 + Ad 5) *	Rusia
	Oxford/AstraZeneca (AZD1222) (Ad de chimpancé) *	Reino Unido
	Johnson & Johnson/Janssen (Ad26.COVS-2) (Ad26)	EEUU
	Cansino (Ad5)	China
ARNm	Pfizer/BioNTech (BNT162b2) **	EEUU
	Moderna (mRNA-1273) *	EEUU

* Vacunas autorizadas para uso de emergencia por agencias reguladoras reputadas.

** Vacuna aprobada por la FDA de los Estados Unidos.

Las plataformas llamadas modernas tienen más de 20 años en desarrollo experimental, incluyendo pruebas en animales y humanos, aunque nunca habían sido aprobadas para su uso como vacunas en humanos (7). Durante los últimos veinte años se ha obtenido mucha información básica sobre la estructura de los coronavirus humanos, sobre todo de los altamente patógenos (que causan el SARS-Cov-1

y el MERS), que estructuralmente son muy parecidos al SARS-CoV-2 (8). Con la emergencia de la pandemia de la COVID-19, y con un fuerte apoyo político y financiero, esos conocimientos científicos básicos se aplicaron para el desarrollo en tiempo récord de varias vacunas eficaces contra la COVID-19 (9).

En el caso de las vacunas a ARNm, la información genética para la síntesis de la proteína S está directamente codificada por el ARNm viral correspondiente, protegido en una nanopartícula lipídica, que al ser introducido en las células de la persona vacunada resulta en la síntesis de la proteína S, la cual es procesada y/o transportada al exterior de la célula, donde es presentada al sistema inmune (1)

En las vacunas que usan vectores de Ad no replicantes, tanto humanos (Ad5 y Ad26) como animales (Ad de chimpancé), la información que codifica la proteína S se inserta por ingeniería genética en el genoma del vector Ad, que entonces actúa como “Caballo de Troya”, introduciéndolo en las células de la persona vacunada, donde es copiada a ARNm que entonces dirige la síntesis de la proteína S, la cual es procesada, exportada y presentada al sistema inmune (1).

Los diferentes candidatos vacunales fueron evaluados en el 2020, primero en animales de experimentación y los más promisorios pasaron a pruebas clínicas de fase 1 y 2, para evaluar su seguridad e inmunogenicidad en voluntarios humanos, seguidos de pruebas de fase 3 para determinar si las vacunas eran eficaces en prevenir la infección o enfermedad por el SARS-CoV-2. La mayoría de las pruebas de fase 3 enrolaron entre 20.000 y 40.000 voluntarios, y fueron estudios de doble ciego, aleatorizados, y controlados por placebo (1). Esos estudios demostraron que las vacunas eran seguras y con una eficacia reportada que varía entre el 55 y el 95% (10), lo cual fue suficiente para que las agencias reguladoras de los Estados Unidos (Food and Drug Administration o FDA) y europeas (European Medicines Agency o EMA) concedieran la “autorización para uso de emergencia” (AUE) para varias vacunas. La Organización Mundial de la Salud dio el visto bueno a varias vacunas para ser incluidas en el mecanismo COVAX, para distribución en países de ingresos bajos y medios (11).

Todas las vacunas contra la COVID-19 fueron originalmente autorizadas para adultos de más de 16-18 años. El próximo paso regulatorio fue cuando en mayo del 2021, la FDA autorizó en los Estados Unidos, el uso de la vacuna de Pfizer/BioNTech en niños de 12 años o más, y en septiembre del 2021 la misma compañía anunció que había concluido de manera satisfactoria pruebas en niños mayores cinco años. En agosto del 2021, la FDA otorgó la “aprobación completa” de la vacuna de Pfizer-BioNTech, basada en el análisis de seguridad, eficacia y efectividad de la vacuna después de haber sido administrada a millones de personas con un seguimiento de más de seis meses. Muy probablemente otras vacunas recibirán la aprobación total en un futuro próximo.

La administración de vacunas en niños es importante, no solo para proteger a los niños vacunados y a sus familias, sino también para interrumpir la cadena de transmisión del virus en la comunidad y así lograr la tan ansiada inmunidad de rebaño. La misma consiste en inmunizar un porcentaje suficiente de la población, estimado en un 70%, para así cortar las cadenas de transmisión del virus y por ende controlar la epidemia (12,13). En países donde se alcanzó esa cobertura se observó inicialmente una dramática reducción de casos (14).

En septiembre del 2021 el Instituto de Salud Pública de Chile aprobó la ampliación del rango etario para administrar la vacuna de Sinovac (CoronaVac), basada en virus inactivados, a partir de los seis años, después de un análisis de la seguridad e inmunogenicidad de dicha vacuna en la población infantil (15,16).

Nuevas generaciones de vacunas Las vacunas presentadas representan la primera generación de vacunas contra la COVID-19. Es de esperarse que se continúen desarrollando nuevas vacunas que resuelvan limitaciones de las presentes, especialmente en lo relacionado a la eficacia protectora contra las diferentes variantes del virus y la duración de la respuesta protectora. Para ello se están estudiando diferentes enfoques, incluyendo vacunas capaces de proteger contra muchas variantes del SARS-CoV-2 (17,18) o basadas en la inducción de inmunidad mucosal o celular.

Los linfocitos T juegan un papel central en la inmunidad del huésped a la infección por el SARS-CoV-2. La respuesta de los linfocitos T CD8+ es específica y eficiente contra el virus. A la par, las células NK y NKT pueden contribuir en el proceso de eliminación de las células infectadas (19,20). Las dos vacunas de ARNm autorizadas hasta la fecha (Pfizer/BioNTech y Moderna) muestran eficacia incluso después de una sola dosis, pudiéndose detectar en estos sujetos respuestas moderadas de linfocitos T, con niveles bajos o no detectables de anticuerpos neutralizantes (21). Tras una sola dosis, las vacunas que utilizan la plataforma de vectores de Ad desencadenan la producción de anticuerpos polifuncionales capaces de mediar en la neutralización del virus y de impulsar otras funciones efectoras dependientes de anticuerpos, así como potentes respuestas de linfocitos T (22). Estos datos sugieren que la protección puede requerir de niveles bajos de anticuerpos neutralizantes y podría implicar otros mecanismos efectores inmunes, incluyendo los linfocitos T y la inmunidad innata. La identificación de los mecanismos de protección, así como los correlatos de la protección, son de crucial importancia para la investigación y desarrollo de otros candidatos vacunales (23-25).

Características de las vacunas actuales - Seguridad. En una nueva vacuna es primordial asegurar que la misma no induzca efectos secundarios indeseables, ya que las mismas podrían ser administradas a millones de personas (26). Las pruebas de fase 3 demostraron que las vacunas eran seguras, tan solo causando efectos adversos menores, tales como dolor e inflamación en el sitio de la inyección,

cansancio, dolor de cabeza y febrícula, que se resuelven en dos días.

Cuando las vacunas se comenzaron a administrar a millones de personas, al menos cuatro efectos adversos de importancia se comenzaron a identificar, incluyendo:

Reacciones alérgicas graves y anafilaxia en recipientes de las vacunas basadas en ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna) (27,28). Síndrome de trombosis con trombocitopenia en recipientes de las vacunas de Oxford/AstraZeneca y J&J/Janssen, reportado sobre todo en mujeres jóvenes (20,29). Síndrome de Guillan-Barré, reportado sobre todo en recipientes de la vacuna de J&J/Janssen (30). Miocarditis en recipientes de las vacunas de ARNm, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes (31).

Debe enfatizarse que dichos efectos adversos, algunos de ellos graves, ocurren con una muy baja frecuencia, aproximadamente 1 a 10 por millón de vacunados, y el análisis de riesgo/beneficio es claramente en favor de la vacunación (32). Hasta ahora las vacunas inactivadas no parecen estar asociadas a algún efecto adverso de importancia.

Eficacia y efectividad. La característica de las vacunas que más atrae la atención del público es la de su eficacia protectora que es la información que se obtiene de estudios de fase 3. Hay que recalcar que el porcentaje de eficacia frecuentemente citado se basa en estudios que en general no son comparables entre las diferentes vacunas. Esos resultados se basan en variables tales como el criterio para definir los casos (conocido en inglés como "end-point"), el grupo etario (con menor eficacia en adultos mayores), la duración del seguimiento de los vacunados, el número de dosis y la población donde se hizo la prueba (con especial referencia a la circulación de variantes del virus que pueden tener diferente susceptibilidad a los anticuerpos inducidos por las diferentes vacunas) (33,34).

Las pruebas de fase 3 de las diferentes vacunas han demostrado eficacias contra cualquier enfermedad sintomática, incluso leve, de entre 55 y 95% (10). Sin embargo, con el tiempo se ha obtenido información que indica que prácticamente todas las vacunas autorizadas confieren una protección bastante alta, entre 85 y 100%, contra la enfermedad grave y hospitalización, pero no necesariamente contra la infección asintomática o moderada.

Esta situación de que las vacunas protegen contra la enfermedad grave pero no contra la infección tiene un precedente bien conocido en la vacuna contra la gastroenteritis por rotavirus (35). En el caso de las vacunas contra la COVID-19, se puede plantear que la inmunidad inducida por las vacunas a nivel del tracto respiratorio inferior es suficiente para proteger contra los efectos patogénicos del virus, pero la inmunidad a nivel del tracto respiratorio superior no es suficiente para evitar la replicación del virus a ese nivel. Una consecuencia de esa situación es que las

vacunas actuales pueden no ser eficientes para interrumpir la cadena de transmisión del virus, ya que las personas vacunadas todavía pueden contraer la infección y transmitir el virus a aquellos que las rodean.

Un concepto relacionado con el de eficacia, pero diferente de ella, es el de efectividad, que se refiere a la capacidad protectora de la vacuna, ya no en pruebas clínicas controladas, sino en "la vida real" en poblaciones con una buena cobertura vacunal. Estos estudios se están conduciendo en varios países, con diferentes vacunas, confirmando que cuando existe una alta cobertura vacunal en la población, los beneficios protectores de los programas de vacunación son iguales o incluso superiores a los detectados durante las pruebas clínicas (10).

Un ejemplo ilustrativo es el reportado recientemente en Chile (36), donde para mayo del 2021, 10,2 millones de personas habían recibido la vacuna de Sinovac (CoronaVac), una vacuna a virus inactivado que había sido ensayada en diferentes países, mostrando eficacias entre 50,7% y 91%. Esta vacuna en Chile demostró una efectividad contra la hospitalización y muerte por la COVID-19 de alrededor del 90%.

Es necesario conocer si las vacunas que fueron diseñadas con base a las cepas originales del SARS-CoV-2 mantienen su eficacia contra las variantes de preocupación que muestran una menor sensibilidad *in vitro* frente a los anticuerpos neutralizantes (37,38). En el caso de la variante Delta, hasta ahora tan solo se han registrado diferencias relativamente menores en cuanto a su efectividad, sobre todo después de las dos dosis prescritas (39). En los Estados Unidos, donde la variante Delta es la prevalente, más del 95% de los casos de COVID-19 que requirieron hospitalización han ocurrido entre personas no vacunadas. Así, por los momentos que todas las vacunas protegen contra todas las variantes virales, al menos durante el tiempo en el cual el nivel de anticuerpos se mantiene alto.

Duración de la eficacia y uso de refuerzos. La persistencia de la respuesta inmune al SARS-CoV-2 y cómo esto podría contribuir a prevenir la reinfección no se comprende bien en esta etapa de la pandemia (25). La duración de la protección es una cuestión clave para el desarrollo de vacunas y la posible necesidad de una revacunación periódica para superar la disminución de los niveles anticuerpos neutralizantes, y tiene implicaciones sustanciales para lograr y mantener la inmunidad colectiva.

La presencia de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 se utiliza como indicador de inmunidad, niveles más altos indican una mayor protección y los mismos se han propuesto como un correlato de protección para una de las vacunas basadas en ARNm (24). Una vez que los niveles de anticuerpos neutralizantes caen por debajo de un umbral en particular, o desaparecen por completo, la persona pudiese correr el riesgo de reinfección con enfermedad grave. Las observaciones iniciales encontraron que los niveles de anticuerpos neutralizantes de las personas

disminuían rápidamente poco después de la recuperación de la COVID-19 (40). En contraste, recientemente se han evidenciado una inmunidad más duradera, con la presencia de células de memoria productoras de anticuerpos en la médula ósea identificadas entre siete y ocho meses después de la infección con COVID-19 (41).

Las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna son las primeras vacunas basadas en tecnología de ARNm autorizadas para uso en seres humanos. Por lo tanto, todavía se requieren más investigaciones para evaluar la naturaleza y la duración de la inmunidad que inducen. No obstante, se han identificado “centros germinales” en los ganglios linfáticos de personas vacunadas con la vacuna Pfizer/BioNTech, y estos actúan como sitios de entrenamiento para las células inmunes, enseñándoles a reconocer el SARS-CoV-2, lo que indica un potencial de protección duradera (42). Aunque los estudios iniciales de estas dos vacunas solo evaluaron la eficacia a corto plazo, investigaciones recientes han encontrado una fuerte actividad de anticuerpos a los seis meses (43). Con respecto a las vacunas de vectores virales, a pesar de los ensayos clínicos en curso, hay pocos datos disponibles sobre la duración de la respuesta de anticuerpos (44-46).

Con relación a la necesidad de una dosis de refuerzo, se necesitan más datos para hacer una recomendación general. Es posible que no sean necesarios para la mayoría de las personas y eso podría comprometer las dosis que tanto necesitan otros individuos que todavía no han iniciado su esquema de vacunación (47). Sin embargo, ya el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) ya emitió un comunicado recomendando una dosis de refuerzo en pacientes inmunocomprometidos (48), así como también para las personas mayores de 65 años, el personal sanitario y otras personas que estén a alto riesgo de contraer la infección. Israel ya inició la aplicación de una dosis de refuerzo en adultos mayores de 60 años y los resultados preliminares han demostrado que el uso de un refuerzo en este grupo etario fue efectivo para reducir la transmisión de la infección y las formas severas de la enfermedad (49).

Vacunación heteróloga. La vacunación heteróloga, la combinación de vacunas de plataformas diferentes dentro del mismo esquema primario o para refuerzo. A esta estrategia se le conoce en inglés como “mix and match” (mezcla y combina). La combinación busca potenciar o ampliar la respuesta inmune, evitar posibles efectos secundarios puntuales, adecuarse a las disponibilidades locales, simplificar esfuerzos, mejorar el control epidemiológico o disminuir costos.

Hay antecedentes de vacunación heteróloga ampliamente estudiados y aprobados como la vacunación contra neumococo (vacuna conjugada reforzada con polisacáridos), o la combinación en polio de un esquema primario (polio oral y polio inyectada) que se mantiene en algunos países. Así mismo, los esquemas de vacunación heteróloga han sido ampliamente estudiados en varias vacunas experimentales, especialmente contra el VIH/SIDA (50,51).

Entre las vacunas contra la COVID-19, la Sputnik V es la única que hasta ahora usa un esquema de vacunación heteróloga, usando dos vectores adenovirales diferentes, que busca mejorar la respuesta inmune después de la segunda dosis al evitar una interferencia por los anticuerpos anti-vector generados por la primera dosis basada en un vector de Ad26, usando como segunda dosis un vector de Ad5 (45).

Cuando en abril del 2021 se reportaron los casos de trombosis con trombocitopenia en recipientes jóvenes de las vacunas de Oxford/AstraZeneca, algunos países europeos recomendaron reemplazar la segunda dosis con alguna de las vacunas basadas en ARNm. La evidencia obtenida al estudiar esta combinación indica que la misma induce una respuesta humoral robusta (anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2) y una respuesta celular mayor que la observada en las vacunaciones homólogas, manteniéndose un margen de seguridad aceptable (52-55).

Combinaciones heterólogas también se están usando en diferentes países, en gran parte motivado por la escasez del segundo componente de la vacuna Sputnik V. En Argentina se recomendó la combinación de la primera dosis de la vacuna Sputnik con la Oxford/AstraZeneca como segunda dosis, basado en elementos de seguridad y de no inferioridad de la respuesta inmune (56).

Como política de salud, distintos países están administrado combinaciones, aunque todavía no existe suficiente evidencia científica para justificar su generalización.

Reflexiones finales. En estos dos últimos años hemos sido testigos de la aparición y rápida evolución de una pandemia. También se ha observado, en tiempo real, como se ha ido desarrollando el conocimiento científico con respecto a la pandemia y la vacuna. Mucho de ese conocimiento ha sido publicado en revistas científicas arbitradas, pero también diseminados en la nueva modalidad del “preprint”, que distribuye en las redes artículos que no han sido revisados por pares o todavía no aceptados para su publicación. La información también se origina de fuentes gubernamentales, especialmente ministerios de salud y organismos regulatorios de mayor o menor credibilidad. Así mismo, los comunicados de prensa de los productores de vacunas aportan información frecuente acerca de sus productos.

Ante una galopante pandemia, es importante que los avances científicos sean rápidamente presentados al público, permitiendo así que la información pueda ser confirmada, ampliada o refutada. La realidad es que no todo lo publicado en las revistas científicas es necesariamente cierto, ni todo lo no publicado es necesariamente falso.

Aquí se han discutido algunos de los nuevos retos relativos a las vacunas contra la COVID-19, basados en información accesible hasta septiembre del 2021, aunque se sabe que en futuro próximo podrá haber cambios en la información existente, o nueva información. Ante la pandemia reinante,

es importante implementar estrategias a medida que la ciencia produzca la evidencia, y estar abiertos a cambios a medida que estos sean indicados por el conocimiento científico nuevo. Lo que no se debe aceptar es una parálisis esperando una respuesta definitiva para cada una de las muchas preguntas y preocupaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Esparza J. Vacunas contra la COVID-19: Progresos y expectativas. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2020;40:109-121.
- Esparza J. El futuro de la pandemia de la COVID-19 y la esperanza de una vacuna. *Invest Clin.* 2020;61(4):295-299.
- Pujol FH, Esparza J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. *Bol Acad C Fis Mat Nat.* 2021;71(2):1-10.
- Pujol FH, Zambrano JL, Jaspe R, Loureiro CL, Vizzi E, Liprandi F y Rangel HR. Biología y evolución del coronavirus causante de la COVID-19. *Rev Soc Venezol Microbiol* 2020;40:63-73.
- WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Pujol FH, Esparza J. Emergencia de un nuevo linaje del virus causante de la COVID-19 en el Reino Unido. *CientMed* 2020;1(36):1-3.
- Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov.* 2021; <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-1263.
- Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development, *Science* 2020;368:945-946.
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1>.
- Eccleston-Turner M, Upton H. International collaboration to ensure equitable access to vaccines for COVID-19: The ACT-Accelerator and the COVAX facility. *Milbank Q.* 2021;99(2):426-449.
- Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The long road toward COVID-19 herd immunity: Vaccine platform technologies and mass immunization strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1817. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01817>.
- Wong RSY. COVID-19 vaccines and herd immunity: Perspectives, challenges and prospects. *Malays J Pathol.* 2021;43(2):203-217.
- Chen YT. The effect of vaccination rates on the infection of COVID-19 under the vaccination rates below the herd immunity threshold. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):7491. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147491>
- Chile, Comité Asesor de Vacunas y Estrategias de Inmunización. Recomendaciones del CAVEI sobre la vacunación COVID-19 en niños a partir de los 6 años. 8 septiembre 2021.
- 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, randomized, controlled, phase 1 / 2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00319-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00319-4)
- Cohen J. The dream vaccine. *Science* 2021;372:227-231.
- Wang L, Zhou Y, Zhang Y, Yang SY, Schramm CA, Shi W, et al. Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021;373:759.
- Chen, Z., Wherry, EJ. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:529–536.
- De Sanctis JB, García AH, Moreno D, Hajdúch M. Coronavirus infection: An immunologists' perspective. *Scand J Immunol.* 2021;93(6):e13043. [doi:10.1111/sji.13043](https://doi.org/10.1111/sji.13043)
- Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2427-2438.
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomized trials. *Lancet.* 2021;397(10277):881-891.
- Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):615-632.
- Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott A, Fong Y, Benkeser D, Deng W et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy trial. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>
- Koch T, Mellinghoff SC, Shamsrizi P, Addo MM, Dahlke C. Correlates of vaccine-induced protection against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel).* 2021 Mar 10;9(3):238. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030238>.
- Petousis-Harris H. Assessing the safety of COVID-19 vaccines: A primer. *Drug Saf* 2020; 43:1205–1210. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01002-6>
- CDC. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine — United States, December 14-23, 2020. *MMWR* 2021;70(2):46-51.
- Kelso JM. Anaphylactic reactions to novel mRNA SARS-CoV-2/COVID-19 vaccines. *Vaccine* 2021;39(6):865-867.
- Esparza J, Vizcaino G, Pujol FH. Trombosis asociada a vacunas contra la COVID-19 basadas en vectores adenovirales: implicaciones para la vacunación en Venezuela. *SciMed* 2021;2(28)1-7.
- Vizcaino G. Síndrome trombocitopénico trombótico posvacunación. ¿Casualidad o causalidad? Especial referencia a las vacunas Astra-Zeneca COVID-19 (Vaxzvría®) y Johnson & Johnson. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(3):665-675.
- Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* 2021;144:471-484.
- Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Tepper NK, et al. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, July 2021. *MMWR* 2021;70:1094-1099.
- Hodgson SE, Mansatta K, Mallet G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2001;21:e26-35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
- Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, Carpp LN et al. Clinical endpoints for evaluating efficacy in COVID-19 vaccine trials. *Ann Intern Med.* 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-6169>

35. Ciarlet M, Schödel F. Development of a rotavirus vaccine: Clinical safety, immunogenicity, and efficacy of pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq. *Vaccine* 2009; 27(9):G72-G81.
36. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med* 2021; 385:875-884
37. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL et al. SARS-CoV-2 variants and vaccines. *N Engl J Med* 2021;385:179-186.
38. Cevik M, Grubaugh ND, Iwasaki A, Openshaw P. COVID-19 vaccines: Keeping pace with SARS-CoV-2 variants. *Cell* 2021; 184. <https://doi:10.1016/j.cell.2021.09.010>
39. Lopez Bernal J, Adreus N, Gower C, Gallaguer E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Eng J Med*. 2021;385:585-594.
40. Seow, J., Graham, C., Merrick, B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol*. 2020;5: 1598–1607.
41. Turner, J.S., Kim, W., Kalaidina, E, Goss CW, Raueo AM, Schmitz AJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*. 2021;595:421-425.
42. Turner, J.S., O'Halloran, J.A., Kalaidina, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*. 2021;596:109–113.
43. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:2259-2261.
44. 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* 2021;396:1979-1993.
45. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397:671-681.
46. Barouch DH., Stephenson KE., Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. (2021) Durable humoral and cellular Immune responses 8 months after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med*. 2021;385:951-953.
47. Krause PR, Fleming TR, Peto R, Longini IM, Figueroa JP, Sterne JAC, et al. Considerations in boosting COVID-19 immune responses. *Lancet*. 2021; [https://doi:10.1016/S0140-6736\(21\)02046-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(21)02046-8)
48. CDC. COVID-19 Vaccines for moderately to severely immunocompromised people. 2021; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019cov/vaccines/recommendations/immuno.html>
49. Bar-On YM, Goldberg Y, Mande M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel. *medRxiv* 2021. <https://doi:10.1101/2021.08.27.21262679>
50. Lu S. Heterologous prime-boost vaccination. *Curr Opin Immunol*. 2009; 21(3):346-351
51. Excler J-L, Kim JH. Novel prime-boost vaccine strategies against HIV-1. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:765-779.
52. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Morillas Ramos G, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med*. 2021;27:1525-1529.
53. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertrán MJ, Garcia-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-s-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;398:121-130.
54. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunization with ChAdOx1nCoV-19 and BNT162b2: a prospective study. *Lancet* 2021. [https://doi:10.1016/S2213-2600\(21\)00357-X](https://doi:10.1016/S2213-2600(21)00357-X)
55. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al, Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med*. 2021;27:1530-1534.
56. Argentina, Ministerio de Salud (agosto de 2021). Recomendaciones sobre esquemas heterólogos de vacunación contra COVID-19. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-08/recomendacion-sobre-esquemas-heterologos-de-vacunacion-contra-COVID19.pdf>

Salus