

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Vacunas Frecuentes Utilizadas en América Latina para SARS-COV-2 Causante de COVID-19, Efectos que Producen en Grupos Poblacionales de 18 a 65 Años

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico

Autor:

Jaime Alfredo Soliz García

Director:

Lorena Viviana Mora Bravo

ORCID: 0000-0002-0464-8280

Cuenca, Ecuador

2023-02-13

Resumen

La aparición del brote de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China desde diciembre del 2019, y su acelerada diseminación no sólo en la ciudad epicentro sino alrededor del mundo, inició una de las pandemias víricas con más impacto a nivel sanitario, social y económico a escala mundial en los últimos 100 años, desde entonces, han sido muchos los equipos de investigación y empresas las que han destinado sus esfuerzos y recursos a desarrollar vacunas y tratamientos contra esta enfermedad. En el presente documento se recopiló información proveniente de artículos científicos originales, de revisión e información; informes de diferentes plataformas de rastreo del desarrollo de vacunas y comunicaciones oficiales por parte de las empresas o institutos de investigación que lideran los ensayos de las potenciales vacunas en estudio. Los ensayos clínicos de las vacunas fueron realizados en pacientes comprendidos entre 18 a 65 años la mayoría en fase 3 con unas pocas excepciones, en América Latina, Brasil es el país que ha realizado un mayor número de ensayos clínicos, las vacunas más utilizadas en Latinoamérica son: Astrazeneca, Sinovac, Pfizer, Cansino, los efectos posteriores a la vacuna reportan dolores de cabeza y malestar general y como efecto positivo la inmunidad adquirida contra SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2 vacunas, ensayos clínicos vacunas COVID-19, SARS-CoV-2 variantes, SARS-CoV-2 efectos producidos

Abstract

The appearance of the outbreak of pneumonia of unknown etiology in the city of Wuhan, Hubei province, China since December 2019, and its accelerated spread not only in the epicenter city but around the world, began one of the viral pandemics with the greatest impact in recent years. worldwide health, social and economic level in the last 100 years, since then, many research teams and companies have devoted their efforts and resources to developing vaccines and treatments against this disease. In this document, information was collected from original scientific articles, reviews and information; reports from different platforms tracking the development of vaccines and official communications by the companies or research institutes that lead the trials of the potential vaccines under study. The clinical trials of the vaccines were carried out in patients between 18 and 65 years of age. majority in phase 3 with a few exceptions, in Latin America, Brazil is the country that has carried out a greater number of clinical trials, the most widely used vaccines in Latin America are Astrazeneca, Sinovac, Pfizer, Cansino, the effects after vaccine report headaches and general malaise and as a positive effect the acquired immunity against SARS-CoV-2, the review carried out leads us to conclude that clinical laboratories provide their service for diagnosis, treatment and control of SARS-CoV-2 but not for assess the immunity produced by vaccinations.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 vaccines, COVID-19 vaccine clinical trials, SARS-CoV-2 variants, SARS-CoV-2 effects produced

Índice

Índice de Contenido

Índice de Contenido.....	4
Índice de Figuras	6
Índice de Tablas	7
Capítulo I	10
1.1. Introducción	10
1.2. Objetivos Generales y Específicos.....	11
1.2.1. <i>Objetivo General:</i>	11
1.2.2. <i>Objetivos Específicos:</i>	11
Capítulo II	12
Contenido Teórico.....	12
2.1. Coronavirus:	12
2.2. Patogénesis de la COVID-19.....	12
2.3. Variantes del SARS-CoV-2.....	13
2.4. Aspectos Generales de las vacunas.....	15
2.5. Aspectos Generales de las vacunas contra el SARS-CoV-2.....	16
2.6. Fases en el desarrollo la vacuna contra el SARS-CoV-2.....	18
Capítulo III	20
Metodología	20
3.1. Diseño y tipo de estudio	20
3.2. Estrategias de búsqueda.....	20
3.3. Terminología de búsqueda	20
3.4. Palabras clave	20
3.5. Criterios de selección	20
3.6. Criterios de Inclusión.....	20
3.7. Criterios de exclusión	20
3.8. Selección de artículos.....	21
3.9. Recolección de datos.....	21
Capítulo IV	22
4.1. Vacunas aprobadas por la OMS	22

4.2. Vacunas más usadas en Latinoamérica	22
4.3. Porcentaje de vacunas administradas en Latinoamérica	23
4.4. Dosis de las Vacunas más utilizadas en América Latina para SARS-COV-2.....	24
Capítulo V	25
5.1. Vacunas de vectores virales no replicantes	25
5.1.1. AstraZeneca/University of Oxford (AZD1222)	25
5.1.2. CanSino Biological inc./Beijing Institute of Biotechnology (Ad5–nCoV)	25
5.2. Vacunas Inactivadas	26
5.2.1. Instituto de Productos Biológicos de Wuhan/Instituto de Productos Biológicos de Beijing/Sinopharm (BBIBP-CorV)	26
5.2.2. CoronaVac	26
5.3. Vacunas de “ARN Mensajero” (ARNm).....	27
5.3.1. BNT162b2	27
5.3.2. mRNA-1273.....	27
Capítulo VI	28
6.1. Efectos Negativos de las Vacunas contra SARS-CoV-2	28
6.1.1. AZD1222 (Astrazeneca).....	28
6.1.2. Ad5-nCoV (CanSino).....	28
6.1.3. BBIBP-CorV (SinoPharm)	28
6.1.4. CoronaVac (Sinovac)	29
6.1.5. BNT162b2 (Pfizer)	29
6.2. Efectos Positivos de las Vacunas contra SARS-CoV-2	29
6.3. Efectos Adversos de las Vacunas contra SARS-CoV-2	30
Capítulo VII	31
7.1. Conclusiones	31
7.2. Discusión	32
7.3. Recomendaciones:.....	34

Índice de Figuras

Figura 1. Variantes del SARS-CoV-2.....	14
Figura 2. SARS-CoV-2.....	17
Figura 3. Porcentaje de la población vacunada.....	24

Índice de Tablas

Tabla 1. Fases de desarrollo las vacunas	18
Tabla 2. Vacunas aprobadas por la OMS	22
Tabla 3. Vacunas más usadas en Latinoamérica.....	22
Tabla 4. Dosis administradas en Latinoamérica.....	24

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios por ser la guía en mi vida, ser el inspirador y darme fuerza para continuar en mi carrera hasta este momento de obtener mi título.

A mis padres Jaime y Rosa, porque gracias a su amor, trabajo, sacrificio y apoyo de todos estos años, me ha ayudado a cumplir esta meta.

A mi esposa Angy, por brindarme el apoyo y ánimo a continuar mi carrera hacia la vida profesional.

A mi hermano Alberto, por estar siempre presente, acompañándome, por el apoyo moral que me ha brindado a lo largo de mi vida.

Agradecimientos

Al finalizar este trabajo quiero utilizar este espacio para agradecer a Dios por todas sus bendiciones, a mis Padres Jaime y Rosa que han sabido darme su ejemplo de trabajo y honradez, a mi esposa Angy por su amor, apoyo, paciencia y haberme compartido sus conocimientos en este proyecto de estudio y a mi hermano Alberto porque con sus palabras me hace sentir orgulloso de lo que soy.

Confío en que algún día yo me convierta en esa fuerza para que puedan seguir avanzando en su camino.

De manera especial quiero agradecer a mi directora de tesis, Dra. Viviana Mora Bravo, por ser una excelente guía, por su paciencia y su atenta colaboración en cualquier duda de mi trabajo investigativo.

Capítulo I

1.1. Introducción

El virus de SARS-CoV-2 causante de infección respiratoria, la cual fue declarada pandemia en marzo de 2020; la sintomatología fue variada según los grupos de riesgo, presentó una rápida progresión a neumonía grave y fallo multiorgánico, generalmente fatal en personas de la tercera edad y con presencia de comorbilidades. (Guach, Tejeda, & Abreu, 2020)

El origen de la pandemia se remonta a diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, donde surge un brote de neumonía de causa desconocida que es notificado el 31 de diciembre de 2019. A los pocos días, el 7 de enero de 2020 los científicos chinos son capaces de aislar el agente causal de este brote, un virus al que se denominó como “2019 novel coronavirus (2019-nCoV)”, también conocido como SARS-CoV-2, y a la enfermedad se la denominó como Covid-19. A pesar de las medidas tomadas por las autoridades chinas, no se pudo evitar la expansión del virus de manera internacional. Otras fechas clave son: el 12 de enero de 2020, que es cuando se publica la secuenciación genómica de este coronavirus, lo que desencadenó la investigación para desarrollar una vacuna específica para la COVID-19; el 30 de enero de 2020, cuando la OMS declara que es una emergencia de salud pública internacional; y el 11 de marzo de 2020, cuando la propia OMS declara que la COVID-19 constituye una pandemia. (Soldevilla, y otros, 2021)

Las vacunas para SARS-CoV-2 constituyen la estrategia para frenar la transmisión del virus. Alrededor del mundo cientos de grupos de investigación han emprendido el desarrollo de vacunas con este objetivo (Perelli, y otros, 2020)

Los reportes de efectividad de las vacunas contra este virus han sido muy alentadores tomando esta medida de prevención como el mejor método para evitar consecuencias graves. El proceso de vacunación empezó en las últimas semanas del año 2020 a nivel mundial, la población inoculada está creciendo aceleradamente y el nivel de protección que brinda está causando una disminución en la mortalidad. Los primeros meses de 2021 se observó una disminución a nivel mundial en el número de casos registrados, lo cual ha sido atribuido a la vacunación.

Pese a la vacunación se han registrado periodos de incremento en los casos; los cuales se atribuyen a las variantes del virus (Granda, 2021).

La variante del coronavirus conocida como Ómicron (B.1.1.529), fue identificada en Sudáfrica el 25 de noviembre de 2021. Ómicron se diferencia de otras variantes en numerosas mutaciones en su genoma. Hay 32 de estas mutaciones en la proteína de la espiga (proteína S): fundamental

en la infección del virus y blanco antigénico de la mayoría de las vacunas. Algunas de estas mutaciones se descubrieron en otras variantes y esto permite conjeturar qué propiedades podría tener Ómicron. Otras alteraciones genéticas aún no se exploran completamente.

Algunas mutaciones facilitan la transmisión y/o evasión de la respuesta inmunitaria. Dado que muchas de las mutaciones se encuentran en la zona de la proteína S, el sistema inmunitario de una persona vacunada o recuperada podría no reconocer esta variante eficientemente como a otras. Adicionalmente, los primeros datos epidemiológicos de Sudáfrica sugieren que la aparición de Ómicron va acompañada de un fuerte aumento en el número de casos (Rincón, Velazquez, & Peña, 2021).

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo hacer un análisis de información mediante la recopilación de información proveniente de artículos científicos de revisión, informes de diferentes plataformas de rastreo del desarrollo de vacunas y comunicaciones oficiales por parte de las empresas o institutos de investigación que lideran los ensayos de las vacunas más frecuentes utilizadas en América Latina para SARS-CoV-2 causante de COVID-19, estudios clínicos realizados y efectos que producen en grupos poblacionales de 18 a 65 años.

1.2. Objetivos Generales y Específicos

1.2.1. Objetivo General:

- Sintetizar la información acerca de las vacunas más frecuentes utilizadas en América Latina para SARS-CoV-2 causante de COVID-19, y establecer los efectos que producen en grupos poblacionales de 18 a 65 años

1.2.2. Objetivos Específicos:

- Establecer la frecuencia de las vacunas administradas en América Latina para SARS-CoV-2.
- Revisar los efectos que producen las diferentes vacunas para SARS-CoV-2 en poblaciones de 18 a 65 años.

Capítulo II

Contenido Teórico

2.1. Coronavirus:

2.1.1. *El virus:*

El SARS-CoV-2, nombrado así debido a que su secuencia genética es similar a la del SARS-CoV en 79.6%, es un betacoronavirus de 60 a 140 nm de diámetro, que posee una envoltura y una nucleocápside helicoidal formada por ácido ribonucleico con 29,903 pares de bases, siendo el RNA más largo descrito en un virus. (Fernández & Morales, 2020)

Clasificado como una subfamilia de la familia Coronaviridae. El nombre deriva de las características proyecciones en forma de “corona” en su superficie, de aproximadamente 20 nm de largo. Son virus de ARN monocatenario de sentido positivo y tienen una estrategia de replicación distinta común a otros virus del orden Nidovirales. (Monto, Cowling, & Peiris, 2014)

2.1.2. *Replicación:*

El virus al entrar a la célula huésped, pierde su envoltura y el genoma de ARN se libera en el citoplasma. El genoma tiene en el extremo 5´ un nucleótido modificado por metilación que le sirve como protección y una cola poliadenilada en su extremo 3´, muy similar al ARN mensajero de las células eucariotas. Estas y otras características van a permitir que el ARN se una a los ribosomas que están en el citoplasma, para iniciar la traducción (o síntesis proteica) del genoma viral. (Asencios, Iannacone, Guillén, & Tantaléan, 2020)

2.2. Patogénesis de la COVID-19

2.2.1. *Síntomas y enfermedad*

Los síntomas de COVID-19, enfermedad nombrada de esta manera por el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de febrero de 2020, varían dependiendo de si se trata de una forma leve, moderada o severa de la enfermedad. En casos de COVID-19 leve, los síntomas pueden incluir elevaciones de la temperatura corporal, tos seca, malestar general, mialgias, algunos pacientes tienen síntomas gastrointestinales, como anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Los casos graves de COVID-19 se producen sobre todo en pacientes con enfermedad crónica de base por ejemplo patología cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y obesidad entre otros; sin embargo,

también se han reportado en pacientes sin comorbilidad de cualquier edad. (Arandia & Antezana, 2020)

Luego de haber adquirido el virus, existe un periodo de 5-6 días (aunque puede variar desde 2 hasta 14 días) en el cual no aparece ningún síntoma. Excepcionalmente, se observaron periodos de hasta 27 días. No se sabe con certeza, pero es probable que los infectados asintomáticos puedan contagiar durante este periodo. Los síntomas, cuando aparecen, duran aproximadamente dos semanas en casos leves, pero en casos severos pueden durar entre 3-6 semanas. La mayoría (80-85%) de los pacientes que se infectaron con este virus no presentaron síntomas o estos fueron leves, similar a un resfrío común; un 10-15% presentaron neumonía que requiere hospitalización y el 5% restante correspondieron a las formas más graves, que requirieron ventiladores mecánicos y Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). (Asencios, Iannacone, Guillén, & Tantaléan, 2020)

2.3. Variantes del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 está en constante cambio para adaptarse. Al transmitirse de una persona a otra se reproduce por millones y en ese proceso se registran variantes aleatorias en su secuencia genética, lo que se conoce como mutaciones. La mayoría de las mutaciones no indujeron cambios en el comportamiento del virus, pero hay otras que provocaron que se propague más fácilmente, que se incremente el riesgo de enfermedad o de muerte, o una menor eficacia de las vacunas. Esas variantes son a las que se da seguimiento y se identifican como variantes preocupantes y variantes de interés. (Díaz-Quiñónez, 2021)

Es así como se han ido nombrando las distintas variantes de preocupación con una letra del alfabeto griego; a saber: Alfa, Beta, Gamma, Delta, y recientemente: Ómicron, como se muestra en la figura 1. (Espinoza, López, Dabanch, & Cruz, 2021)

Denominación OMS	Primeras muestras documentadas	Fecha de designación	Principales características
Variantes preocupantes (VOC, por sus siglas en inglés):			
Alpha	Reino Unido, septiembre 2020	18 diciembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> Mayor transmisibilidad, enfermedad más grave (más hospitalizaciones o muertes) Ciertos tratamientos con anticuerpos monoclonales son menos efectivos Menor efectividad de los tratamientos o las vacunas, o dificultades de detección o diagnóstico.
Beta	Sudáfrica, mayo 2020	18 diciembre 2020	
Delta*	India, octubre 2020	VOI: 4 abril 2021 VOC: 11 mayo 2021	
Gamma	Brasil, noviembre 2020	11 enero 2021	
Variantes de interés (VOI, por sus siglas en inglés)			
Eta	Reino Unido y Nigeria, diciembre 2020	17 marzo 2021	<ul style="list-style-type: none"> Menor neutralización de los anticuerpos generados durante una infección anterior o por la vacunación Menor eficacia de los tratamientos Aumento pronosticado en la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad.
Iota	Estados Unidos (Nueva York), noviembre 2020	24 marzo 2021	
Kappa	India, octubre 2020	4 abril 2021	
Lambda	Perú, diciembre 2020	14 junio 2021	
Mu	Colombia, enero 2021	30 agosto 2021	

* En abril de 2021 el gobierno de la India identificó una mutación de esta variante; el 23 de junio la nombró "Delta plus" y la identificó como *de preocupación*. La OMS la identifica como un sublinaje de la variante Delta.
Fuente: elaboración propia, con base en OMS, 2021a; ONU, 2021a y CDC, 2021a.

Figura 1. Variantes del SARS-CoV-2

Tomada de (Díaz-Quiñónez, 2021)

2.3.1. SARS-CoV-2 Variante Ómicron

Un laboratorio privado llamado Lancet Laboratories notó que las pruebas de rutina de RT-PCR para el SARS-CoV-2 no lograban detectar un objetivo clave, el gen S. El genoma estaba tan mutado que la prueba no detectó el gen. El laboratorio compartió la secuencia con la Red de Vigilancia Genómica en Sudáfrica, y posteriormente OMS la bautizó como "Ómicron". (Espinoza, López, Dabanch, & Cruz, 2021)

La variante del coronavirus conocida como Ómicron (B.1.1.529), fue identificada en Sudáfrica el 25 de noviembre de 2021. Ómicron se diferencia de otras variantes en numerosas mutaciones en su genoma. Hay 32 de estas mutaciones en la proteína de la espiga (proteína S): fundamental en la infección del virus y blanco antigénico de la mayoría de las vacunas. Algunas de estas mutaciones se descubrieron en otras variantes y esto permite conjeturar qué propiedades podría tener Ómicron. Otras alteraciones genéticas aún no se exploran completamente. (Rincón, Velazquez, & Peña, 2021)

2.3.1.1. Potenciales implicancias clínicas de la variante Ómicron

Algunas mutaciones que se superponen con alfa, beta, gamma y delta (69–70del, T95I, G142D/143–145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K y P681H) conducen a: 1) un aumento de la transmisibilidad, 2) una mayor afinidad de unión viral y 3) a un mayor escape a los

anticuerpos. Se desconocen los efectos de la mayoría de las mutaciones Ómicron restantes, lo que genera un alto nivel de incertidumbre. (Espinoza, López, Dabanch, & Cruz, 2021)

Algunas mutaciones ya conocidas facilitaron la transmisión y/o evasión de la respuesta inmunitaria. Dado que muchas de las mutaciones se encontraron en la zona de la proteína S, el sistema inmunitario de una persona vacunada o recuperada podría no reconocer esta variante eficientemente como a otras. Adicionalmente, los primeros datos epidemiológicos de Sudáfrica sugirieron que la aparición de Ómicron va acompañada de un fuerte aumento en el número de casos. (Rincón, Velazquez, & Peña, 2021)

2.4. Aspectos Generales de las vacunas

La eficacia de una vacuna y su cobertura son dos conceptos fundamentales. Una vacuna no protegerá a la población si no produce una respuesta inmune suficiente frente a los antígenos protectores, es decir, aquellos antígenos que son fundamentales para que el virus penetre en la célula y la infecte. Por otra parte, para que la población quede protegida debe vacunarse en un número suficiente para que se produzca la protección de grupo, que dependerá de la población vacunada y de la población que haya padecido la infección (sintomática o asintomática), de la eficacia y duración de su inmunidad, así como de la capacidad del virus para reproducirse. (Picazo, 2021)

2.4.1 Fases de desarrollo de una vacuna

Los estudios de investigación para la fabricación de una vacuna se basan en la seguridad y eficacia de la vacuna y se realizan en fases: fase preclínica y fases I, II, III, y IV. (PAHO, 2020)

- Fase preclínica: Período donde se evalúa la eficacia y tolerancia de resultados en modelo animal, para dar paso a la investigación en humanos. Las pruebas se realizan en animales como ratones o monos, y se evalúa la seguridad de la vacuna candidata y su capacidad de provocar una respuesta inmunológica. (PAHO, 2020)
- Fase I: Etapa experimental en un grupo pequeño de seres humanos adultos (menos de 100) para evaluar la seguridad de las vacunas, incluida la inmunogenicidad. En esta etapa se pueden hacer estudios de dosis y vías de administración. (PAHO, 2020)
- Fase II: En esta etapa se prueba con la vacuna que demostró ser segura en la Fase I, también se trabajará con un grupo más grande de humanos (entre 200 y 500) para controlar la seguridad y eficacia de la vacuna. Los objetivos de esta fase son estudiar la seguridad, capacidad inmunógena, dosis propuestas, y método de administración de la vacuna candidata. (PAHO, 2020)

- Fase III: Evalúa con más detalle la seguridad y la eficacia de vacuna candidata, puede incluir de cientos a miles de humanos en un país o varios países. El testeo de fase III es aleatorio y doble ciego, involucra la vacuna experimental que se prueba contra un placebo (solución salina, una vacuna para otra patología u otra sustancia). Se considera a esta etapa como el paso anterior a la aprobación de una vacuna. (PAHO, 2020)
- Fase IV: Etapa donde se estudia la efectividad de la vacuna después de su aprobación y monitorea los eventos adversos. (PAHO, 2020)

La OMS dispone de una página web en la que se resumen las vacunas conocidas y su estado de investigación (OMS. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines). Aquí se revisaron aquellas vacunas que previsiblemente y de forma más inmediata estén disponibles en Latinoamérica.

2.5. Aspectos Generales de las vacunas contra el SARS-CoV-2

Muchas de estas vacunas tuvieron como objetivo principal generar una respuesta inmune de memoria frente a la proteína Spike (S) del SARS-CoV-2, ya que, además de ser una proteína clave en el ciclo infectivo del virus, presentaron una alta inmunogenicidad. Esta proteína está compuesta por las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 se encarga de reconocer el receptor ACE2 mediante el Receptor Binding Domain (RBD), mientras que la subunidad S2 se encarga de la fusión con la membrana celular. (Soldevilla, y otros, 2021)

En la figura 2 se muestra la ilustración del SARS-CoV-2 y de cómo emplea la proteína S para entrar a las células mediante el receptor ACE2. En la subunidad S1 se encuentra el RBD, que es el elemento que reconoce al receptor ACE2; la subunidad S2 presenta dos cadenas polipeptídicas repetitivas, H1 y H2, de aminoácidos polares e hidrofóbicos. Estas cadenas participan activamente en la fusión de membranas vírica-hospedadora.

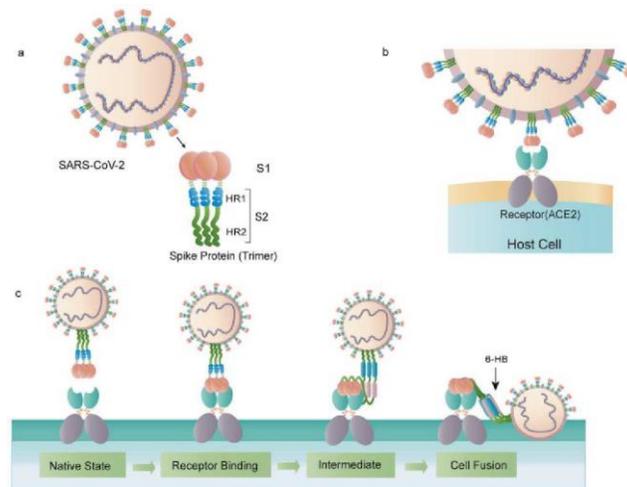


Figura 2. SARS-CoV-2

Tomada de: (Soldevilla, y otros, 2021)

2.5.1. Generalidades de las vacunas usadas contra el SARS-CoV-2

2.5.1.1. CN02 Sinovac – (CoronaVac)

Esta vacuna, es desarrollada por Sinovac Research and Development Co., Ltd (China). Se obtiene a partir de la incubación de SARS-CoV-2 (cepa CN02) en células Vero. Tras la incubación, se purifica el virus y se inactiva con β -propiolactona, para posteriormente volver a purificarlo y añadirle hidróxido de aluminio, que actuará como adyuvante. (Soldevilla, y otros, 2021)

2.5.1.2. BNT162b2 (BioNTech y Pfizer)

Desarrollada por BioNTech y Pfizer. Se basa en partículas nanolipídicas que contienen el mRNA codificante de la proteína S en su conformación pre-fusión (K986P, V987P). Esta vacuna ha sido aprobada por la FDA, la MHRA y la EMA. (Soldevilla, y otros, 2021)

2.5.1.3. AZD1222 (Astrazeneca)

Es desarrollada por AstraZeneca y la Universidad de Oxford. En esta vacuna, el vector viral es el adenovirus ChAdOx1 de chimpancé. Esta vacuna se encuentra en el mercado, tras su aprobación por la MHRA (Medicine and Healthcare products Regulatory Agency). (Soldevilla, y otros, 2021)

2.5.1.4. Ad5 –nCoV (Cansino)

También conocida como “Recombinant Novel Coronavirus Vaccine”, es desarrollada por CanSino Biological Inc. y el Instituto de Biotecnología de Pekín. En este caso, el vector adenoviral es del serotipo 5. (Soldevilla, y otros, 2021)

2.6. Fases en el desarrollo la vacuna contra el SARS-CoV-2

El proceso de desarrollo de la vacuna suele durar una década, pero los plazos de COVID-19 se están reduciendo debido a la urgencia mundial por la pandemia. Una vez concluidos los estudios preclínicos, las múltiples fases del proceso de ensayo clínico prueban si las nuevas vacunas son seguras y eficaces antes de que se hagan públicas, lo que culmina en un examen reglamentario. La fase IV es posterior a la aprobación y se encarga tanto del monitoreo de la eficacia en el mundo real como de la vigilancia en seguridad de las vacunas. Todo este proceso habitualmente suele durar aproximadamente 10 años, pero los gobiernos y la industria farmacéutica han acelerado la aplicación de estas vacunas al tiempo que mantienen las normas de seguridad y eficacia. (Perelli, y otros, 2020) Las fases de desarrollo de las vacunas se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Fases de desarrollo las vacunas

FASE PRECLÍNICA	Pruebas en animales para apoyar la viabilidad y la seguridad. Evalúa los efectos tóxicos y farmacológicos antes de que se puedan iniciar las pruebas en humanos.
FASE CLÍNICA I	Pequeño estudio de personas sanas (20-100 personas). Evalúa la seguridad y la respuesta inmunológica en diferentes dosis. Típicamente toma 1-2 años, en COVID 19 tomó alrededor de 3 meses para algunas vacunas.
FASE CLÍNICA II	Estudia 100-300 personas. Evalúa más a fondo la seguridad, evalúa la eficacia e informa sobre la dosis óptima y el calendario de vacunación. Típicamente toma 2-3 años, pero para las pruebas de COVID-19, se espera que tome 8 meses.
FASE CLÍNICA III	Estudia a miles de personas. Los científicos administran la vacuna a miles de personas y esperan a ver cuántas se infectan, en comparación con los voluntarios que recibieron un placebo. Evalúa más a fondo la seguridad ya que permite ver

	efectos adversos infrecuentes. Típicamente toma de 2 a 4 años, pero para los ensayos de COVID-19, puede combinarse con la fase II.
REVISIÓN PARA SU APROBACIÓN	Un organismo gubernamental examina los datos de los estudios y la información presentada en la solicitud de licencia antes de su aprobación. Puede ocurrir mientras la fabricación ha comenzado. Típicamente toma de 1 a 2 años, pero para COVID-19, este proceso acelerado para tomará unos pocos meses.
FASE CLÍNICA IV	Estudios posteriores a la aprobación que vigilan la eficacia y la seguridad en condiciones reales. Las pruebas empiezan después de que la vacuna se ha liberado al público.

Tomada de: (Perelli, y otros, 2020)

Capítulo III

Metodología

3.1. Diseño y tipo de estudio

El presente trabajo se basa en una revisión bibliográfica de artículos y bases de datos.

3.2. Estrategias de búsqueda

3.2.1. Bases de datos analizadas

Para el presente trabajo se realizó una búsqueda sistemática exhaustiva de fuentes primarias de información en buscadores online de revistas científicas en buscadores como: PubMed, ElSevier, Scielo, MedLine, Scopus, Google Académico, Redalyc; y revistas de acceso abierto, los cuales aportaron información sobre las vacunas para el SARS-CoV-2.

Se consideró como criterio de selección aquella literatura publicada más recientemente en idioma inglés y español.

3.3. Terminología de búsqueda

Los criterios de búsqueda a ser utilizados incluyeron [SARS-CoV-2 y vacunas], [SARS-CoV-2 y efectos producidos], [SARS-CoV-2 y variantes], o su equivalente en inglés. Se seleccionó la información que aportó al tema de estudio y los objetivos en esta investigación.

3.4. Palabras clave

Estructura SARS-CoV-2 vacunas, ensayos clínicos vacunas COVID-19, SARS-CoV-2 variantes, SARS-CoV-2 efectos producidos.

3.5. Criterios de selección

Primero se procedió a la lectura del título y resumen de cada artículo que se obtuvo como resultado de la búsqueda con los parámetros ya mencionados, en donde se emplearon los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

3.6. Criterios de Inclusión

- Artículos científicos disponibles en bases de datos publicados desde el año 2019 al año 2022.
- Artículos que contengan información sobre población entre 18 a 65 años.

3.7. Criterios de exclusión

- Artículos publicados en sitios web, blogs, portales no científicos.

- Artículos que contengan información sobre población menor a 18 años.

3.8. Selección de artículos

Todos los artículos encontrados en los buscadores científicos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron descargados, almacenados y ordenados según la base de datos de la cual se obtuvieron. Una vez almacenados se procedió a la lectura de cada artículo seleccionado.

3.9. Recolección de datos

Los artículos incluidos fueron analizados de manera detallada y la información relevante de cada uno fue registrada en una matriz de datos en EXCEL. La matriz de extracción de información se realizó agrupando los artículos por especies para poder realizar la respectiva comparación, discusión e interpretación. Posteriormente estas tablas fueron trasladadas al presente documento como exposición del resultado.

Capítulo IV

Revisión Sistemática que incluyó búsquedas en buscadores de artículos y registros acerca de la frecuencia de las vacunas administradas en América Latina para SARS-CoV-2.

Se identificaron 1108 artículos desde el año 2020 al 2022 en donde se seleccionaron 70 artículos bajo parámetros de inclusión. Luego se evaluaron 45 artículos para elegibilidad del texto completo, en esta parte se rechazaron 24 artículos y se aprobaron 21 artículos para revisión bibliográfica.

4.1. Vacunas aprobadas por la OMS

En la tabla 2 se aprecia que la organización mundial de la salud OMS ha aprobado varias vacunas para combatir la pandemia de COVID – 19.

Tabla 2. Vacunas aprobadas por la OMS

	Vacunas aprobadas
Organización Mundial de la Salud	AstraZeneca-Oxford, CanSino, Covaxin, Covishield, Covovax, J&J, Moderna, Pfizer-BioNTech, Novavax, Sinopharm, Sinovac

Tomada de (Harrison, Horwitz, & Zissis, 2022)

4.2. Vacunas más usadas en Latinoamérica

En la tabla 3 se aprecian las vacunas usadas en Latinoamérica para combatir la pandemia de COVID – 19.

Tabla 3. Vacunas más usadas en Latinoamérica

Argentina	AstraZeneca-Oxford, CanSino, Covishield, Moderna, Sinopharm, Sinovac, Pfizer-BioNTech, Sputnik V, Sputnik Light
Bolivia	Covishield, Coronavac, Pfizer-BioNTech, J&J, Sinopharm, Sputnik V
Brasil	AstraZeneca-Oxford, Covishield, J&J, Pfizer-BioNTech, Sinovac, Sputnik V
Chile	AstraZeneca-Oxford, CanSino, J&J, Pfizer-BioNTech, Sinovac, Sputnik V
Colombia	AstraZeneca-Oxford, Sinovac, J&J, Pfizer-BioNTech, Zifivax

Costa Rica	AstraZeneca-Oxford, Pfizer-BioNTech
Cuba	Abdala, Sinopharm, Soberana 2, Soberana Plus
Ecuador	AstraZeneca-Oxford, CanSino, Pfizer-BioNTech, Sinovac, Sputnik V
El Salvador	AstraZeneca-Oxford, Pfizer-BioNTech, Sinovac
Guatemala	AstraZeneca-Oxford, Moderna, Pfizer-BioNTech, Sputnik V
Honduras	Covishield, Moderna, Pfizer-BioNTech, Sputnik V
México	Abdala, AstraZeneca-Oxford, CanSino, Covaxin, J&J, Moderna, Pfizer-BioNTech, Sinopharm, Sinovac, Sputnik V
Nicaragua	Abdala, AstraZeneca-Oxford, Covishield, Pfizer-BioNTech, Sinopharm, Soberana 2, Sputnik Light, Sputnik V
Panamá	AstraZeneca-Oxford, Pfizer-BioNTech, Sinovac, Sputnik V
Paraguay	AstraZeneca-Oxford, CoronaVac, Covaxin, Medigen, Moderna, Pfizer-BioNTech, Sinopharm, Sputnik V
Perú	AstraZeneca-Oxford, J&J, Pfizer-BioNTech, Sinopharm
República Dominicana	AstraZeneca-Oxford, Pfizer-BioNTech, Sinopharm, Sinovac
Uruguay	AstraZeneca-Oxford, Pfizer-BioNTech, Sinovac
Venezuela	Abdala, EpiVacCorona, Sinopharm, Sinovac, Soberana 2, Sputnik Light, Sputnik V

Tomada de: (Harrison, Horwitz, & Zissis, 2022)

4.3. Porcentaje de vacunas administradas en Latinoamérica

En la figura 3 se puede observar el porcentaje de la población vacunada contra el Covid-19 en cada país de Latinoamérica pudiendo notarse que un gran porcentaje se encuentra completamente vacunada, Chile es el país que más vacunas ha puesto hasta la fecha con un total de 90,3% de la población inmunizada, siendo Guatemala el país que menor porcentaje de vacunación presenta con el 36,3%.

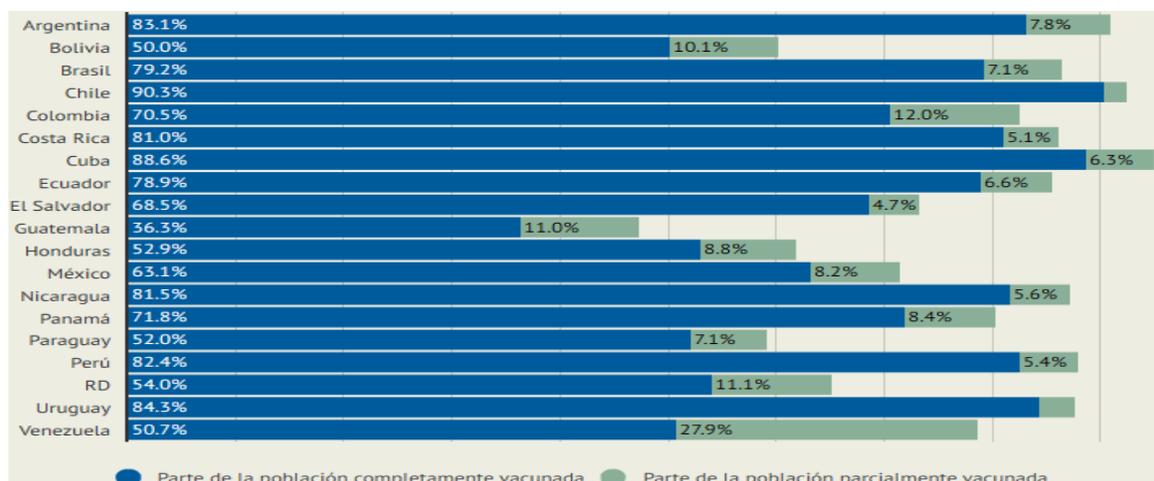


Figura 3. Porcentaje de la población vacunada

Tomada de: AS/COA (2022).

4.4. Dosis de las Vacunas más utilizadas en América Latina para SARS-COV-2

En la tabla 4 se presenta las dosis administradas a las personas vacunadas en América Latina.

Tabla 4. Dosis administradas en Latinoamérica

País	Dosis Única	Primera Dosis	Segunda Dosis	Primera Dosis Adicional	Segunda Dosis Adicional	Total de Dosis
Argentina	321.864	41.035.983	37.560.834	31.147.834	0	110.066.515
Bolivia	998.666	6.421.153	5.227.900	2.310.489	510.709	15.468.917
Brasil	5.027.052	180.143.141	162.768.059	104.958.908	35.583.460	488.462.660
Chile	574.728	17.501.493	17.113.468	15.686.364	11.638.215	62.514.268
Colombia	6.655.232	36.201.227	30.149.724	14.383.523	2.030.134	89.419.840
Ecuador	565.190	14.722.870	13.609.370	7.429.210	2.341.278	38.667.918
Paraguay	0	3.971.312	3.524.737	1.626.874	326.414	9.449.337
Perú	0	29.921.438	28.300.140	21.462.122	5.555.883	85.239.583
Uruguay	0	3.002.157	2.894.301	2.064.726	784.788	8.745.972
Venezuela	0	22.157.232	14.966.671	651.502	0	37.860.994

Tomada de: (PAHO, Vacunación contra la COVID-19 en la Región de las Américas, 2022)

Capítulo V

Ensayos Clínicos realizados para el Desarrollo de las diferentes Vacunas para SARS–COV-2.

Se identificaron 878 artículos desde el año 2020 al 2022 en donde se seleccionaron 51 artículos bajo parámetros de inclusión. Luego se evaluaron 45 artículos para elegibilidad del texto completo, en esta parte se rechazaron 29 artículos y se aprobaron 16 artículos para revisión bibliográfica.

5.1. Vacunas de vectores virales no replicantes

5.1.1. AstraZeneca/University of Oxford (AZD1222)

La investigación de (Falsey et al., 2021), se trató de un ensayo clínico de fase 3 en 2451 pacientes donde se pudo observar que la eficacia estimada general de la vacuna fue del 74,0 %. Así mismo la investigación de (Folegatti et al., 2020, p.) en 1077 participantes mostró que los anticuerpos neutralizantes y de unión a la proteína del pico del SARS-CoV-2 aumentaron después de la primera dosis y aumentaron aún más cuando se midieron 28 días después de la segunda dosis. Y las respuestas de IgG anti-spike aumentaron el día 28. Por otra parte, está el trabajo de (Ramamany et al., 2020) llevado a cabo en 560 participantes donde vio que los títulos de anticuerpos neutralizantes después de una dosis de refuerzo fueron similares en todos los grupos de edad concluyendo que la vacuna AZD1222 parece tolerarse mejor en adultos mayores que en adultos más jóvenes y tiene una inmunogenicidad similar en todos los grupos de edad después de una dosis de refuerzo. Se justifica una evaluación adicional de la eficacia de esta vacuna en todos los grupos de edad e individuos con comorbilidades.

Los resultados medidos de los diferentes ensayos clínicos para AZD1222 son distintos, unos miden los anticuerpos neutralizantes, otros la respuesta IgG antispikes.

5.1.2. CanSino Biological inc./Beijing Institute of Biotechnology (Ad5–nCoV)

Un ensayo clínico de fase 3 realizado por (Halperin et al., 2022) en 36717 participantes obtuvo como resultados que una dosis de Ad5-nCoV mostró una eficacia del 57,5 % contra la infección por COVID-19 sintomática, confirmada por PCR, a los 28 días o más después de la vacunación con una mediana de 45 días de seguimiento por lo tanto se considera seguro su uso. Otro trabajo realizado por (Zhu et al., 2020) mostraron que en 195 pacientes analizados los anticuerpos neutralizantes aumentaron significativamente el día 14 y alcanzaron su punto máximo 28 días después de la vacunación y se observaron respuestas rápidas de células T específicas a partir del día 14 después de la vacunación. Por último, la investigación de (Zhu, Guan, et al., 2020)

determinó que en una población de 603 participantes las dos dosis de la vacuna indujeron respuestas de anticuerpos neutralizantes significativas al SARS-CoV-2 vivo y la vacuna COVID-19 vectorizada con Ad5 a 5×10^{10} partículas virales es segura e indujo respuestas inmunitarias significativas en la mayoría de los receptores después de una sola inmunización.

Las respuestas para los ensayos clínicos de Ad5-nCoV fueron medidas en base a la sintomatología, y a la formación de los anticuerpos neutralizantes.

5.2. Vacunas Inactivadas

5.2.1. Instituto de Productos Biológicos de Wuhan/Instituto de Productos Biológicos de Beijing/Sinopharm (BBIBP-CorV)

Sinopharm desarrolló dos vacunas inactivadas en colaboración con el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan y el Instituto de Productos Biológicos de Beijing. Ambos candidatos a vacunas se encuentran actualmente en ensayos de fase 3. Se puede evidenciar que en el ensayo de (Al Kaabi et al., 2021), realizado en 40382 participantes se determinó que el tratamiento de adultos con cualquiera de las 2 vacunas inactivadas contra el SARS-CoV-2 redujo significativamente el riesgo de COVID-19 sintomático y los eventos adversos graves fueron raros, por otro lado, el trabajo de (Xia et al., 2020) mostró que en 316 sujetos de estudio no hubo respuesta inmunitaria en los primeros 14 días en todos los grupos de solo alumbré. En este informe provisional de los ensayos de fase 1 y fase 2 de una vacuna COVID-19 inactivada, los pacientes tuvieron una baja tasa de reacciones adversas y demostraron inmunogenicidad; el estudio está en curso. La eficacia y la evaluación de eventos adversos a largo plazo requerirán ensayos de fase 3.

Las respuestas para los ensayos clínicos de BBIBP-CorV fueron medidas en base a la sintomatología, y a la formación de los anticuerpos neutralizantes.

5.2.2. CoronaVac

El trabajo de (Fadlyana et al., 2021), mostró que en 1620 pacientes la eficacia en la prevención de casos confirmados sintomáticos de COVID-19 ocurrieron al menos 14 días después de la segunda dosis de la vacuna utilizando una tasa de incidencia fue del 65,30 %, y a partir del análisis intermedio de 3 meses, la vacuna mostró una eficacia del 65,30 % en la prevención de la enfermedad por COVID-19 con perfiles favorables de seguridad e inmunogenicidad. También en el trabajo de (Zeng et al., 2022), realizado en 600 personas esta vacuna mostró una buena inmunogenicidad con la dosis más baja y de evidenció la seguridad e inmunogenicidad

favorables de CoronaVac en ambos programas y ambas dosis, lo que respalda la realización del ensayo de fase 3 con un programa/dosificación óptimos para diferentes escenarios.

Las respuestas para los ensayos clínicos de CoronaVac fueron medidas en base a la sintomatología, y a la seroconversión de los participantes luego de la aplicación de la vacuna.

5.3. Vacunas de “ARN Mensajero” (ARNm).

5.3.1. BNT162b2

El trabajo publicado por (Polack et al., 2020) en 43548 personas mostró una eficacia similar del 90 al 100 % en los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal inicial y la presencia de condiciones coexistentes. Un régimen de dos dosis de BNT162b2 otorgó una protección del 95 % contra la COVID-19 en personas de 16 años o más. La seguridad durante una mediana de 2 meses fue similar a la de otras vacunas virales. Mientras que el estudio de (Khehra et al., 2021) llevado a cabo en 37706 participantes se informó una eficacia del 95 %, en conclusión, la vacuna BNT162b2 ha mostrado una eficacia del 100 % en ensayos clínicos.

Las respuestas para los ensayos clínicos de BNT162b2 fueron medidas en base a la prevención que produce y a la expresión de antígenos S del SARS-CoV-2, lo que confiere inmunidad.

5.3.2. mRNA-1273

La publicación de Baden et al., (Baden et al., 2021, p.) realizada en 30420 voluntarios que fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir la vacuna o el placebo (15 210 participantes en cada grupo). Más del 96 % de los participantes recibieron ambas inyecciones y el 2,2 % tenía evidencia (serológica, virológica o ambas) de infección por SARS-CoV-2 al inicio del estudio. La vacuna mRNA-1273 mostró una eficacia del 94,1% en la prevención de la enfermedad de Covid-19.

Las respuestas para los ensayos clínicos de mRNA-1273 fueron medidas en base a la prevención de la enfermedad que produjo.

Capítulo VI

Efectos positivos y negativos que producen las diferentes vacunas para SARS-CoV-2 en poblaciones de 18 a 65 años.

Se identificaron 345 artículos desde el año 2020 al 2022 en donde se seleccionaron 89 artículos bajo parámetros de inclusión. Luego se evaluaron 53 artículos para elegibilidad del texto completo, en esta parte se rechazaron 39 artículos y se aprobaron 14 artículos para revisión bibliográfica.

6.1. Efectos Negativos de las Vacunas contra SARS-CoV-2

6.1.1. AZD1222 (Aztizeneca)

En cuanto a esta vacuna la revista The Lancet publicó un estudio de Knoll y Wondi donde se ve que los eventos adversos locales y sistémicos se observaron en menor grado en el grupo de paracetamol en comparación con el grupo sin profilaxis, este hallazgo también se repitió en los grupos de placebo (Knoll & Wondi, 2021).

Otros eventos observados con menos frecuencia en el grupo que recibió paracetamol incluyen mialgia, escalofríos y fiebre, aunque se informó que estos eventos fueron de leves a moderados y su gravedad fue máxima un día después de la vacunación (Knoll & Wondi, 2021).

Es importante señalar que se observó neutropenia en el 46 % (25 de 54) de los participantes del grupo AZD1222 (Knoll & Wondi, 2021).

6.1.2. Ad5-nCoV (CanSino)

Las reacciones notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección además de fiebre, dolores musculares, dolores de cabeza y fatiga, en el ensayo de Zhu et al, (J. Zhu, Ji, et al., 2020) se conoció que diez personas experimentaron estos síntomas en el grupo de dosis alta y representando el 17%. Además, algunos pacientes informaron hiperglucemia, niveles elevados de bilirrubina total y 5 alanina aminotransferasa, pero estos no se consideraron clínicamente significativos.

6.1.3. BBIBP-CorV (SinoPharm)

En el ensayo presentado por (Xia et al., 2020), las reacciones adversas notificadas con frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección y fiebre, que fueron leves y se resolvieron espontáneamente.

6.1.4. CoronaVac (Sinovac)

Investigaciones como la de Zhang et al., (Zhang et al., 2020) muestran que los eventos adversos locales, como dolor e inflamación, fueron de leves a moderados, siendo el dolor el evento informado más común en ambos esquemas, 71 participantes de 300 (20,3 %) en el esquema de 0 y 14 días y 31 de 300 (10,3 %) participantes en el esquema de 0 y 28 días se quejaron de dolor en el lugar de la inyección después de la vacunación, estos eventos adversos se resolvieron en 3 días. No se informaron eventos adversos graves.

6.1.5. BNT162b2 (Pfizer)

La investigación de Mulligan et al., (Mulligan et al., 2020) muestra que las reacciones adversas solicitadas más comunes incluyeron dolor en el lugar de la inyección (84,1 %), fatiga (62,9 %), dolor de cabeza (55,1 %), dolor muscular (38,3 %), escalofríos (31,9 %), dolor en las articulaciones (23,6 %), fiebre (14,2 %), hinchazón en el lugar de la inyección (10,5 %), enrojecimiento en el lugar de la inyección (9,5 %), náuseas (1,1%) y malestar general (0,5%). La duración media del dolor en el lugar de la inyección después de la dosis 2 fue de 2,5 días (rango de 1 a 36 días), para enrojecimiento de 2,6 días (rango de 1 a 34 días) y para hinchazón 2,3 días (rango 1 a 34 días).

No obstante, trabajos como los Waheed et al., (Waheed et al., 2021) mostraron que, aunque en un porcentaje mínimo se registraron complicaciones en la aplicación de las vacunas estos autores mencionan que, en los ensayos clínicos de la vacuna, se informaron múltiples efectos secundarios que van desde síntomas leves que incluyen, entre otros, dolor en el lugar de la inyección, mialgia, fatiga y fiebre. No obstante, se ha registrado solo un caso de complicaciones neurológicas asociada a esta vacuna.

6.2. Efectos Positivos de las Vacunas contra SARS-CoV-2

Según la OMS la protección que brindó las vacunas contra el COVID-19 evitó complicaciones severas incluyendo la muerte, por ello se recomiendan que todas las personas de 6 meses de edad o más se mantengan al día con sus vacunas, lo que incluye que todas las personas de 5 años de edad o más reciban dosis de refuerzo si son elegibles, para estar más protegidas contra el COVID-19. (OMS,2022)

Para la CDC en los adultos, el COVID-19 puede provocar que se enfermen gravemente e incluso necesiten recibir tratamiento en un hospital. (CDC, 2022)

Las vacunas contra el COVID-19 disponibles son efectivas para evitar que las personas se enfermen gravemente, deban ser hospitalizadas o incluso mueran, especialmente las personas que cuentan con dosis de refuerzo.

Como sucede con las vacunas para otras enfermedades, las personas están mejor protegidas cuando se mantienen al día con la cantidad recomendada de dosis y refuerzos.

Las vacunas contra el COVID-19 pueden ofrecer mayor protección a las personas que tuvieron COVID-19, lo que incluye protegerlas de la hospitalización en caso de infectarse nuevamente.

Las vacunas contra el COVID-19 son seguras, mucho más seguras que contraer el COVID-19.

6.3. Efectos Adversos de las Vacunas contra SARS-CoV-2

Las reacciones adversas observadas son las siguientes:

- Las reacciones locales y sistémicas fueron generalmente leves o moderadas en ambos grupos, tanto placebo como control (Falsey et al., 2021)
- Una persona murió durante el estudio con complicaciones asociadas a su estado inmune, los demás participantes presentaron malestar general y fiebre (Madhi et al., 2021)
- Dolor en el lugar de la inyección, sensación de fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza (Ramasamy et al., 2020)
- Reacciones adversas sistemáticas notificadas con más frecuencia en general fueron fiebre (46 %), fatiga (44 %), dolor de cabeza (39 %) y dolor muscular (Zhu et al., 2020)

Capítulo VII

7.1. Conclusiones

- Las vacunas que se utilizan con más frecuencia en orden porcentual en América Latina son: AztraSeneca, Sinovac, Pfizer, Cansino, contabilizadas por el mayor número de dosis inoculadas.
- La propagación rápida de SARS-CoV-2 apresuró el estudio y generación de vacunas sin terminar las fases que se proponen dentro de los ensayos y estudios que normalmente se realizan para el desarrollo de otras vacunas, lo que quiere decir que la vacuna de SARS-CoV-2 no ha concluido con su fase segura de aplicación.
- Las respuestas de los ensayos fueron medidas desde varias perspectivas; unos por la sintomatología presentada en los pacientes, otros por la prevención que produjo en la transmisión de la enfermedad, otros por la medición de los anticuerpos neutralizantes producidos en los pacientes y otros por la formación de Inmunoglobulinas generadas.
- Los ensayos de las vacunas fueron satisfactorios por lo que se pudo dar paso al desarrollo de las diferentes vacunas, que en sí no erradicaron el Covid 19, pero si lograron disminuir la sintomatología y la mortalidad asociada a esta patología.
- Como efectos positivos de las vacunas según los indicadores nacionales de salud, han evitado que las personas se enfermen gravemente, deban ser hospitalizadas o incluso mueran y brindan mejor inmunogenicidad que cuando las personas adquieren la enfermedad.
- En los efectos negativos de las vacunas de acuerdo a los ensayos clínicos revisados, no existieron reacciones adversas de gravedad, se focalizó el dolor en el lugar del pinchazo y la fiebre, reacciones sistémicas no graves como dolor de cabeza, escalofríos, fatiga.

7.2. Discusión

En este apartado se planteará algunos aspectos referentes al tema de estudio que lleva por título: “vacunas frecuentes utilizadas en América Latina para SARS-CoV-2 causante de COVID-19, efectos que producen en grupos poblacionales de 18 a 65 años”, partiendo de una revisión bibliográfica de la literatura científica relacionada con el tópico de análisis y orientada hacia el cumplimiento de los objetivos trazados.

Uno de los objetivos de esta investigación consistió en establecer la frecuencia de las vacunas administradas en América Latina para SARS-CoV-2, teniendo como resultado, en base a la bibliografía consultada, que América Latina presenta dificultades para la adquisición y distribución de las vacunas, aunque la Organización Panamericana de la Salud (OPS), mediante el trabajo conjunto con el Mecanismo COVAX, ha entregado más de 21 millones de dosis a varios países de la región.

La OMS en América Latina aprobó varias vacunas para combatir el SARS-CoV-2: AstraZeneca-Oxford, CanSino, Covaxin, Covishield, Covovax, J&J, Moderna, Pfizer-BioNTech, Novavax, Sinopharm, Sinovac. Un gran porcentaje de la población en la región se encuentra completamente vacunada, Chile es el país que más vacunas ha puesto hasta la fecha con un total de 90,3% de la población inmunizada, y Guatemala el país que menor porcentaje de vacunación presenta con el 36,3%.

En cuanto al segundo objetivo de la investigación que consistió en revisar los efectos que producen las diferentes vacunas para SARS-CoV-2 en poblaciones de 18 a 65 años, se hizo una revisión de la literatura donde algunos autores coinciden en que las reacciones producidas al administrar la vacuna no fueron de gravedad. En el estudio realizado por Falsey et al (2021) planteó que el estudio fue aleatorio en pacientes de un grupo control y un grupo placebo, en donde el autor concluye que las reacciones locales y sistémicas solicitadas fueron generalmente leves o moderadas en ambos grupos. En la revisión del estudio realizado por Fogelatti et al (2020) concluye que no existieron reacciones adversas de gravedad, el dolor en el lugar del pinchazo y la fiebre fueron los síntomas más significativos. En la investigación descrita por Ramasamy et al (2020) describe que las reacciones presentadas en los pacientes a los que se les administró la vacuna fueron dolor en el lugar de la inyección, sensación de fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza.

Es importante enfatizar que el contenido tratado en esta recopilación bibliográfica es actual, y la mayoría de los temas relacionados con la pandemia por COVID-19 se encuentran en fase de investigación, por esta razón la recopilación de la información fue difícil.

También es importante recalcar que la información contenida en este trabajo investigativo se puede continuar profundizando, ya que el tema investigativo acerca de la pandemia por COVID-19 no ha concluido y se sigue abordando nuevas variables de este virus.

7.3. Recomendaciones:

- La enfermedad de COVID-19 producida por SARS-CoV-2 no ha terminado, los estudios siguen en curso, esta información debe ser actualizada posteriormente con nuevos indicadores y nuevas estrategias de afrontamiento.
- Las actualizaciones de las vacunas y dosis de refuerzos deben ser revisadas en torno a las nuevas variantes.

Referencias

- Aguilar Ramírez, P., Enriquez Valencia, Y., Quiroz Carrillo, C., Valencia Ayala, E., de León Delgado, J., Pareja Cruz, A., Aguilar Ramírez, P., Enriquez Valencia, Y., Quiroz Carrillo, C., Valencia Ayala, E., de León Delgado, J., & Pareja Cruz, A. (2020). Pruebas diagnósticas para la COVID-19: La importancia del antes y el después. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(2). <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>
- Al Kaabi, N., Zhang, Y., Xia, S., Yang, Y., Al Qahtani, M. M., Abdulrazzaq, N., Al Nusair, M., Hassany, M., Jawad, J. S., Abdalla, J., Hussein, S. E., Al Mazrouei, S. K., Al Karam, M., Li, X., Yang, X., Wang, W., Lai, B., Chen, W., Huang, S., ... Yang, X. (2021). Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326(1), 35-45. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.8565>
- Albert, E., Torres, I., Bueno, F., Huntley, D., Molla, E., Fernández-Fuentes, M. Á., Martínez, M., Poujois, S., Forqué, L., Valdivia, A., de la Asunción, C. S., Ferrer, J., Colomina, J., & Navarro, D. (2020). Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for the diagnosis of COVID-19 in primary healthcare centers [Preprint]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.10.16.20213850>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- Carracedo, S., Palmero, A., Neil, M., Hasan-Granier, A., Saenz, C., & Reveiz, L. (2021). El panorama de los ensayos clínicos sobre COVID-19 en América Latina y el Caribe: Evaluación y desafíos. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 45, e33. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2021.33>
- Carracedo, S., Palmero, A., Neil, M., Hasan-Granier, A., Saenz, C., & Reveiz, L. (2021). El panorama de los ensayos clínicos sobre COVID-19 en América Latina y el Caribe: Evaluación y desafíos*. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 45, e33. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.33>
- Cronología: Rastreado el camino hacia la vacunación en América Latina. (s. f.). AS/COA. Recuperado 20 de julio de 2022, de <https://www.as-coa.org/articles/cronologia-rastreado-el-camino-hacia-la-vacunacion-en-america-latina>

Cruz Roja realizará pruebas de control pre y post vacunación para la CoVID19. (s. f.). Recuperado 20 de julio de 2022, de <https://www.edicionmedica.ec/secciones/gestion/cruz-roja-realizara-pruebas-de-control-pre-y-post-vacunacion-para-la-covid19-97016>

Díaz-Quiñónez, J. A. (2021). Vacunas contra la COVID-19 y aparición de variantes del SARS-CoV-2. México, México. Obtenido de http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/5404/TE_94_COVID%20Variante%20Delta.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Espinoza, J., López, E., Dabanch, J., & Cruz, R. (2021). Variante Ómicron SARS-CoV-2: Una nueva variante de preocupación. Chile. doi:10.22370/bolmicol.2021.36.2.3077

Evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19. Orientación provisional. 17 de marzo del 2021—OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. (s. f.). Recuperado 20 de julio de 2022, de <https://www.paho.org/es/documentos/evaluacion-efectividad-vacunas-contra-covid-19-orientacion-provisional-17-marzo-2021>

Fadlyana, E., Rusmil, K., Tarigan, R., Rahmadi, A. R., Prodjosoewojo, S., Sofiatin, Y., Khrisna, C. V., Sari, R. M., Setyaningsih, L., Surachman, F., Bachtiar, N. S., Sukandar, H., Megantara, I., Murad, C., Pangesti, K. N. A., Setiawaty, V., Sudigdoadi, S., Hu, Y., Gao, Q., & Kartasasmita, C. B. (2021). A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18–59 years: An interim analysis in Indonesia. *Vaccine*, 39(44), 6520-6528. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.052>

Falsey, A. R., Sobieszczyk, M. E., Hirsch, I., Sproule, S., Robb, M. L., Corey, L., Neuzil, K. M., Hahn, W., Hunt, J., Mulligan, M. J., McEvoy, C., DeJesus, E., Hassman, M., Little, S. J., Pahud, B. A., Durbin, A., Pickrell, P., Daar, E. S., Bush, L., ... Gonzalez-Lopez, A. (2021). Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 2348-2360.

Flaxman, A., Marchevsky, N. G., Jenkin, D., Aboagye, J., Aley, P. K., Angus, B., Belij-Rammerstorfer, S., Bibi, S., Bittaye, M., Cappuccini, F., Cicconi, P., Clutterbuck, E. A., Davies, S., Dejnirattisai, W., Dold, C., Ewer, K. J., Folegatti, P. M., Fowler, J., Hill, A. V. S., ... Yao, A. (2021). Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: A substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *The Lancet*, 398(10304), 981-990. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01699-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01699-8)

- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E. A., Dold, C., Faust, S. N., Finn, A., Flaxman, A. L., Hallis, B., Heath, P., Jenkin, D., Lazarus, R., Makinson, R., ... Pollard, A. J. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 396(10249), 467-478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M., Li, Y., Zhu, L., Wang, N., Lv, Z., Gao, H., Ge, X., Kan, B., Hu, Y., Liu, J., Cai, F., Jiang, D., Yin, Y., Qin, C., ... Qin, C. (2020). Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6499), 77-81. <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>
- Gómez, J., Mata, A., & Fernández, L. (2021). Inmunización para la COVID-19. Diferencias en la tecnología de producción, eficacia y seguridad. Madrid, España. Obtenido de <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1134207221001249?token=8717C99FB900B038AFA5D977F5503E6E0391371FA2BA8054F6A8C92CB315AF3B3E4879B949F2EC11F4AF8A5B1A905CE0&originRegion=us-east-1&originCreation=20220112014143>
- Granda, S. (2021). Seroprevalencia de anticuerpos IGG contra SARS-COV-2 en personal vacunado del hospital de especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo julio – diciembre 2021. Quito, Ecuador. Obtenido de <https://repositorio.uisek.edu.ec/bitstream/123456789/4485/1/Granda%20Hidalgo%20Samanta%20Carolina.pdf>
- GUACH, R. A., TEJEDA, J. J., & ABREU, M. R. (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 2020, vol. 19, no 2, p. 1-15. La Habana. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=97798>
- Gutierrez, B., & Aruquipa, C. (2020). COVID-19: aspectos virológicos y patogenesis. *Rev Cient Cienc Med* 2020; 23(1): 77-86. Cochabamba. Obtenido de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332020000100011&script=sci_arttext
- Halperin, S. A., Ye, L., MacKinnon-Cameron, D., Smith, B., Cahn, P. E., Ruiz-Palacios, G. M., Ikram, A., Lanas, F., Lourdes Guerrero, M., Muñoz Navarro, S. R., Sued, O., Lioznov, D. A., Dzutseva, V., Parveen, G., Zhu, F., Leppan, L., Langley, J. M., Barreto, L., Gou, J., ... CanSino COVID-19 Global Efficacy Study Group. (2022). Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5

vector) in adults 18 years and older: An international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England), 399(10321), 237-248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02753-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02753-7)

Homepage | Duke Global Health Institute. (s. f.). Recuperado 20 de julio de 2022, de <https://globalhealth.duke.edu/>

Ibáñez Guelfenbein, C., Torres Torretti, J. P., Santolaya de Pablo, M. E., Ibáñez Guelfenbein, C., Torres Torretti, J. P., & Santolaya de Pablo, M. E. (2021). Vacunas SARS CoV-2, estudios en fase III. *Revista chilena de infectología*, 38(1), 88-98. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000100088>

Khehra, N., Padda, I., Jaferi, U., Atwal, H., Narain, S., & Parmar, M. S. (2021). Tozinameran (BNT162b2) Vaccine: The Journey from Preclinical Research to Clinical Trials and Authorization. *AAPS PharmSciTech*, 22(5), 172. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02058-y>

Knoll, M. D., & Wonodi, C. (2021). Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet*, 397(10269), 72-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4)

La OMS publica la nueva Lista de pruebas diagnósticas esenciales e insta a los países a priorizar las inversiones en pruebas diagnósticas. (s. f.). Recuperado 28 de abril de 2022, de <https://www.who.int/es/news/item/29-01-2021-who-publishes-new-essential-diagnostics-list-and-urges-countries-to-prioritize-investments-in-testing>

Langa, L. S., Sallent, L. V., & Díez, S. R. (2021). Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *Fmc*, 28(3), 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.01.005>

Lema, L. (2021). Coronavirus: una revisión bibliográfica de su ciclo viral y expresión. La Coruña, España. Obtenido de https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/29274/LemaMira_Lucia_TFG_2021.pdf?sequence=2&isAllowed=y

Llumiquinga Simbaña, T. K. (2022). Eficacia de pruebas cualitativas para la detección de Covid-19 año 2021. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/26541>

Madhi, S. A., Koen, A. L., Izu, A., Fairlie, L., Cutland, C. L., Baillie, V., Padayachee, S. D., Dheda, K., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Briner, C., Aley, P. K., Bhikha, S., Hermanus, T., Horne, E., Jose, A., Kgagudi, P., Lambe, T., Masenya, M., ... Wits VIDA COVID team. (2021). Safety and

immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in people living with and without HIV in South Africa: An interim analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1B/2A trial. *The Lancet. HIV*, 8(9), e568-e580. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00157-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00157-0)

Mulligan, M. J., Lyke, K. E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Neuzil, K., Raabe, V., Bailey, R., Swanson, K. A., Li, P., Koury, K., Kalina, W., Cooper, D., Fontes-Garfias, C., Shi, P.-Y., Türeci, Ö., Tompkins, K. R., Walsh, E. E., ... Jansen, K. U. (2020). Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, 586(7830), 589-593. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>

Oxford, U. of. (2020). A phase III study to investigate a vaccine against COVID-19. <https://www.isrctn.com/ISRCTN89951424>

Perelli, L., García Martí, S., Alfie, V., Klappenbach, R., Pichon-Riviere, A., Bardach, A., . . . Augustovski, F. (2020). Vacunas contra la COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 814. Buenos Aires. Obtenido de <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140939/iecs-irr-814-va-1-3.pdf#:~:text=La%20pandemia%20de%20COVID%2D19,esta%20forma%20mitigar%20el%20da%C3%B1o>.

Picazo, J. (2021). Vacuna frente al COVID-19. Madrid, España. Obtenido de <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/01/vacunas-covid-2.7.pdf>

Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

Ramasamy, M. N., Minassian, A. M., Ewer, K. J., Flaxman, A. L., Folegatti, P. M., Owens, D. R., Voysey, M., Aley, P. K., Angus, B., Babbage, G., Belij-Rammerstorfer, S., Berry, L., Bibi, S., Bittaye, M., Cathie, K., Chappell, H., Charlton, S., Cicconi, P., Clutterbuck, E. A., ... Zizi, D. (2020). 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. *The Lancet*, 396(10267), 1979-1993. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1)

- Rincón, B., Velazquez, M., & Peña, B. (2021). Variante Ómicron: ¿qué sabemos? Más preguntas que respuestas. Bucaramanga, Colombia. Obtenido de <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/12896/595>
- Soldevilla, L., Vallerio, L., & Roure, S. (2021). Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. Obtenido de <https://pdf.sciencedirectassets.com/277703/1-s2.0-S1134207221X00060/1-s2.0-S1134207221000220/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEGoacXVzLWVhc3QtMSJIMEYCIQDCFbdp2hgw7A6zWEfZakwDnvRdeWdQbUPVhYsvmlH32wlhAluQhGouEz2MTCezUNN9gBjeM5qe9QnommUoQS8MXWhn>
- Soldevilla, P., Cardona, P., Caylà, J., Hernández, A., Palma, D., & Rius, C. (2021). Revisión sobre las vacunas frente a SARS-CoV-2. Actualización a 31 de enero de 2021. Barcelona. Obtenido de http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a768/Revision_Dr-Soldevilla.pdf
- University, S. (2022). Variants genome viewer. Obtenido de <https://covdb.stanford.edu/page/mutation-viewer/#omicron>
- Vogel, A. B., Kanevsky, I., Che, Y., Swanson, K. A., Muik, A., Vormehr, M., Kranz, L. M., Walzer, K. C., Hein, S., Güler, A., Loschko, J., Maddur, M. S., Ota-Setlik, A., Tompkins, K., Cole, J., Lui, B. G., Ziegenhals, T., Plaschke, A., Eisel, D., ... Sahin, U. (2021). BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature*, 592(7853), 283-289. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03275-y>
- Waheed, S., Bayas, A., Hindi, F., Rizvi, Z., & Espinosa, P. S. (2021). Neurological Complications of COVID-19: Guillain-Barre Syndrome Following Pfizer COVID-19 Vaccine. *Cureus*, 13(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.13426>
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., Xu, W., Zhao, Y., Li, N., Zhang, J., Liang, H., Bao, L., Xu, Y., Ding, L., Zhou, W., Gao, H., Liu, J., Niu, P., Zhao, L., ... Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713-721.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
- Xia, S., Duan, K., Zhang, Y., Zhao, D., Zhang, H., Xie, Z., Li, X., Peng, C., Zhang, Y., Zhang, W., Yang, Y., Chen, W., Gao, X., You, W., Wang, X., Wang, Z., Shi, Z., Wang, Y., Yang, X., ... Yang, X. (2020). Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*, 324(10), 951-960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>

- Xia, S., Duan, K., Zhang, Y., Zhao, D., Zhang, H., Xie, Z., Li, X., Peng, C., Zhang, Y., Zhang, W., Yang, Y., Chen, W., Gao, X., You, W., Wang, X., Wang, Z., Shi, Z., Wang, Y., Yang, X., ... Yang, X. (2020). Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*, 324(10), 951-960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
- Zeng, G., Wu, Q., Pan, H., Li, M., Yang, J., Wang, L., Wu, Z., Jiang, D., Deng, X., Chu, K., Zheng, W., Wang, L., Lu, W., Han, B., Zhao, Y., Zhu, F., Yu, H., & Yin, W. (2022). Immunogenicity and safety of a third dose of CoronaVac, and immune persistence of a two-dose schedule, in healthy adults: Interim results from two single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 clinical trials. *The Lancet. Infectious Diseases*, 22(4), 483-495. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00681-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00681-2)
- Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Kan, B., Hu, Y., Mao, H., Xin, Q., Chu, K., Han, W., Chen, Z., Tang, R., Yin, W., Chen, X., Gong, X., Qin, C., Hu, Y., Liu, X., Cui, G., ... Zhu, F. (2020). Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial (p. 2020.07.31.20161216). medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216>
- Zhu, F.-C., Guan, X.-H., Li, Y.-H., Huang, J.-Y., Jiang, T., Hou, L.-H., Li, J.-X., Yang, B.-F., Wang, L., Wang, W.-J., Wu, S.-P., Wang, Z., Wu, X.-H., Xu, J.-J., Zhang, Z., Jia, S.-Y., Wang, B.-S., Hu, Y., Liu, J.-J., ... Chen, W. (2020). Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*, 396(10249), 479-488. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
- Zhu, F.-C., Guan, X.-H., Li, Y.-H., Huang, J.-Y., Jiang, T., Hou, L.-H., Li, J.-X., Yang, B.-F., Wang, L., Wang, W.-J., Wu, S.-P., Wang, Z., Wu, X.-H., Xu, J.-J., Zhang, Z., Jia, S.-Y., Wang, B.-S., Hu, Y., Liu, J.-J., ... Chen, W. (2020). Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*, 396(10249), 479-488. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
- Zhu, F.-C., Li, Y.-H., Guan, X.-H., Hou, L.-H., Wang, W.-J., Li, J.-X., Wu, S.-P., Wang, B.-S., Wang, Z., Wang, L., Jia, S.-Y., Jiang, H.-D., Wang, L., Jiang, T., Hu, Y., Gou, J.-B., Xu, S.-B., Xu, J.-J., Wang, X.-W., ... Chen, W. (2020). 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* (London, England), 395(10240), 1845-1854. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

Zhu, F.-C., Li, Y.-H., Guan, X.-H., Hou, L.-H., Wang, W.-J., Li, J.-X., Wu, S.-P., Wang, B.-S., Wang, Z., Wang, L., Jia, S.-Y., Jiang, H.-D., Wang, L., Jiang, T., Hu, Y., Gou, J.-B., Xu, S.-B., Xu, J.-J., Wang, X.-W., ... Chen, W. (2020). 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* (London, England), 395(10240), 1845-1854. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

Zhu, J., Ji, P., Pang, J., Zhong, Z., Li, H., He, C., Zhang, J., & Zhao, C. (2020). Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1902-1914. <https://doi.org/10.1002/jmv.25884>

Anexos

Ensayos Clínicos

Anexo A. Ensayos Clínicos AstraZeneca/University of Oxford (AZD1222)

	Tipo de ensayo	Autor	Número de participantes	Resultados	Conclusiones
AZD1222	Ensayo clínico de fase 3	Ann R Falsey et al	2451	La eficacia estimada 74,0 %	Los anticuerpos neutralizantes y de unión a la proteína del pico del SARS-CoV-2 aumentaron después de la primera dosis y aún más cuando se midieron 28 días después de la segunda dosis.
	Ensayo controlado de fase 3	Folegatti et al	1077	Las respuestas de IgG aumentaron el día 28 y se reforzaron después de una segunda dosis.	AZD1222 mostró un perfil de seguridad aceptable y un refuerzo homólogo aumentó las respuestas de anticuerpos.
	Ensayo fase II/III	Ramasamy et al	560	A los 14 días de la dosis de refuerzo, el 99 % de los participantes tenían respuesta de anticuerpos neutralizantes.	AZD1222 parece tolerarse mejor en adultos mayores que en adultos más jóvenes y tiene una inmunogenicidad similar en todos los grupos de edad después de una dosis de refuerzo. Se justifica una evaluación adicional de la eficacia de esta vacuna en todos los grupos de edad e individuos con comorbilidades.

Anexo B. Ensayos Clínicos CanSino Biological inc./Beijing Institute of Biotechnology (Ad5–nCoV)

	Tipo de ensayo	Autor	Número de participantes	Resultados	Conclusiones
Ad5–nCoV	Ensayo clínico de fase 3	Scott A Halperin et al	21250	Una dosis mostró una eficacia del 57,5 % a los 28 días de la vacunación.	Se considera seguro su uso.
	Ensayo de fase 3.	Zhu FC et al	195	Los anticuerpos neutralizantes aumentaron el día 14 y alcanzaron su punto máximo a los 28 días	La vacuna es tolerable e inmunogénica a los 28 días posteriores a la vacunación. Las respuestas humorales contra el SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo el día 28 después de la vacunación en adultos sanos, y se observaron respuestas rápidas de células T específicas a partir del día 14 después de la vacunación.
	Ensayo de fase 2, con placebo.	Zhu FC, Guan et al	603	Ambas dosis de la vacuna indujeron respuestas de anticuerpos neutralizantes.	La vacuna es segura e indujo respuestas inmunitarias significativas en la mayoría de los receptores después de una sola inmunización.

Anexo C. Ensayos Clínicos Instituto de Productos Biológicos de Wuhan/Instituto de Productos Biológicos de Beijing/Sinopharm (BBIBP-CorV)

	Tipo de ensayo	Autor	Número de participantes	Resultados	Conclusiones
BBIBP-CorV	Análisis de un ensayo de fase 3 en adultos de 18 años.	Nawal Al Kaabi	40382	En el seguimiento de 77 días, se identificó COVID-19 sintomático en 26 participantes en el grupo, dando como resultado en una eficacia de la vacuna.	El tratamiento de adultos con la vacuna redujo el riesgo de COVID-19 sintomático y los eventos adversos graves fueron raros
	Análisis intermedio de 2 ensayos clínicos aleatorizados.	Xia S, et al	320	Los pacientes que presentaron anticuerpos neutralizantes en los grupos de dosis baja, media y alta en el día 14 después de 3 inyecciones fueron 316, después de 2 inyecciones e los días 14 y 21 no hubo respuestas de anticuerpos detectables en todos los grupos.	En este informe de los ensayos de fase 1 y fase 2 de la vacuna, los pacientes tuvieron una baja tasa de reacciones adversas y demostraron inmunogenicidad.

Anexo D. Ensayos Clínicos Coronavac

	Tipo de ensayo	Autor	Número de participantes	Resultados	Conclusiones
CoronaVac	Ensayo de fase 3 con placebo	Eddy Fadlyana et al	1620	La eficacia en la prevención de casos confirmados fue del 65,30 %.	La vacuna mostró una eficacia del 65,30 % en la prevención de la enfermedad por COVID-19 con perfiles favorables de seguridad e inmunogenicidad.
	Ensayo clínico de fase 2 con placebo	Zhang Y et al	600	CoronaVac mostró una buena inmunogenicidad con eficacia del 92,4% en el programa de 0 a 14 días y del 97,4% de 0 a 28 días.	Se demostró la seguridad e inmunogenicidad favorables de CoronaVac, lo que respalda la realización del ensayo de fase 3 con un programa/dosificación óptimos para diferentes escenarios.

Anexo E. Ensayos Clínicos BNT162b2

	Tipo de ensayo	Autor	Número de participantes	Resultados	Conclusiones
BNT162b2	Ensayo de fase 3 con placebo	Polack et al	43548	Hubo 8 casos de Covid-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis entre los participantes y 162 casos entre los que recibieron el placebo; BNT162b2 tuvo una eficacia del 95 % en la prevención de la COVID-19.	Un régimen de dos dosis de BNT162b2 otorgó una protección del 95 % contra la COVID-19 en personas adultas.
	Ensayo fase 3 con placebo	Khehra et al	37706	Efectividad del 95% entre participantes adultos; Eficacia del 52% 12 días después de la administración de la primera dosis de BNT162b2.	La vacuna BNT162b2 ha mostrado una eficacia del 100 % en ensayos clínicos.

Anexo F. Ensayos Clínicos mRNA-1273

	Tipo de ensayo	Autor	Número de participantes	Resultados	Conclusiones
mRNA-1273	Ensayo con placebo fase III.	Baden et al	30420	Eficacia del 94,1%, incluida la evaluación luego de la segunda dosis. Se produjo Covid-19 grave en 30 participantes, con una muerte; los 30 estaban en el grupo de placebo.	La vacuna mRNA-1273 mostró una eficacia del 94,1% en la prevención de la enfermedad por Covid-19. Aparte de las reacciones sistémicas y locales transitorias, no se identificaron problemas de seguridad.

REACCIONES ADVERSAS

Anexo G. Efectos adversos de las vacunas contra SARS-CoV-2

Vacuna	Autor	Número de participantes	Reacciones adversas
AZD1222	Ann R Falsey et al	2451	Las reacciones locales y sistémicas solicitadas fueron generalmente leves o moderadas en ambos grupos.
	Folegatti et al	1077	No existieron reacciones adversas de gravedad, el dolor en el lugar del pinchazo y la fiebre fueron las más importantes.
	Madhi SA	70	Una persona murió durante el estudio con complicaciones asociadas a su estado inmune, en los demás participantes el malestar general y fiebre fueron las principales reacciones.
	Ramasamy et al	560	Las reacciones locales y sistémicas fueron más comunes en los participantes que recibieron ChAdOx1 nCoV-19 que en los que recibieron la vacuna de control, y de naturaleza similar a las notificadas anteriormente (dolor en el lugar de la inyección, sensación de fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza), pero fueron menos comunes en adultos mayores (edad ≥56 años) que adultos más jóvenes.
Ad5-nCoV	Scott A Halperin et al	21 250	En el análisis de seguridad no hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos graves entre los receptores de la vacuna y el grupo placebo; el dolor de cabeza fue el síntoma más común referido.
	Zhu FC et al	195	No se observaron diferencias significativas en el número total de reacciones adversas entre los grupos de tratamiento. La reacción adversa más frecuente en el lugar de la inyección fue el dolor, que se notificó en 58 (54 %) vacunados. Se informó dolor en 17 (47 %) participantes en el grupo de dosis baja, 20 (56 %) participantes en el grupo de dosis media y 21 (58 %) participantes en el grupo de dosis alta.
	Zhu FC, Guan et al	603	No se observaron reacciones graves, las reacciones adversas sistemáticas notificadas con más frecuencia en general fueron fiebre (46 %), fatiga (44 %), dolor de cabeza (39 %) y dolor muscular.

BBIBP-CorV	Nawal Al Kaabi	40 382	Se produjeron reacciones adversas 7 días después de cada inyección en el 41,7 % al 46,5 % de los participantes en los 3 grupos; los eventos adversos graves fueron raros y similares en los 3 grupos. Estos efectos incluían fatiga extrema y dolor de cabeza.
	Xia S, et al	320	La reacción adversa más frecuente a los 7 días fue dolor en el lugar de la inyección, seguida de fiebre, que fue leve y autolimitada; no se observaron reacciones adversas graves.
CoronaVac	Eddy Fadlyana et al.	1620	La mayoría de las reacciones adversas se encontraban en la categoría solicitada y fueron de gravedad leve. El dolor en el lugar de la inyección fue el síntoma informado con mayor frecuencia.
	Zhang Y et al	600	La mayoría de las reacciones adversas cayeron en la categoría solicitada y fueron de gravedad leve, el dolor en el lugar de la inyección fue el síntoma informado con mayor frecuencia. No se informaron reacciones adversas de Grado 3 o SAEs relacionados con la vacuna.
BNT162b2	Polack at al	43 548	El perfil de seguridad de BNT162b2 se caracterizó por dolor leve a moderado a corto plazo en el lugar de la inyección, fatiga y dolor de cabeza. La incidencia de eventos adversos graves fue baja y similar en los grupos de vacuna y placebo.
	Khehra et al.	37706	No se registraron efectos adversos grado 3, la fatiga y dolor de cabeza fueron los más frecuentes.
mRNA-1273	Baden et al	30 420	La reactogenicidad transitoria moderada después de la vacunación ocurrió con más frecuencia en el grupo de mRNA-1273. Los eventos adversos graves fueron raros y la incidencia fue similar en los dos grupos.