

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.37.1.616.241>

# Panorama mundial de las diferentes plataformas de vacunas contra el COVID-19: revisión y reflexión de la literatura actual

*Worldwide Overview of the Different COVID-19 Vaccine Platforms: A Review and Reflection on the Current Evidence*

HANS LIEBISCH-REY<sup>1</sup>, JULIETA FRANCO BUSTOS<sup>2</sup>, RAFAEL SALAZAR-REGGETI<sup>3</sup>, JULIO ALEJANDRO VILLALOBOS PÉREZ<sup>4</sup>, ESTEFAN RAMOS ISAZA<sup>5</sup>, MARÍA ALEJANDRA CORREA VARGAS<sup>6</sup>, ALEJANDRA CRISTINA SILVA AMARO<sup>7</sup>, VICTORIA ISABEL MORALES GONZÁLEZ<sup>8</sup>, LORENA BARBOSA MORENO<sup>9</sup>, DANNY ANGELO RODRIGUES DE ABREU<sup>10</sup>, CARLOTA CASTAÑARES VITALE<sup>11</sup>, LUIS GUSTAVO CELIS REGALADO<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca).

[hanslire@unisabana.edu.co](mailto:hanslire@unisabana.edu.co) ORCID: 0000-0002-3030-4836

<sup>2</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca).

[julietafrbu@unisabana.edu.co](mailto:julietafrbu@unisabana.edu.co) ORCID: 0000-0002-9261-520X

<sup>3</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [rafaelsare@unisabana.edu.co](mailto:rafaelsare@unisabana.edu.co) ORCID: 0000-0002-2467-0928

<sup>4</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [juliovipe@unisabana.edu.co](mailto:juliovipe@unisabana.edu.co) ORCID: 0000-0002-8038-7190

- <sup>5</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [estefanrais@unisabana.edu.co](mailto:estefanrais@unisabana.edu.co). ORCID: 0000-0001-8374-9946
- <sup>6</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [mariacorvar@unisabana.edu.co](mailto:mariacorvar@unisabana.edu.co). ORCID: 0000-0001-7758-0742
- <sup>7</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [alejandrasiam@unisabana.edu.co](mailto:alejandrasiam@unisabana.edu.co). ORCID: 0000-0002-9819-7520
- <sup>8</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [victoriamogo@unisabana.edu.co](mailto:victoriamogo@unisabana.edu.co). ORCID: 0000-0001-8093-4206
- <sup>9</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [lorenabamo@unisabana.edu.co](mailto:lorenabamo@unisabana.edu.co). ORCID: 0000-0002-2973-6316
- <sup>10</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [dannyangelor11@gmail.com](mailto:dannyangelor11@gmail.com). ORCID: 0000-0001-9043-8353
- <sup>11</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [carlotacavi@unisabana.edu.co](mailto:carlotacavi@unisabana.edu.co). ORCID: 0000-0003-0913-4032
- <sup>12</sup> Semillero de investigación Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca). [luiscelisr@yahoo.com](mailto:luiscelisr@yahoo.com). ORCID: 0000-0002-0338-6258

**Correspondencia:** Luis Gustavo Celis Regalado / [luis.celis@unisabana.edu.co](mailto:luis.celis@unisabana.edu.co)

## RESUMEN

Las vacunas son productos biológicos que contienen antígenos que buscan generar protección contra a la exposición real de un agente patógeno. En cuanto a su importancia, hacen parte de las intervenciones más costo-efectivas en salud pública, siendo superadas únicamente por el agua potable. A grandes rasgos, podemos dividir las vacunas en vivas atenuadas e inactivadas; no obstante, el nuevo coronavirus ha producido la emergencia de plataformas innovadoras que utilizan mecanismos intracelulares y moleculares con el mismo objetivo de generar inmunidad.

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando las bases de datos electrónicas Pubmed, Scopus y Web of Science. Todos los tipos de diseño de estudio fueron considerados, sin embargo, se prefirieron aquellos redactados en idioma inglés o español. Se hace una revisión de la literatura presente sobre las plataformas existentes para generar inmunidad frente al coronavirus SARS-CoV-2 y se desarrolla cada una según su ruta y forma de acción en aquellas basadas en subunidades proteicas, vector viral recombinante, ácidos nucleicos, virus inactivados, partículas virales y virus vivos atenuados.

Los mecanismos por los cuales dichas vacunas generan inmunogenicidad son diferentes, no obstante, la constante inserción de mutaciones por parte del virus sigue siendo un objeto de interés y preocupación por los investigadores.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, vacunas, mutagénesis, vigilancia genómica, farmacovigilancia.

## ABSTRACT

Vaccines are biological products containing antigens that aim to generate protection against real exposure to an infectious pathogen. They constitute the most cost-effective interventions in public health, being surpassed only by drinking water. Generally speaking, we can divide the vaccines into live attenuated and inactive; However, the new coronavirus has produced innovative platforms that use intracellular and molecular mechanisms with the same objective of generating immunity.

A systematic literature search was carried out using the PUBMED, SCOPUS, and Web of Science electronic databases. All types of study design were selected, those written in English or Spanish were prioritized. We reviewed the existing platforms to generate immunity against the SARS-CoV-2 coronavirus. Each one is developed according to its route and form of action, and can be classified as protein subunits, recombinant viral vector, nucleic acids, inactivated viruses, viral particles, and live attenuated viruses.

The mechanisms by which these vaccines generate immunogenicity are different; however, the constant insertion of mutations by the virus remains an object of interest and concern for researchers.

**Keywords:** SARS CoV-2, COVID-19, Vaccines, Mutagenesis, Genomic Surveillance, Pharmacovigilance.

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es un conjunto de células, sustancias químicas y procesos que protegen el organismo de antígenos extraños, como bacterias, hongos, parásitos, virus, toxinas o células tumorales(1). Para poder crear defensa, el sistema inmune necesita discriminar sus propios componentes de los ajenos, en un fenómeno conocido como *autotolerancia*, que de ser defectuoso, puede conducir a fenómenos autoinmunes (2).

Las vacunas son productos biológicos que contienen antígenos derivados de un patógeno (bacterias, virus o células tumorales) o sintéticos que buscan generar protección contra un agente patógeno. En la mayoría de casos, este preparado se basa en proteínas. Las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Salmonella typhi* una excepción a la regla, al estar basadas en polisacáridos (3). Forman parte de las intervenciones más costo-efectivas en salud pública, superadas únicamente por el agua potable (4), y según datos de la OMS, solo en niños son evitadas 2-3 millones de muertes a nivel mundial por año, gracias a los programas de inmunización actuales (5).

A grandes rasgos, podemos dividir las vacunas en vivas atenuadas e inactivadas. Las primeras contienen el organismo debilitado en el laboratorio, aún con capacidad de replicación pero sin potencial para producir la enfermedad (con excepción de la vacuna de la polio oral, que en algunos casos se ha revertido a una cepa capaz de producir poliomielitis), mientras que las segundas abarcan desde el microorganismo completo inactivado por diversos métodos (calor, radiación gamma o formalina, entre otros) hasta aquellas basadas en antígenos proteicos o polisacáridos (3,6,7).

A continuación, se hace una revisión de la literatura sobre las plataformas existentes para generar inmunidad frente al coronavirus SARS-CoV-2.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando como referencia el enfoque propuesto por el Instituto Joanna Briggs y utilizando las bases de datos electrónicas Pubmed, Scopus y Web of Science. Los términos utilizados para realizar esta búsqueda incluyeron las siguientes palabras claves que fueron modificadas siguiendo cada uno de los requisitos de las bases de datos: *Vaccine, Covid19, Immunity, Live Attenuated Vaccine, Inactivated Vaccines*.

Adicionalmente, se implementó una búsqueda de literatura gris buscando en Google Scholar y bases de datos especializadas en literatura gris (Informe de literatura gris de la Academia de Medicina de NY, base de datos de la biblioteca de la OMS y MedNar y el Centro de suministro de documentos de la Biblioteca Británica). De igual manera, se realizó una búsqueda en agencias gubernamentales, organizaciones internacionales y no gubernamentales que realizan o financian

síntesis de conocimientos (Repositorio Institucional de la OMS para el Intercambio de Información, Colaboraciones Cochrane y Campbell, Joanna Briggs Institute and Health Research Web).

La estrategia de búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés y español, filtrada al período noviembre de 2019 a enero de 2021, sin embargo, todos los tipos de diseño de estudio fueron considerados. Finalmente, se complementó la búsqueda bibliográfica explorando las listas de referencias de los estudios incluidos.

## DISCUSIÓN

### Vacunas ARNm

El interés en el potencial terapéutico del ARN mensajero (ARNm) no es nada nuevo. En 1990 se demostró por primera vez al inyectar modelos animales con ARNm transcrito en el laboratorio, y se obtuvo como resultado la producción de proteínas en rhabdomiocitos de ratón (8). Desde estos tímidos primeros pasos, los autores proyectaron hacia el futuro la multitud de aplicaciones que podría tener inyecciones musculares de ARNm: desde el tratamiento de enfermedades musculares genéticas hasta una nueva plataforma para el desarrollo de vacunas (8).

Pero la explosión de este tipo de terapias no ocurrió, principalmente debido a la inestabilidad del ARN y el campo de ácidos nucleicos se centró por décadas en el ADN plasmídico y viral (9,10). Aun así, con el paso del tiempo y con ciertos avances tecnológicos que permitieron superar obstáculos como la corta vida media del ARN o su inmunogenicidad, y sus innegables ventajas sobre terapias basadas en el ADN – el ARNm transcrito *in vitro* no requiere la inserción en el núcleo celular, por lo que el riesgo de mutagénesis es inexistente, su síntesis es sencilla y barata, además de una degradación completa por vías metabólicas fisiológicas –se recuperó el interés en esta área (9). Actualmente, los tratamientos centrados en ARNm sintético se basan en dos enfoques: el primero transfiere el ARNm a las células del paciente *ex vivo* y posteriormente son administradas de vuelta, método utilizado en algunos tipos de inmunoterapia en ingeniería genómica o para la suplencia de ciertas proteínas; el segundo entrega directamente el ARNm al organismo por varias vías, con potencial en aplicaciones oncológicas, tratamiento de infecciones o desarrollo de vacunas (9). Dado que nuestra meta es describir plataformas de vacunas, nos centraremos en este último enfoque.

## Lógica detrás de la vacuna de ARNm

El ARNm es una molécula intermedia entre la traducción de ADN que codifica para proteínas y la producción de las mismas en los ribosomas de la célula (11). Cabe distinguir dos tipos de ARNm con aplicación en vacunas: el convencional o no replicativo, que contiene el antígeno de interés, además de regiones 5' y 3' no codificantes, método utilizado en las vacunas de BioNTech/Pfizer (12) y Moderna (13); el otro enfoque utiliza ARNm autoamplificante, que adicionalmente contiene maquinaria de replicación viral (ARN polimerasa dependiente de ARN) de alfavirus como el virus de la encefalitis equina venezolana (EEV), que permite la administración de dosis más bajas y una mayor expresión de proteínas (14), pero con las desventajas de que puede haber inmunidad preexistente al vector viral; hecho que disminuiría la efectividad de la vacuna y con el riesgo de reactivación viral, similar a las vacunas vivas atenuadas, lo cual puede ser evitado utilizando nanopartículas lipídicas u otros métodos sintéticos (15). Este método está siendo investigado en modelos preclínicos para generar vacunas contra algunas enfermedades crónicas, como el VIH (16), así como para la COVID-19, con un ensayo clínico aleatorizado fase 2 en curso, en el que se evaluará la posibilidad de utilizar una única dosis .

De acuerdo con la OMS, al momento de la escritura este artículo hay 7 vacunas de ARNm en fase de desarrollo clínico, dos de ellas con aprobación para su uso en humanos, siendo la quinta plataforma más utilizada tras las vacunas de subunidades proteicas, de vectores virales, de ADN y de virus inactivados con 22 adicionales en fase preclínica (17)

Las vacunas de ARNm constan de cuatro componentes cruciales: un capuchón de guanina ubicado en el extremo 5' del ARNm, que cumple la función de eliminar sus grupos fosfato libres, que aumenta su estabilidad y eficiencia de traducción; una región no traducida, la cual influencia la degradación y rendimiento del ARNm al interactuar con proteínas de unión al ARN; un marco abierto de lectura, que es la región codificante del ARNm que será traducida a una proteína; y una cola de poliadenina, que similar al capuchón de guanina influencia la estabilidad, la vida media y la eficiencia en la traducción del ARNm (18).

En cuanto a su funcionamiento, el ARNm es de por sí suficiente para iniciar la respuesta inmune uniéndose a receptores de reconocimiento de patrones de células presentadoras de antígenos –los receptores tipo Toll entre ellos– y generando su maduración así como la liberación de citocinas pro-

inflamatorias y la secreción de interferón tipo 1. Esto permite obviar el uso de un adyuvante, a diferencia de las vacunas de subunidades proteicas (19). Pero para poder ser traducido, el ARNm debe alcanzar el citosol de las células diana, circunstancia complicada por la carga negativa (y por tanto repulsiva) de tanto el ARNm como la membrana plasmática de la célula, así como por el alto peso molecular del ARNm (20). Este obstáculo se ha abordado utilizando varios métodos para el transporte del ARNm, entre ellos sistemas basados en polímeros catiónicos, como la polietilenimina; la asociación del mismo a péptidos catiónicos, destacando la protamina; o utilizando nanopartículas lipídicas de carga catiónica (11), método utilizado por las dos vacunas de ARNm actualmente aprobadas contra el SARS-CoV-2 (20).

Una vez en el interior de la célula (principalmente células presentadoras de antígenos y neutrófilos)(21), el ARNm será traducido en la proteína Spike (S) en su conformación pre-fusional, sea en su totalidad o solo el dominio de unión al receptor de la ECA2 (22, 23). Los péptidos resultantes son expresados en el MHC I y MHC II de células inmunes relevantes, de lo cual resulta la activación del sistema inmune adaptativo, representado por linfocitos T CD4+, CD8+ y linfocitos B (21) lo cual lleva a efectos antivirales mediados por inmunoglobulinas, así como citotóxicos (24).

## Vacunas DNA

La técnica de desarrollo basada en DNA ha sido utilizada en la creación de la vacuna contra el SARS-COV2, dado que su producción es más rápida y económica en comparación de las vacunas basadas en otras plataformas (25). Esta se basa en la utilización de un plásmido que contiene material genético que codifica uno o más antígenos; sin embargo, para su efectividad se requiere que este ingrese a la célula, atraviese la membrana nuclear y se acople al ADN, para que mediante los mecanismos de la célula se expresen los antígenos y se produzca la respuesta inmune. No obstante, este proceso genera el riesgo de que el material genético se integre al genoma humano (26).

Actualmente se encuentran 24 vacunas contra el SARS-COV2 en desarrollo bajo esta plataforma, de las cuales 16 se encuentran en fase preclínica y 8 en fase clínica. Entre estas últimas, la más avanzada es la INO-4800, la cual codifica la proteína de espiga S del SARS-COV2 y se inocula mediante un método de electroporación para aumentar la permeabilidad de la membrana celular y facilitar la entrada del plásmido a las células (17,27). En los estudios de la fase preclínica esta demostró producir una adecuada respuesta inmune humoral en modelos animales. Sin embargo, las vacunas basadas en estas plataformas requieren completar los estudios clínicos para conocer

sus efectos adversos, eficacia y efectividad. Para de esa forma poder ser aprobadas para su uso en humanos dada la emergencia sanitaria actual (28).

## Vacuna de subunidad proteica

Las vacunas de subunidades proteicas están constituidas por fragmentos que pertenecen al patógeno que causa la enfermedad, siendo estas partículas de origen viral o bacterianas. Los fragmentos que en este caso son originarios del virus del SARS-COV-2 son posteriormente reconocidos por el cuerpo, lo cual genera una respuesta inmune específica (29).

Estas fueron desarrolladas por la necesidad de generar vacunas con un mayor grado de seguridad para el paciente y una respuesta inmune adecuada, lo que en otros tipos de vacunas no es logrado con facilidad. Ejemplo de esto se evidencia en las vacunas vivas atenuadas, en las que la cepa usada puede representar a una versión más virulenta o imitar de alguna manera la infección real y geneconsecuencias en los pacientes, sobre todo en las poblaciones más vulnerables con algún grado de inmunosupresión(30).

Los patógenos, ya sean virus o bacterias, poseen estructuras en su superficie que el cuerpo identifica como un “marcador de la enfermedad”. En este tipo de vacunas se realiza una selección de las subunidades o fragmentos del patógeno “marcadores de la enfermedad” según su capacidad para generar una respuesta inmunitaria modulada con un alto grado de eficacia de inmunización y un grado de seguridad elevado (30).

Estos fragmentos consisten en péptidos sintéticos o proteínas antigénicas recombinantes que son necesarios para desencadenar una respuesta inmune terapéutica con protección a largo plazo. Sin embargo, estas han demostrado que solas presentan menores grados de inmunogenicidad, por lo que requieren de adyuvantes para potenciar la respuesta inmune. Los adyuvantes aumentan el tiempo de vida media biológico del material antigénico o mejoran la respuesta inmunomoduladora por citoquinas (30).

La proteína S del SARS-CoV-2 es el antígeno que utilizan estas vacunas, puesto que el virus ingresa a la célula a través de la endocitosis utilizando la proteína S mediada por la unión al receptor hACE2, por lo que esta proteína y sus fragmentos antigénicos representan los objetivos principales para la institución de la subunidad de la vacuna.



La glicoproteína S es una proteína dinámica y se compone de dos subunidades: la subunidad S1 tiene los dominios NTD, RBD y RBM, mientras que la subunidad S2 comprende los dominios FP, HR 1 y 2. Esta posee dos estados de conformación, es decir, el estado previo y el posterior a la fusión. Por lo tanto, el antígeno debe mantener la química de su superficie y el perfil de la proteína punta original anterior a la fusión para preservar los epítomos para encender respuestas de anticuerpos de buena calidad. ©

La respuesta inmunitaria modulada y el uso de adyuvantes en estas vacunas las hace efectivas a dosis más bajas, lo que significa una gran ayuda en tiempos de pandemia, ya que permiten crear mayor cantidades de vacunas. Adicionalmente, el uso de diferentes tipos de adyuvantes les permite la protección cruzada contra diferentes variantes del virus.

Entre las ventajas de las vacunas por subunidades se encuentra el alto perfil de seguridad secundario, al no usar el patógeno completo, sino un fragmento específico que estimula el sistema inmunológico, por lo cual un método de inmunización más controlado, efectivo y seguro. Por otro lado, su principal desventaja es que tienen menos éxito al momento de inducir la inmunidad definitiva o a largo plazo, por lo que se requiere administrar de varias dosis, en periodos de 3 a 4 semanas, para lograr una inmunidad eficaz contra la enfermedad (31).

La temperatura para almacenamiento de estas vacunas varía según la casa farmacéutica, sin embargo, en promedio se almacenan a 2-8 grados centígrados.

En la actualidad existen alrededor de 16 compañías farmacéuticas que se encuentran trabajando en el desarrollo de vacunas de subunidad proteica contra el SARS-COV-2 y aproximadamente 56 estudios en evaluación preclínica. Entre las más avanzadas en fase 3 encontramos: Novavax y Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical. Adicionalmente, a finales de 2020 entran en fase 3 las compañías Sanofi Pasteur/GlaxoSmithKline y Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax.

## **Virus vivos atenuados**

Las vacunas de virus vivos atenuados son producidas mediante mecanismos genéticos que buscan atenuar el virus en estudio; en otras palabras, hacerlo más débil pero manteniendo su inmunogenicidad en el huésped.

Otro mecanismo de atenuación es mediante la exposición del virus a ambientes con condiciones adversas, permitiendo su crecimiento, y así disminuir la virulencia y capacidad replicativa del mismo, pero sin perder su capacidad inmunogénica, para así poder desencadenar una respuesta inmune en el huésped sin causar la enfermedad (32).

A diferencia de otras vacunas, esta se encuentra diseñada para producir inmunidad, al tener como objetivo todo el microorganismo; en otras palabras, en este mecanismo se usa como objetivo todo el virus incluyendo proteínas estructurales (Superficie, Nucleocapside, Membrana y Envoltura), no estructurales y proteínas accesorias con el fin de estimular la respuesta inmune humoral y celular en el organismo y no solo la proteína S de superficie, como en otras plataformas (33).

Otra ventaja consiste en que pueden ser administrada una única dosis en mucosa intranasal, la cual inducirá la respuesta inmune en el sitio de entrada del virus, lo cual facilita la aplicación y retrasa el tiempo de conceder inmunidad al huésped, así como se puede ver en la vacuna de la influenza con su presentación de spray intranasal, que evita seguir esquemas de vacunación que requieren de dos dosis (34).

Actualmente se encuentran en desarrollo, en fase preclínica vacunas de este tipo por los siguientes laboratorios: Cofagenix en asociación con el Serum Institute of India, los cuales producen la CodaVax-COVID, que se presentará al mercado como una dosis intranasal única de virus vivos atenuados contra COVID-19. La empresa Indian Immunologicals LTD y la Universidad de Griffith en Turquía, vacuna que requiere de una dosis única para inducir inmunidad utilizando tecnología de desoptimización de codones para alterar el genoma del virus y reducir la eficiencia de replicarse en células humanas, haciéndolo menos virulento; así, este no genera la enfermedad pero tiene la inmunogenicidad para desencadenar la respuesta inmune humoral y celular. Por último, la Universidad Mehmet Ali Aydinlar en Turquía está desarrollando una vacuna que se basa también en desoptimización de codones (34,35).

## Virus inactivados

Un gran descubrimiento hacia finales del siglo XIX fue que la inmunogenicidad podía detenerse si las bacterias eran asesinadas cuidadosamente por calor o tratamiento químico. Las primeras vacunas inactivadas fueron desarrolladas más o menos simultáneamente por Salmon y Smith en los Estados Unidos y el grupo del Instituto Pasteur (Roux y Chamberland) en Francia (36).

La inactivación se aplicó por primera vez a patógenos como la tifoidea, la peste y los bacilos de cólera. Esta época estuvo marcada por la competencia entre los trabajadores franceses, alemanes e ingleses para desarrollar vacunas antibacterianas (36).

Es así como en el siglo XX la inactivación química también se aplicó a los virus. Por ejemplo, la vacuna contra la gripe fue la primera vacuna inactivada contra el virus, y la experiencia con esa vacuna sirvió bien a Salk en su exitoso esfuerzo por desarrollar una vacuna antipoliomielítica inactivada. Más tarde, la vacuna contra la hepatitis A fue preparada por Provost y sus compañeros de trabajo, también sobre la base de la inactivación química. La excelente eficacia de este último testifica la capacidad de inactivación cuidadosa para mantener la inmunogenicidad (36).

Como se mencionó, las vacunas inactivadas se han utilizado durante más de un siglo para inducir la protección contra patógenos virales. Este enfoque establecido de la producción de vacunas es relativamente sencillo de lograr y hay un perfil de seguridad aumentado en comparación con sus contrapartes vivas. Hoy en día hay seis patógenos virales para los cuales las vacunas inactivadas autorizadas están disponibles, y hay muchos más en desarrollo. Específicamente, se hace hincapié en el procedimiento de fabricación y los ensayos que los acompañan, de los cuales los ensayos utilizados para el seguimiento del proceso de inactivación y la preservación de los epítomos neutralizantes son fundamentales. También se discuten las nuevas vacunas inactivadas en desarrollo y los obstáculos a los que se enfrentan para la licencia, así como las desventajas de la inactivación sobre las otras metodologías de producción de vacunas (37).

Estas vacunas están compuestas por microorganismos muertos/inactivados mediante métodos químicos como formalina, fenol y betapropiolactona, por calor o radiación. Las mismas pueden incluir microorganismos enteros, o subunidades o fracciones de los mismos. En tal sentido, son ventajosas, por cuanto estos microorganismos pierden la capacidad de replicar y, por ende, de producir enfermedad en el individuo vacunado o transmitirse a otra persona; sin embargo, al conservar su constitución antigénica, les permite inducir una respuesta inmune. La eliminación de su patogenicidad hace a estas vacunas mucho más seguras para la inmunización, y pueden ser aplicadas sin riesgo en individuos inmunocomprometidos (38).

En comparación con las vacunas atenuadas, estas son menos inmunogénicas, desencadenan una respuesta fundamentalmente humoral y requieren de múltiples dosis y/o refuerzos para alcanzar niveles protectores duraderos de anticuerpos, además del uso de adyuvantes. Son vacunas mucho

más estables y pueden almacenarse y transportarse mediante liofilización. Ejemplos de vacunas que utilizan esta tecnología entre las vacunas candidatas contra SARS-CoV-2 que a la fecha de elaboración de esta publicación se encuentran en fase clínica III son las producidas por Sinovac, Wuhan Institute of Biological Products & Sinopharm, Beijing Institute of Biological Products & Sinopharm, y Bharat Biotech (38).

En tal sentido, las vacunas inactivadas son un método tradicional de fabricación de vacunas que se purifican a partir de células infectadas viralmente. Los métodos de fabricación a gran escala establecidos en la década de 1940 utilizaron óvulos embrionados de gallinas para generar vacunas antigripales inactivadas. Por consiguiente, desde entonces se han desarrollado muchas plataformas de vacunas basadas en ingeniería genética para mejorar la producción de vacunas. Las tecnologías de fabricación basadas en el cultivo celular se desarrollaron en 2001 (39).

En cuanto el proceso de fabricación, está bien establecido que las vacunas SARS-CoV-2 inactivadas se han desarrollado rápidamente y seis vacunas candidatas se encuentran en ensayos clínicos (39). Un problema técnico común para la producción de vacunas inactivadas es la selección de cepas de virus adecuadas. Una vacuna candidata inactivada, llamada CoronaVac, derivada de la cepa CN2, con adyuvante mostró una amplia capacidad de neutralización contra SARS-CoV-2 en estudios preclínicos. En la actualidad, tres de las vacunas inactivadas se encuentran en ensayos clínicos de fase III (39).

El candidato a la vacuna SARS-CoV-2 inactivado BBIBP-CorV demostró potencia y seguridad en modelos animales; por lo tanto, se espera que se sometan a pruebas adicionales en ensayos clínicos.

Así mismo, el estudio para evaluar otro candidato a la vacuna contra el virus SARS-CoV-2 inactivado fue PiCoVacc, que mostró la inducción de NAbS contra SARS-CoV-2 en ratones, ratas y macacos rhesus sin cambios notables de citoquinas o patología observada en los macacos (33).

La vacuna SARS-CoV-2 inactivada que contiene hidróxido de aluminio desarrollado por Sinovac ha entrado en ensayos clínicos de fase III con resultados del ensayo de fase 2 que demuestran que dos dosis de 6 g/0,5 ml o 3 g/0,5 ml de la vacuna fueron bien toleradas e inmunogénicas en adultos sanos.

Los resultados del ensayo de fase II de la vacuna SARS-CoV-2 inactivada construida por el Instituto Wuhan de Productos Biológicos y Sinofarma informaron que los títulos medios geométricos

(GMT) de los NAbs eran 121 y 247 en el día 14, después de dos inyecciones en los participantes que recibieron la vacuna los días 0 y 14 y en los días 0 y 21, respectivamente, y solo mostraron reacciones adversas transitorias y autolimitantes.

Las vacunas inactivadas son producidas por el crecimiento de SARS-CoV-2 en el cultivo celular, generalmente en células De Vero, seguidas de inactivación química del virus. Así mismo, se pueden producir con relativa facilidad; sin embargo, su rendimiento podría verse limitado por la productividad del virus en el cultivo celular y la necesidad de instalaciones de producción en el nivel 3 de bioseguridad (40).

Ejemplos de candidatos a vacunas inactivadas son CoronaVac (inicialmente conocido como PiCoVacc), que está en desarrollo por Sinovac Biotech en China, así como varios otros candidatos que están siendo desarrollados en China, por Bharat Biotech en la India y por el Instituto de Investigación para los Problemas de Seguridad Biológica en Kazajstán (40).

Estas vacunas generalmente se administran por vía intramuscular y pueden contener alumbre (hidróxido de aluminio) u otros adyuvantes. Debido a que todo el virus se presenta al sistema inmunitario, es probable que las respuestas inmunitarias se dirijan no solo a la proteína de pico de SARS-CoV-2, sino también a la matriz, la envoltura y la nucleoproteína. Varios candidatos a vacunas inactivadas han entrado en ensayos clínicos: tres candidatos de China en ensayos de fase III y uno de la India, uno de Kazajstán y dos de China en ensayos clínicos de fase I o II (40).

El desarrollo de una vacuna contra COVID-19 es imperativo. Sin embargo, lo es también conocer las características de la respuesta inmune protectora; de tal manera que esta información guíe el diseño racional de una vacuna que induzca protección de larga duración y que además logre proteger a las personas de la tercera edad, por lo que determinar correlatos de protección en individuos recuperados de la infección será determinante para esta tarea.

Estudios en los que se evidencia que la protección contra estos virus se relaciona con una fuerte respuesta de los anticuerpos neutralizantes y de las células T específicas son una referencia importante. Estos estudios de correlación deberán medirse a largo plazo también, ya que se ha observado un decaimiento en la respuesta de los anticuerpos neutralizantes que presentan individuos recuperados por SARS a los 2 o 3 años posinfección, lo que podría tener como desenlace una reinfección.

## Vectores virales

Las vacunas de vectores virales son producidas esencialmente mediante el reemplazo de genes de un virus “vector” o transportador que no hace daño a humanos por genes de un virus “objeto”, lo que permite la expresión de proteínas o antígenos del virus deseado en el hospedero para la producción de una inmunidad efectiva. El procedimiento es insertar una secuencia determinada de nucleótidos del coronavirus en otro virus que posteriormente en condiciones *in vivo* va a expresar la secuencia de nucleótidos insertada. La plataforma permite la sobreexpresión de la proteína y su estabilidad a largo plazo permite inducir una respuesta inmune fuerte con una única dosis (41). Estas vacunas pueden ser replicativas o no replicativas cuando se alteran genéticamente para que sean incapaces de replicarse en humanos.

Actualmente se encuentran en desarrollo varias vacunas de este tipo en contra de la nueva cepa SARS-CoV-2, de las cuales trece están en fase clínica, siendo las más avanzadas e importantes las siguientes, que se encuentran en fase III (17).

La vacuna de la Universidad de Oxford en alianza con AstraZeneca (AZD1222) deriva de un vector viral de chimpancé, que es una versión debilitada de un adenovirus común. En la región del locus E1 expresa el antígeno de la glicoproteína Spike y está genéticamente alterado para que sea incapaz de replicarse en humanos. Esta naturaleza no replicativa en el hospedero la hace relativamente segura en niños e individuos con condiciones patológicas subyacentes; adicionalmente, el vector de adenovirus tiene un tropismo tisular que cubre el epitelio respiratorio e intestinal, los dos sitios principales que expresan el receptor ACE 2 (42,43).

Uno de los grandes retos con la vacuna del coronavirus es que sea eficaz y segura en poblaciones de riesgo, como pacientes inmunocomprometidos y en adultos mayores. Dado su carácter no replicativo, esta vacuna puede ser usada con seguridad en pacientes inmunocomprometidos, y se ha encontrado que genera inmunogenicidad en adultos mayores (37,44), por lo que es una opción prometedora.

Además, se ha encontrado que la respuesta celular juega un papel importante en la mitigación de la enfermedad por COVID19, en la que individuos asintomáticos generan una respuesta celular importante.

Las vacunas de vectores de adenovirus son conocidas por producir una fuerte respuesta de inmunidad celular. Se ha encontrado que la vacuna de AstraZeneca, genera una respuesta fuerte celular de forma temprana desde el día 7, lo cual genera una respuesta celular y humoral efectiva (45).

Adicionalmente, esta vacuna cuenta con un análisis clínico de fase III recientemente realizado en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, donde demostró una eficacia del 70 % después de dos dosis y una protección del 64 % tras al menos una dosis contra la enfermedad sintomática. Sin una diferencia significativa en la eficacia tras variaciones en el tiempo interdosis entre la primera y la segunda dosis. Aún se desconoce el tiempo de la protección otorgada, dado que todos los estudios iniciaron hace 6 meses o la necesidad de una dosis adicional. Esta vacuna ha sido probada con otros patógenos en miles de voluntarios y ha sido considerada segura con reacciones adversas leves; sin embargo, como reacción adversa severa durante los ensayos clínicos se encontraron tres casos de mielitis transversa uno en el grupo control y dos en el grupo de estudio. Aun así se considera que es poco probable que estén relacionados con la vacuna (46).

CanSino Biologics inc. (Ad5-nCoV) está basada en una plataforma de adenovirus tipo 5 no replicativa, se reemplazan los genes E1A y E1B por un promotor de CMV muy activo que lleva a la expresión de la glicoproteína Spike en el locus E1 y E3. Se encuentra en fase clínica III (41,43) requiere una única dosis para generar un pico de respuesta celular en el día 14 y de anticuerpos neutralizantes en el día 28. Se han encontrado reacciones adversas leves a moderadas. Sin embargo, llama la atención que en el ensayo clínico de fase I solo se incluyen participantes menores de 60 años, lo que puede proveer información limitada de la inmunogenicidad en esta población en particular. También es importante mencionar la preocupación que existe respecto al uso del vector Ad5 por un mayor riesgo de infección por VIH cuando se usó en el pasado, por un mecanismo aún no claro y controversial (46). Una de sus grandes desventajas es la probable inmunidad preexistente a Ad5, que va a disminuir la respuesta inmune, particularmente humoral, y la persistencia de la respuesta generada (47).

Ad26-SARSCOV2, de Johnson & Johnson, utiliza el Adenovirus tipo 26 no replicativo, se reemplazan los genes E1 y E3 para la expresión de la proteína; debido a que las células crecen en un cultivo de suspensión de alta densidad, permite la producción de múltiples dosis de una escasa cantidad de biorreactor; además tiene la posibilidad de presentar menos anticuerpos preexistentes contra el vector Ad 26, en comparación con el Ad 5 (43). Los estudios clínicos de fase I-II han demostrado

un adecuado perfil de seguridad e inmunogenicidad en jóvenes y adultos mayores con una única dosis, la cual genera una respuesta humoral fuerte con anticuerpos neutralizantes en los diferentes grupos etarios. Se realizó un seguimiento de los anticuerpos y se evidenció que aumentaban y se estabilizaban, lo que puede sugerir una mayor durabilidad de la protección; aun así, todavía se encuentran en estudio consideraciones en la fase clínica III (48).

El instituto de Gamaleya desarrolló una vacuna heteróloga Gam-COVID-Vac al combinar el adenovirus tipo 5 y el adenovirus tipo 26; es de carácter no replicativa y tiene como objetivo la proteína S (41,49); está en fase clínica III y requiere dos dosis. Inicialmente se inyecta IM uno de los vectores, Ad26, y se da un refuerzo en el día 21 con Ad 5, con un pico de anticuerpos neutralizantes en el día 14 y de respuesta celular en el día 28. Tiene la ventaja de que al ser una vacuna heteróloga que utiliza diferentes vectores, se superan los efectos negativos de una respuesta inmune hacia el vector. Los efectos adversos más frecuentes fueron leves, como dolor en el sitio de la inyección, hipertermia, cefalea y astenia, y no se han reportado efectos adversos severos. Sin embargo, también cabe mencionar que todos los participantes fueron adultos saludables menores de 60 años, por lo que no se conocen datos de su inmunogenicidad y seguridad en poblaciones especiales (43,49).

En general, estas vacunas presentan dos grandes desafíos. El primero es la exposición previa de algunos serotipos de adenovirus a la población, lo que lleva a una respuesta preexistente contra el vector. Esta respuesta inmune dominante ante el vector no permite el transporte exitoso del material genético del virus objeto y mitiga la inmunogenicidad. Por lo tanto, serotipos menos prevalentes como el Ad 26 o derivados de primates tienen un mejor resultado (41,42). El segundo consiste en que la producción en masa es compleja, dado que requiere el cultivo del vector viral. Sin embargo, poseen varias ventajas, tienen una estimulación combinada de la respuesta inmune innata y adaptativa en contra del antígeno expresado (la proteína S), pueden ser almacenadas y transportadas a temperaturas de refrigeración usuales (2-8°C) (43), además, no es necesario manejar el virus infectante, y existen datos previos favorables de otras vacunas que han utilizado esta plataforma incluyendo el MERS (45).

## Vacunas basadas en partículas virales

Las partículas similares al virus o *virus-like particles* (VLPs), por sus siglas en inglés han surgido gradualmente como agentes importantes para la administración de vacunas que se ensamblan espontáneamente a partir de proteínas virales estructurales (50). Específicamente, se tratan de



estructuras multiméricas que imitan la organización y conformación tridimensional de los virus nativos, sin embargo, carecen de genoma viral, y por lo tanto son de naturaleza no infecciosa. Estas se producen utilizando diferentes sistemas de expresión: células bacterianas, de levadura, de mamíferos, vegetales o insectos (51).

Comparadas con los viriones completos de vacunas constituidas por virus vivos atenuados o inactivados, cuentan con la ventaja de ser bioseguras, al no replicar ni infectar las células del huésped, lo que las hace inherentemente más seguras (52).

Incorporan las características inmunológicas claves del virus, incluyendo patrones y estructuras de superficie repetitivos con potencial para la inducción de inmunidad innata y adaptativa. Estas estructuras de superficie son responsables de la penetración celular por parte del virus; por lo tanto, se genera una entrada celular eficiente en tejidos específicos determinados por el virus (51).

Como se menciono previamente, las VLPs incluyen tanto epítomos de células B para la producción de anticuerpos como epítomos para células T intracelulares, que inducen, respectivamente, respuestas inmunitarias humorales y celulares (51). En cuanto a la inmunidad celular, las VLPs son procesados por células presentadoras de antígenos que una vez procesadas estimulan las células T-CD4 a través de la vía del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, así como también pueden ser captadas y procesadas a través de la vía del complejo mayor de histocompatibilidad clase I para la activación de células T-CD8+, los cuales son esenciales para la eliminación de patógenos intracelulares. En cuanto a la inmunidad humoral, las VLPs tienen una estructura que les permite una amplia visualización de los epítomos conformacionales que imitan la estructura del virus nativo, que genera un aumento en la producción de anticuerpos neutralizantes (52).

Tomando en cuenta todas las características mencionadas previamente, las vacunas basadas en VLPs desencadenan respuestas inmunes eficientes que dan como resultado el control de la infección. Asimismo, pueden provocar respuestas protectoras a dosis más bajas, lo cual reduce significativamente el costo de la vacuna (52). Adicionalmente, estas proporcionan sistemas de administración que combinan perfiles de seguridad con buenos niveles de inmunogenicidad, por lo tanto son alternativas seguras a los virus inactivados (51).

Hasta el momento se han producido vacunas basadas en VLPs para más de 30 virus diferentes, entre las cuales se han comercializado vacunas contra el VPH (Cervarix™ y Gardasil®) y el virus de la hepatitis B (Engerix® y Recombivax HB®) (53).

En la actualidad se están desarrollando 20 vacunas basadas en VLPs, de las cuales dos se encuentran en fase clínica (54):

Medicago Inc. En Canadá, es el patrocinador de la vacuna recombinante de origen vegetal CoVLP SARS-CoV-2, de aplicación intramuscular, en dos dosis, con 21 días de diferencia (54). Esta vacuna inserta transgenes en el genoma de la planta; en este caso *Nicotiana benthamiana*, a través de un proceso de agroinfiltración por una bacteria atenuada que tiene la habilidad de transferir grandes segmentos largos de ADN con alta eficiencia y bajo número de inserciones. Las proteínas específicas, como la proteína S de superficie del virus SARS-CoV-2, se expresan en las hojas de las plantas, que funcionan como biorreactores, para después autoensamblarse en VLPs (55). Dicha vacuna se combinará con la tecnología adyuvante pandémica patentada de GlaxoSmithKline plc (GSK). Actualmente se encuentra en fase II-III, y ha tenido resultados alentadores en fase I, de los cuales destacan que todos los individuos del grupo adyuvante pandémico de GSK desarrollaron anticuerpos anti-Spike después de una sola dosis de vacuna. Asimismo, todos los individuos que recibieron formulación con coadyuvante, el 100 % desarrolló respuestas neutralizantes después de la segunda dosis. Por otro lado, estas vacunas pueden ser transportadas y almacenadas a temperaturas de refrigeración de 2 a 8 °C, lo cual facilita la gestión de cadena de frío con la infraestructura de vacunas ya existente (56).

SpyBiotech y Serum Institute of India en Australia es el patrocinador de la vacuna RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP de aplicación intramuscular (54). Esta vacuna se basa en el dominio de unión al receptor (RBD) en la subunidad S1 de la glicoproteína S del SARS-CoV-2, que interactúa con el receptor ACE2, induciendo una serie de cambios conformacionales que facilitan la fusión a la membrana y la entrada a la célula (54,57). En este caso, el dominio se conjuga con VLPs del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), para así permitir la estimulación del sistema inmunológico y producir anticuerpos anti-RBD (57). Actualmente se encuentra en fase I-II. La fase I incluye adultos sanos entre 18 y 45 años y evaluará la seguridad e inmunogenicidad informadas después de dos dosis de vacuna en comparación con el placebo. Por otro lado, la fase II incluirá pacientes sanos entre 18 y 79 años y evaluará la seguridad e inmunogenicidad después de recibir una dosis única o dos dosis de la vacuna con 28 días de diferencia en comparación con el placebo.

## Mutaciones del virus

Es producto de gran interés y especulación el tema de las mutaciones. Principalmente con la nueva mutación documentada el 14 de diciembre de 2020 en el sureste del Reino Unido, se ha abierto un debate alrededor de la eficacia de las nuevas vacunas en torno a esta variante modificada del virus causante del SARS-CoV-2 (58)

No obstante, los coronavirus que pertenecen a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales* comparten la característica de presentar altas tasas de mutaciones. De hecho, se estima que el nuevo coronavirus acumula una o dos mutaciones de forma mensual. En general, todos los coronavirus son virus ARN, pleomórficos y con un recubrimiento de picos glicoproteicos que simulan la forma de una corona. Adicionalmente, producto de la gran cantidad de errores transcripcionales, presentan altas tasas de recombinación, y como ya se mencionó anteriormente, una gran cantidad de mutaciones (59,60).

De hecho, desde la aparición del SARS-CoV-2 se han documentado 10 mutaciones de interés. Sin embargo, el número total de mutaciones es más de 10 veces mayor. Por otro lado, cabe destacar que las principales mutaciones documentadas se han producido en las proteínas del pico o *spike protein*. Por lo anterior, dichas mutaciones tienden a ser identificadas con la letra “S” de *spike*, seguido de dos puntos (:), seguido de una letra del alfabeto latín acompañada de un número que representan, el aminoácido y el número de posición en la proteína del pico de dicho aminoácido. Finalmente, se encuentra una letra que representa el nuevo aminoácido (59–61).

Por ejemplo, una de las primeras mutaciones de interés que experimentó el nuevo coronavirus es la S:A222V. Es decir, una mutación en la proteína del pico, específicamente en la posición 222 del aminoácido “A”, que ahora se encuentra en el aminoácido “V” (60).

La nueva mutación, foco de gran interés por su rápida extensión en el sureste de Inglaterra, es la S:N501Y. Se trata de una mutación en el dominio de unión del receptor que se une al receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Lo anterior podría sugerir una mayor unión a dicho receptor humano, cuyas implicaciones aún no son del todo conocidas (61,62). Actualmente no hay evidencia de que esta variante cargue un mayor impacto en la morbilidad y mortalidad; por otro lado, es improbable afirmar que resultará resistente a las vacunas que se encuentran en fases de distribución y ensayos clínicos, sin embargo, se requiere de mayor información que permita contradecir o afirmar dichas hipótesis.

Todo esto conlleva a la implementación de programas de vigilancia genómica que constantemente monitoreen las cepas que están circulando en el país, en especial ante la posible llegada de nuevas cepas como la detectada en la ciudad de Manaus (Brasil) y en el estado de Maharashtra en la India.

## Reflexión: ¿vacuna o medicamentos?

Si bien las vacunas tienen el objetivo de conseguir la tan ansiada “inmunidad de rebaño”, la mayoría de protocolos no son conclusivos en cuanto a la vacunación en individuos con inmunidad adquirida posterior a la infección por el SARS-CoV-2; es decir, aunque existe una recomendación de vacunación noventa días posterior a la infección, no se especifica cuáles son los resultados en cuanto a inmunogenicidad (y duración de esta) posterior a la aplicación del esquema de dosis establecido (63).

En la actualidad, Colombia ha adquirido unas 60 millones de dosis distribuidas de las siguientes manera (64):

**COVAX:** 20 millones de dosis para 10 millones de colombianos por el Fondo de Acceso Global para Vacunas COVID-19.

**Pfizer:** 10 millones de dosis adquiridas para 5 millones de personas. Es una vacuna que usa una tecnología novedosa, conocida como ARN mensajero.

**AstraZeneca:** 10 millones de dosis para 5 millones de personas. Una vacuna de vector viral no replicante que se debe aplicar en dos dosis.

**Janssen:** 9 millones de dosis para 9 millones de personas. Se trata de una vacuna de una sola dosis que presenta la facilidad de ser llevada a zonas dispersas.

**Moderna:** 10 millones de dosis para 5 millones de personas. Es una vacuna de tecnología novedosa, de ARN mensajero, que requiere ultracongelación.

**Sinovac:** 2,5 millones de dosis para 1 250 000 personas. Se trata de una vacuna inactiva de dos dosis que se puede almacenar en refrigeración estándar de 2°C a 8°C.

Dicho lo anterior, y aún cuando la vacunación en esta población específica podría resultar efectiva, se establece un problema de daño celular y molecular irreversible. Es decir, la vacunación no

podrá revertir la injuria celular (y sus repercusiones funcionales correspondientes) ya provocada por el virus y sus mecanismos de patogenicidad (65)

Hasta el momento se han descrito resultados mixtos de estudios preclínicos (*in vitro*, toxicológicos y animales) de diversos medicamentos. No obstante, los mismos no han podido ser contextualizados en estudios clínicos que incluyan humanos. Por lo anterior, numerosas sociedades de infectología a nivel mundial han redactado recomendaciones en contra del uso de estos medicamentos. Entre los estudios más populares y que han generado distintas matrices de opinión están: el remdesivir, la hidroxiclороquina, la azitromicina, uso de plasma inactivado, anticuerpos neutralizantes producidos en llamas y más recientemente la ivermectina.

Sin embargo, la reflexión que se hace es sobre la necesidad imperante de un medicamento eficaz para tratar la infección del SARS-CoV-2 (aún en presencia de numerosas vacunas) y prevenir los efectos deletéreos a nivel celular y molecular que ocasiona el virus.

## CONCLUSIÓN

La pandemia provocada por el nuevo coronavirus ha impuesto un dilema social y económico a los gobernantes y autoridades mundiales. No obstante, la ciencia ha lidiado para obtener más de 50 moléculas candidatas para vacunas en menos de un año. Algunas de ellas ya han sido aprobadas para su uso de emergencia y en la medida en que los programas de vacunación avancen podrán surgir nuevos eventos adversos que obligarán al fortalecimiento de las estrategias de farmacovigilancia, otras se encuentran en estudios clínicos. Sin embargo, la mayoría se encuentra en fases de estudio preclínico. Los mecanismos por los cuales dichas vacunas generan inmunogenicidad son diferentes. No obstante, la aparición de nuevas mutaciones en el virus sigue siendo un objeto de interés y preocupación por parte de los investigadores, lo cual requerirá de nuevas investigaciones que amplíen nuestro conocimiento del SARS-Cov-2.

**Financiamiento:** Sin financiamiento.

**Conflicto de interés:** Ninguno.

## Referencias

1. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2018;14(s2):1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
2. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125(2 SUPPL. 2):S3–23. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>
3. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2020. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
4. Rémy V, Zöllner Y, Heckmann U. Vaccination: the cornerstone of an efficient healthcare system. *J Mark Access Heal Policy*. 2015;3(1):27041.
5. OMS. Vaccines and immunization. Available at: [https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1)
6. Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Glob Infect Dis*. 2011;3(1):73–8.
7. Famulare M, Chang S, Iber J, Zhao K, Adeniji JA, Bukbuk D et al. Sabin Vaccine Reversion in the Field: a Comprehensive Analysis of Sabin-Like Poliovirus Isolates in Nigeria. *J Virol*. 2016;90(1):317–31.
8. Wolff JO, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A et al. DNA (pRSVL) constructs containing the firefly luciferase reporter gene (Fig. 3A). The injection often times more DNA result. March 1990.
9. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics-developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2014;13(10):759–80. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4278>
10. Michel T, Wendel H-P, Krajewski S. Next-Generation Therapeutics: mRNA as a Novel Therapeutic Option for Single-Gene Disorders. *Mod Tools Genet Eng*. 2016;3–20.
11. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2018;17(4):261–79. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
12. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15.
13. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;1–14.

14. Fuller DH, Ph D, Berglund P, Ph D. Clinical Implications of Basic Research Amplifying RNA Vaccine Development. 2020;2469–71.
15. Bloom K, van den Berg F, Arbuthnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther* [Internet]. 2020; Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41434-020-00204-y>
16. Moyo N, Vogel AB, Buus S, Erbar S, Wee EG, Sahin U et al. Efficient Induction of T Cells against Conserved HIV-1 Regions by Mosaic Vaccines Delivered as Self-Amplifying mRNA. *Mol Ther - Methods Clin Dev*. March 2019;12:32–46.
17. Novel-Coronavirus\_Landscape\_COVID-1942359771-d8bb-4f89-8b72-5b02b0d69acf (1).
18. Xu S, Yang K, Li R, Zhang L. Mrna vaccine era—mechanisms, drug platform and clinical prospection. *V International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21:1–35.
19. Iavarone C, O’hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(9):871–81. Available at: <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1355245>
20. Shin MD, Shukla S, Chung YH, Beiss V, Chan SK, Ortega-Rivera OA et al. COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. *Nat Nanotechnol*. 2020;15(8):646–55. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41565-020-0737-y>
21. Armbruster N, Jasny E, Petsch B. Advances in rna vaccines for preventive indications: A case study of a vaccine against rabies. *Vaccines*. 2019;7(4): 1-12.
22. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439–50.
23. Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*. 2020;586(7830):572–7.
24. Grigoryan L, Pulendran B. The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. *Semin Immunol*. Sep;2020;50:101422. Available t: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101422>
25. Williams J. Vector Design for Improved DNA Vaccine Efficacy, Safety and Production. *Vaccines*. 2013;1(3):225–49.
26. Hobernik D, Bros M. DNA vaccines—How far from clinical use? *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):1–28.

27. Lambrecht L, Lopes A, Kos S, Sersa G, Prémat V, Vandermeulen G. Clinical potential of electroporation for gene therapy and DNA vaccine delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(2):295–310.
28. Tebas P, Yang SP, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2020;000:100689. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689>
29. UK HEALTH CENTRE. Types of Vaccine [Internet]. Article. 2020. Available at: <https://www.healthcentre.org.uk/vaccine/types-of-vaccine.html>
30. UK HEALTH CENTRE. Subunit Vaccine [Internet]. Article. 2020. Available at: <https://www.healthcentre.org.uk/vaccine/subunit-vaccine.html>
31. UK HEALTH CENTRE. Subunit Vaccines Advantages & Disadvantages of Subunit Vaccines. Available at: <https://www.healthcentre.org.uk/vaccine/advantages-disadvantages-subunit-vaccines.html>
32. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>
33. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1). Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>
34. 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):615–32. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>
35. Sampath Kumar NS, Chintagunta AD, Jeevan Kumar SP, Roy S, Kumar M. Immunotherapeutics for Covid-19 and post vaccination surveillance. *3 Biotech.* 2020;10(12):1–11. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02522-9>
36. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(34):12283–7.
37. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. 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.* 2020;396(10249):467–78.
38. Cabrini M, Stover S, Lincuez M, Ochoa V, Schain P. Modulación de la respuesta inmune frente a infecciones : Vacunación. 2017;1–32.



39. Ura T, Yamashita A, Mizuki N, Okuda K, Shimada M. New vaccine production platforms used in developing SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Vaccine*. 2021;39(2):197–201. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.054>
40. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516–27. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
41. Rego GNA, Nucci MP, Alves AH, Oliveira FA, Marti LC, Nucci LP et al. Current clinical trials protocols and the global effort for immunization against SARS-COV-2. *Vaccines*. 2020;8: 1–44.
42. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT et al. A review of sars-cov-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):1-19
43. Funk CD, Laferrière C, Ardakani A. A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. *Front Pharmacol*. June 2020;11:1–17.
44. Coughlan L, Sridhar S, Payne R, Edmans M, Milicic A, Venkatraman N et al. Heterologous Two-Dose Vaccination with Simian Adenovirus and Poxvirus Vectors Elicits Long-Lasting Cellular Immunity to Influenza Virus A in Healthy Adults. *EBioMedicine*. 2018;29:146–54.
45. Amanat F, Krammer F. Perspective SARS-CoV-2 Vaccines : Status Report. January 2020.
46. Gray GE, Moodie Z, Metch B, Gilbert PB, Bekker L, Churchyard G et al. The phase 2b HVTN 503/Phambili study test-of-concept HIV vaccine study, investigating a recombinant adenovirus type 5 HIV gag/pol/nef vaccine in South Africa: unblinded, long-term follow-up. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):388–96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560541><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4174314>
47. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1845–54. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
48. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;1–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33440088>
49. Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost CO-

VID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–97. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)

50. Rawat K, Kumari P, Saha L. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. January 2020.
51. Ghorbani A, Zare F, Sazegari S, Afsharifar A, Eskandari MH, Pormohammad A. Development of a novel platform of virus-like particle (VLP)-based vaccine against COVID-19 by exposing epitopes: an immunoinformatics approach. *New Microbes New Infect*. 2020;38:100786. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100786>
52. Roldão A, Mellado MCM, Castilho LR, Carrondo MJT, Alves PM. Virus-like particles in vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(10):1149–76.
53. Li Y Der, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):1–23.
54. Bakhiet M, Taurin S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company ’ s public news and information. January 2020.
55. Rosales-Mendoza S, Márquez-Escobar VA, González-Ortega O, Nieto-Gómez R, Arévalo-Villalobos JI. What does plant-based vaccine technology offer to the fight against COVID-19? *Vaccines*. 2020;8(2):1–19.
56. Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, Atkins J, Boulay I, Charbonneau P-Y et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 Disease Produced in Plants. *medRxiv*. 2020;(1):2020.11.04.20226282. Available at: <http://medrxiv.org/content/early/2020/11/06/2020.11.04.20226282.abstract>
57. Jain S, Batra H, Yadav P, Chand S. Covid-19 vaccines currently under preclinical and clinical studies, and associated antiviral immune response. *Vaccines*. 2020;8(4):1–16.
58. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. CoviD-19: A review. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(2):248–58.
59. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. Dec 2020 3;383(23):2291–3.

60. Rodrigues JPGLM, Barrera-Vilarmau S, Teixeira JMC, Sorokina M, Seckel E, Kastritis PL et al. Insights on cross-species transmission of SARS-CoV-2 from structural modeling. *PLoS Comput Biol.* Dec 2020 3;16(12).
61. Nextstrain. Nextstrain SARS-CoV-2 resources. Available at: <https://nextstrain.org/sars-cov-2/>
62. COG-UK. Update on new SARS-CoV-2 variant and how COG-UK tracks emerging mutations – COG-UK Consortium. Available at: [https://www.cogconsortium.uk/news\\_item/update-on-new-sars-cov-2-variant-and-how-cog-uk-tracks-emerging-mutations/](https://www.cogconsortium.uk/news_item/update-on-new-sars-cov-2-variant-and-how-cog-uk-tracks-emerging-mutations/)
63. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(18):1824–36.
64. Este es el calendario de vacunación en Colombia 2021. Disponible en: <https://noticias.caracol.com/salud/calendario-de-vacunacion-covid-19-en-colombia>
65. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* 2020;253(April):117723. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>