

VACUNAS ARN MENSAJERO FRENTE A COVID-19

Juan Carrizo-Chuecos (1), Jacqueline de Izaguirre (2), José Levy Mizrahi (3)

Recibido: 10/07/2022

Aceptado: 20/08/2022

RESUMEN

La enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 fue declarada emergencia de salud pública internacional el 30 de enero de 2020. El objetivo de la presente revisión es presentar las vacunas de primera generación contra el COVID-19 obtenidas con tecnología de ácido ribonucleico mensajero, indicaciones y esquemas de vacunación. Son vacunas de interés porque se pueden desarrollar en un laboratorio, con materiales que están disponibles fácilmente. Las vacunas de ácido ribonucleico mensajero, BNT162b2 (Pfizer-Biontech COVID-19) tiene eficacia de 91 % en la prevención de infecciones, hospitalizaciones y muerte por COVID-19 y mRNA-1273 (Moderna COVID-19, SPIKEVAX™) tiene eficacia de 93% en la prevención del virus y de 98% en la prevención de formas graves de la enfermedad. Las dos vacunas están compuestas por un ácido ribonucleico mensajero, nanopartículas lipídicas y estabilizadores. Es posible que no sean tan eficaces para prevenir una infección por variantes del virus. De allí que se estén desarrollando una nueva generación de nuevas vacunas contra las variantes de preocupación, vacunas polivalentes (mezcla de vacunas de primera y segunda generación) y vacunas con menos cantidad de ácido ribonucleico mensajero, estrategias que llevarán a administrar vacunas como serie inicial de vacunación o de refuerzos. *Arch Venez Puer Ped* 2022; 85 (2): 51 - 58

Palabras clave: vacunas, vacuna COVID-19, virus SARS-CoV-2

MESSENGER RNA VACCINES AGAINST COVID-19

SUMMARY

COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus was declared an international public health emergency on January 30, 2020. The objective of this review is to present the first-generation vaccines against COVID-19 obtained with messenger ribonucleic acid, as well as indications and vaccination schedules. These vaccines are of particular interest because they can be developed in a laboratory, with materials that are readily available. The messenger ribonucleic acid vaccines, BNT162b2 (Pfizer-Biontech COVID-19) have a 91% efficacy in preventing COVID-19 infections, hospitalizations, and death, and mRNA-1273 (Moderna COVID-19, SPIKEVAX™) have a 93% efficacy in the prevention of the virus and 98% in the prevention of serious forms of the disease. The two vaccines are composed of a messenger ribonucleic acid, lipid nanoparticles and stabilizers. They may not be as effective in preventing infection from variants of the virus. Hence, a new generation of new vaccines are being developed against the variants of concern, polyvalent vaccines (mixture of first- and second-generation vaccines) and vaccines with less messenger ribonucleic acid, strategies that will lead to administering vaccines as an initial series of vaccination or boosters. *Arch Venez Puer Ped* 2022; 85 (2): 51 - 58

Key words: vaccines, COVID-19 vaccine, SARS-CoV-2 virus

INTRODUCCIÓN

La enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) pandemia y emergencia de salud pública el 30 de enero de 2020 (1). De inmediato se inició la carrera científica para lograr una vacuna. Varias fueron los candidatos a vacuna y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) pudo emplear su autoridad de Autorización de Uso de Emergencia (EUA,

por sus siglas en inglés) de "productos médicos no aprobados, para diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades graves o potencialmente mortales cuando se cumplen ciertos criterios, incluyendo que no haya alternativas adecuadas, aprobadas y disponible"(2). El objetivo de la presente revisión es presentar las vacunas de primera generación contra la COVID-19 obtenidas con tecnología de ácido ribonucleico mensajero (ARNm).

EL AGENTE CAUSAL DE LA COVID-19

Es el virus denominado SARS-CoV-2, pertenece a la familia Coronaviridae, posee un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena continua, formada por unos 30.000 nucleótidos (3). El genoma está protegido por una nucleocápside que a su vez está recubierta por una envoltura lipídica. El genoma viral codifica para cuatro proteínas estructurales y se denominan S o espiga, M o membrana, E o envoltura y N o nucleocápside. El virus codifica además 15 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias (4,5). El mayor énfasis se

- 1) Pediatra neonatólogo. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela. ORCID: 0000-0002-0834-8621
- 2) Pediatra Infectólogo. Clínica metropolitana. Caracas. Venezuela. ORCID:0000-0002-3563-9053
- 3) Pediatra. Centro médico docente La Trinidad. Caracas. Venezuela. ORCID: 0000-0003-2666-2144

Autor corresponsal: Dr. Juan Carrizo-Chuecos
teléfono: + 1 786 760 3071 /
e-mail: carrizotercero@gmail.com

ha puesto hasta ahora en la proteína S, que es la que por medio de su segmento de unión al receptor (en inglés “receptor binding domain” o RBD) se une al receptor celular ACE2 (enzima convertidora de angiotensina-2) que es el receptor funcional en las células para el SARS-CoV-2 y, así iniciar el proceso de infección (4,5).

Variantes del virus.

Los virus como el SARS-CoV-2 evolucionan constantemente a medida que se producen cambios en el código genético (provocados por las mutaciones genéticas o la recombinación viral) durante la replicación del genoma. Una variante tiene una o más mutaciones que la diferencian de las otras variantes del virus; se han documentado múltiples variantes del SARS-CoV-2 en los Estados Unidos y a nivel mundial (Alpha, Beta, Delta, Ómicron y otros). Los científicos monitorean todas las variantes, pero pueden clasificar algunas de ellas como variantes de bajo monitoreo, variantes de interés, variantes de preocupación y variantes con consecuencias graves.

El 30 de noviembre del 2021, el grupo Inter agencias del SARS-CoV-2 (SIG) del gobierno de los EE. UU. clasificó a la variante B.1.1.529 (ómicron) como variante de preocupación (VOC). Por cumplir las características de posible mayor transmisibilidad, posible reducción en la neutralización con algunos tratamientos de anticuerpos monoclonales con EUA, y posible reducción en la neutralización por sueros post vacunación (5, 6, 7).

VACUNAS CONTRA LA COVID-19

Los científicos han estado estudiando y trabajando en las vacunas de ARNm por décadas. Se han estudiado versiones de vacunas de ARNm contra la influenza, el zika, la rabia y el citomegalovirus (CMV). Obtenida la información necesaria acerca del virus que causa la COVID-19, la comunidad científica comenzó a diseñar las instrucciones del ARNm, para integrarlas a una vacuna, que puede desarrollarse en un laboratorio, con materiales que están disponibles fácilmente y producir grandes cantidades de vacunas más rápido que con los otros métodos de producción de vacunas. Las vacunas de ARNm cuando se administran enseñan a las células humanas que están en el sitio de la inyección a producir la proteína S, las células descomponen el ARNm y lo eliminan, y la proteína S originada es procesada y transportada al exterior de la célula, donde es presentada al sistema inmune que reconoce a esta proteína como extraña e inicia la producción de anticuerpos que pueden combatir el virus natural si la persona vacunada se infecta posteriormente (3,5,7).

Ninguna de las vacunas de ARNm modifica el ADN (ácido desoxirribonucleico) de las células. (5) El ARNm creado para las vacunas es frágil y solo da las instrucciones a las células para crear anticuerpos contra el SARS-CoV-2, no entra al núcleo de la célula. Debido a que no contienen el virus para producir inmunidad, no puede causar la COVID-19 (8).

El ARNm de las vacunas es creado en un laboratorio con nucleósidos modificados, protegido por una nanopartícula lipídica, el objetivo es enseñar a nuestras células a producir una proteína o solo una porción, la cual es inocua; en este caso es la proteína S. (2, 3,5, 7) En la fabricación de las vacunas de ARNm de los laboratorios Moderna y Pfizer los ingredientes menos comunes son los lípidos especializados. Estos lípidos integran las nanopartículas lipídicas que protegen el ARNm de la proteína de la espícula y ayudan a transportarlo de forma segura hasta el interior de las células. La tecnología de las nanopartículas lipídicas existe desde hace casi treinta años. Para posibilitar la creación de vacunas de ARNm, fue necesario descubrir y desarrollar los lípidos adecuados. Es importante señalar que, aunque son nuevos, estos ingredientes lipídicos son anteriores a la pandemia de la COVID-19 (4). Para completar la composición de estas vacunas están los estabilizadores de sales y azúcares, cuyo objetivo es mantener estables las moléculas de la vacuna mientras la vacuna se fabrica, congela, envía y almacena hasta que esté lista para administrarse al receptor (5-10).

TIPOS DE VACUNAS CON ARNM

En la primera generación de estas vacunas existen tres tipos:

- BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19)
- mRNA-1273 (Moderna COVID-19, SPIKEVAX™)
- CVnCoV (CureVac).

CvnCov demostró eficacia de 48%, según los resultados del estudio clínico realizado en 10 países. CureVac, farmacéutica alemana, se retiró del proceso de evaluación para enfocar sus esfuerzos en un programa diferente de desarrollo de otra vacuna contra la COVID-19. En esta revisión se desarrollarán las dos primeras (11).

Vacuna 1-BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19)

La vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 autorizada en un inicio por la FDA (11 de diciembre de 2020) para personas de 16 años y más, se comercializa como Comirnaty®. No se realizó ninguna modificación en la fórmula de la vacuna con el cambio de nombre (12).

Presentación, composición e ingredientes

Se presenta en vial multidosis con una cápsula de cierre de color morado. Un vial con 0,45 ml contiene 6 dosis de 0,3 ml cada una. Una dosis (0,3 ml) contiene 30 microgramos de tozinamerán, una vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas. El tozinamerán es un ARNm monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

Ingredientes

Comirnaty® 30 microgramos/dosis (vial tapa morada) para adultos y adolescentes a partir de 12 y más años, la formulación actualizada de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-

19 para personas de 12 y más años (vial con tapa gris) y la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 para personas de seis (6) meses a 11 años (vial con tapa naranja), contienen los mismos ingredientes; solo que los individuos de 12 y más años reciben dosis más alta que los de las edades de seis (6) meses a 11 años.

- Ingredientes de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Comirnaty®) para adultos y adolescentes de 12 y más años.

1-Ácido ribonucleico mensajero (ARNm). ARNm modificado con nucleósidos denominado tozinameran.

2-Lípidos (grasas): 2[(polietilenglicol (PEG))-2000]-N, N-ditetradecilacetamida, 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfolina, colesterol (derivado de plantas) y (4-hidroxibutil) azanodil bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato).

3- Estabilizadores sales y azúcar: Fosfato de sodio dibásico dihidrato, fosfato monobásico de potasio, cloruro de potasio, cloruro de sodio (sal de mesa básica) y sacarosa (azúcar de mesa básico)

- Ingredientes de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Comirnaty®) para niños de 5 a 11 años de edad.

La vacuna de formulación actualizada de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 para personas de 12 y más años y la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 para personas de 5 a 11 años contienen los mismos ingredientes con la variación, en ésta última, de los estabilizadores; en la cual se agrega trometamina y clorhidrato de trometamina. De acuerdo con las farmacéuticas Pfizer y Moderna, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y con aprobación de la FDA; la trometamina sirve para que la vacuna se mantenga estable por más tiempo durante su refrigeración (10-13).

Vacuna mRNA-1273. Vacuna Moderna COVID-19m

Spikevax™ es la marca comercial de la vacuna de la farmacéutica Moderna. La fórmula de la vacuna no sufrió ninguna modificación desde su autorización de uso de emergencia. La FDA la autoriza para personas de 18 años y más (14).

Presentación, composición e ingredientes.

Presentada en vial de 10 dosis con 0,5 ml o vial de 20 dosis con 0,25 ml cada una. Una dosis 0,5 ml y una dosis de 0,25 ml contienen 100 microgramos y 50 microgramos respectivamente de elasomerán, una vacuna de ARNm, encapsulado en nanopartículas lipídicas SM-102. Elasomerán es un ARNm monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelar a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

Ingredientes

1. ARNm modificado con nucleósidos denominado elasomerán.
2. Lípidos (grasas): PEG2000-DMG: 1,2-dimiristoil-rac-glicerol, metoxipolietilenglicol, 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfolina, BotaniChol® (colesterol

que no es de origen animal) y SM-102: heptadecano-9-yl 8-((2-hidroxietil) (6-oxo-6-(undeciloxi) hexil) amino) octanoato.

3. Sal, azúcar, estabilizadores de ácidos y ácido: Acetato sódico, sacarosa (azúcar de mesa), Trometamina, Clorhidrato de trometamina y ácido acético (10, 13,14).

Ingredientes no utilizados.

No hay ingredientes en estas vacunas más allá de los ya citados:

- Sin conservantes como timerosal o mercurio o cualquier otro conservante.
- Sin antibióticos como la sulfonamida o cualquier otro antibiótico.
- No hay medicamentos o terapias como la ivermectina o cualquier otro medicamento.
- No contiene tejidos como células fetales abortadas, gelatina o cualquier material de cualquier animal.
- Sin proteínas alimenticias como huevos o productos de huevo, gluten, maní, nueces de árbol, productos de nueces o cualquier subproducto de nueces.
- No metales como hierro, níquel, cobalto, titanio, aleaciones de tierras raras o cualquier producto manufacturado como microelectrónica, electrodos, nanotubos de carbono u otras nanoestructuras, o semiconductores de nanocables.
- Sin látex. Los tapones de los viales utilizados para contener la vacuna tampoco contienen látex.

EFICACIA DE LAS VACUNAS

La efectividad de las vacunas mide cuán bien protege a las personas para prevenir infecciones, enfermedad sintomática, hospitalizaciones y muertes. El 23 de agosto de 2021, la vacuna Comirnaty® recibió la aprobación completa por parte de la FDA. Los datos de fabricación demostraron que la vacuna tiene eficacia de 91 % en la prevención de infecciones, hospitalizaciones y muerte por la COVID-19. Datos recientes muestran disminución de la cantidad de anticuerpos a lo largo del tiempo. Aun así, la cantidad es más elevada en comparación con los vacunados con vacunas adenovirales (J&J/Janssen COVID-19), pero menos elevados en comparación con los vacunados con Moderna. En consecuencia, se ha observado reducción de 20% a 30 % en la eficacia frente a la variante delta. Frente a ómicron para enfermedad sintomática ha decaído en 20 % pero la eficacia se recupera con una dosis de refuerzo (de 55 a 80%). La protección contra la hospitalización y la muerte sigue siendo alta [por encima de 90% de eficacia, incluso con delta] (15,16,17).

Igualmente, el 31 de enero de 2022, la vacuna Spikevax™ obtuvo la aprobación completa de la FDA ya que sus datos de fabricación muestran que tiene eficacia de 93% en la prevención de la enfermedad y de 98% en la prevención de formas graves de la enfermedad. Recientemente se reportan disminu-

ción de la cantidad de anticuerpos al pasar el tiempo, sin embargo, la cuantía de anticuerpos parece permanecer más elevados en comparación con las otras vacunas. Por consiguiente, se ha observado disminución de 20 % a 30% de la eficacia contra la enfermedad sintomática frente a delta. Frente a ómicron, la eficacia contra enfermedad sintomática ha decaído aún más (se calcula que podría estar entre el 55 y 80%); eficacia que se aumenta con una dosis de refuerzo (15,16,17).

Para estas dos vacunas la protección contra la hospitalización y la muerte sigue siendo alta, por encima del 90% de eficacia, incluso con delta (18). Aunque aún no hay suficiente información para ómicron, el hecho que las células T (que son las que nos protegen contra enfermedad grave) se vean poco afectadas por las mutaciones en dicha variante, hace esperar que la protección contra enfermedad grave y muerte se mantenga elevada (15).

INDICACIONES DE LAS VACUNAS COMIRNATY® Y SPIKEVAX™

Recomendadas para la vacunación contra la COVID-19 para todas las personas de 6 meses de edad y más. (4,5). Vía de administración intramuscular exclusivamente. Región anatómica del musculo deltoides.

Esquemas de administración de Comirnaty®

Para adolescentes a partir de los 12 años y adultos.

Existen dos (2) formulaciones de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech para uso en personas de 12 años y mayores. La vacuna Comirnaty® de Pfizer-BioNTech (tapa gris) para personas de 12 años y mayores autorizada para la EUA y la vacuna Comirnaty® (tapa morada) aprobada por la FDA y pueden utilizarse de forma intercambiable. Estas presentaciones no deben utilizarse en personas de 5 a 11 años (tapa naranja) debido al potencial de errores en la administración de la vacuna, incluyendo errores de dosificación (10).

- Serie primaria: administrar dos (2) dosis de 30 mcg (0,3 ml de formulación de tapa morada o gris) cada una con tres (3) a ocho (8) semanas de diferencia.
 - o Para individuos inmunocomprometidos, se administra una tercera dosis al menos cuatro (4) semanas (28 días) después de la segunda.
- Dosis de refuerzo: se recomienda una (1) dosis de 30 mcg (0,3 ml de formulación de tapa morada o gris) para todas las personas de 12 años y más al menos cinco (5) meses después de la última dosis de la serie primaria
 - o En pacientes inmunocomprometidos, se recomienda la dosis de refuerzo al menos tres (3) meses después de la última dosis.
- En los Estados Unidos, se recomienda una segunda dosis de refuerzo (30 mcg), administrada cuatro meses después de la primera dosis de refuerzo para personas mayores de 50 años o mayores de 12 años y a personas inmunocomprometidas (18-21).

Para niños de 5 a 11 años. Formulación tapa naranja:

- Serie primaria: administrar dos (2) dosis de 10 mcg (0,2 ml) cada una con tres (3) a ocho (8) semanas de diferencia.
- Dosis de refuerzo: se recomienda una (1) dosis de 10 mcg (0,2 ml) al menos cuatro meses después de completar la serie primaria.
- Para pacientes inmunocomprometidos, la FDA ha autorizado y los CDC sugieren una tercera dosis en la serie primaria, administrada al menos cuatro (4) semanas (28 días) después de la segunda dosis. y una dosis de refuerzo al menos tres (3) meses después de terminar la serie primaria (18-24).

La formulación con dosis más baja debe usarse para todos los niños en el rango de edad de 5 a 11 años, independientemente de la edad y peso. Quienes cumplan 12 años antes de completar su esquema de vacunación, deberán completarlo con la dosis recomendada para adolescentes a partir de los 12 años; sin embargo, si reciben la dosis más baja después de cumplir 12 años, generalmente no es necesario repetirla.

Comirnaty® también se puede administrar como dosis de refuerzo a personas de 18 años y mayores, que hayan recibido una pauta primaria de otras vacunas de ARNm o una vacuna de vector adenovirus (18,19).

Para niños de 6 meses a 4 años.

- Serie primaria: tres (3) dosis de tres (3) microgramos (0,2 ml de la formulación de tapa naranja) con intervalo de tres a ocho semanas (21 a 56 días) y la tercera dosis están separadas al menos por 8 semanas (2 meses) (18-21).

Refuerzo: No se autoriza refuerzo para este grupo de edad (9,11).

Esquemas de administración de Spikevax™

Para 18 años y más

- Serie primaria: dos (2) dosis de 100 mcg (0,5 ml) cada una, con uno a dos meses de diferencia (28 a 60 días). Las personas sanas <65 años pueden extender el intervalo a ocho semanas (22).
- Dosis de refuerzo: se recomienda una (1) dosis de 50 mcg (0,25 ml o 0,5 ml) según formulación [5,25,11] al menos cinco (5) meses después de la última dosis de la serie primaria. Para los adultos mayores de 50 años se recomienda un segundo refuerzo al menos cuatro (4) meses después del primer refuerzo.
- Para individuos con inmunosupresión, se administra una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda.
- Refuerzo en individuos inmunocomprometidos, se recomienda la dosis de refuerzo al menos tres meses después de la última dosis. En los Estados Unidos, se recomienda una segunda dosis de refuerzo (50 mcg), administrada al menos cuatro (4) meses después de la

primera dosis de refuerzo para personas mayores de 12 años (14,18,19,20,22,24,25,26).

De 6 meses de edad a 17 años.

- Serie primaria: Dos (2) dosis con cuatro (4) a ocho (8) semanas de diferencia
- Refuerzos: actualmente no se autoriza una dosis de refuerzo para niños y adolescentes que recibieron una serie primaria de Moderna (14).

INTERCAMBIO DE TIPOS DE VACUNAS

Completando la serie primaria para las vacunas de ARNm, los CDC sugieren de ser posible que la serie primaria se complete con la misma vacuna (no hay datos suficientes para informar la eficacia y seguridad de la alternancia de vacunas de ARNm para la serie primaria); de no poderse cumplir esta sugerencia, los CDC recomiendan retrasar la segunda dosis para que se pueda usar el mismo producto de vacuna o administrar la segunda dosis con otro producto, al menos 28 días después de la primera dosis. Para las personas que recibieron una primera dosis de una vacuna de ARNm pero que no pueden recibir ninguna vacuna de ARNm para la segunda dosis (p. ej., debido a contraindicaciones), se puede administrar la vacuna Ad26.COV2, al menos 28 días después de la dosis de la vacuna de ARNm siempre que no haya también una contraindicación para Ad26.COV2.S. La vacuna Ad26.COV2.S es un vector de adenovirus humano tipo 26 recombinante, incompetente para la replicación, que codifica la proteína de punta del SARS-CoV-2) de longitud completa en una conformación estabilizada por prefusión (27,28).

Dosis de refuerzo: la FDA y los CDC indican que una (1) dosis de refuerzo puede ser una vacuna diferente a la utilizada para la serie primaria (refuerzo heterólogo), y es acertada la sugerencia de los CDC de usar una vacuna de ARNm en lugar de Ad26.COV2. S cuando la serie primaria fue con Ad26.COV2.S. El intervalo para la dosis de refuerzo dependerá de la vacuna administrada para la serie primaria. El respaldo para el uso de una vacuna diferente para la dosis de refuerzo proviene de estudios que indican que existe una inmunogenicidad robusta con dosis primarias y de refuerzo heterólogas (19,20) y una eficacia al menos comparable a la observada con refuerzos homólogos. En particular, si se comienza la dosis primaria con Ad26.COV2. S, la dosis de refuerzo con una vacuna de ARNm se ha asociado con una mayor eficacia que el refuerzo con una vacuna Ad26.COV2.S (27-32).

En un ensayo abierto, los participantes que habían recibido una serie primaria de una de las tres vacunas [Comirnaty®, Spikevax™ y J&J/Janssen COVID-19 ([Ad26.COV2. S)] aprobadas en los Estados Unidos recibieron una dosis de refuerzo con la misma vacuna o una de las otras dos. En todos los grupos, los títulos de anticuerpos neutralizantes y de unión (dirigidos al virus de tipo salvaje y variantes) después de la dosis de refuerzo aumentaron al menos cuatro veces en comparación con las cantidades previas al re-

fuerzo, y el refuerzo heterólogo dio como resultado respuestas de anticuerpos similares o superiores a las que se obtienen al usar la misma vacuna para el refuerzo (28-37). No se identificaron problemas de seguridad; la frecuencia y duración de los síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, escalofríos, mialgias) puede ser ligeramente mayor con las dosis de refuerzo de mRNA-1273 (31).

Coadministración con otras vacunas. Los CDC especifican que las vacunas contra la COVID-19 se pueden administrar en cualquier momento y simultáneamente con otras vacunas (12,14).

Enfermedad concomitante. La vacunación se debe posponer en personas que presenten enfermedad febril aguda grave o infección aguda. La presencia de alguna infección leve y de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación (12,14).

Efectos secundarios después de recibir una vacuna de COVID-19

En el sitio de la inyección se observan dolor, enrojecimiento e hinchazón y en manera generalizada cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, fiebre y náuseas (12,14)

Efectos adversos. La anafilaxia después de la vacunación contra el COVID-19 es rara. Se reporta una tasa de aproximadamente cinco (5) casos por millón de dosis. El 86 % de los casos han ocurrido en personas con antecedentes de reacciones alérgicas y en 90 % ocurrió en los 30 minutos posteriores a la vacunación.

Miocarditis y pericarditis

Patologías observadas en adolescentes varones y adultos jóvenes. Una revisión en Vaccines Adverse Event Reporting System (VAERS) de diciembre de 2020 a agosto de 2021 encontró riesgo de miocarditis después de las vacunas de ARNm COVID-19. Se administraron más de 350 millones de vacunas y los científicos de los CDC (5) descubrieron que las tasas de miocarditis eran más altas después de la segunda dosis de una vacuna de ARNm entre los hombres en los siguientes grupos de edad:

- 12 a 15 años (70,7 casos por un millón de dosis de Pfizer-BioNTech)
- 16-17 años (105,9 casos por un millón de dosis de Pfizer-BioNTech)
- 18-24 años (52,4 casos y 56,3 casos por millón de dosis de Pfizer-BioNTech y Moderna, respectivamente).

Estos datos han generado preocupación sobre este riesgo en los niños más pequeños. Aunque se desconoce el riesgo preciso de miocarditis asociada a la vacuna entre los niños de 5 a 11 años (38-41).

Síndrome de Guillain Barré (GBS).

Informado en hombres de 50 años y más. Según un análisis de Vaccine Safety Datalink, se encontró que la tasa de GBS dentro de los primeros 21 días posteriores a la vacuna-

ción con J&J/Janssen COVID-19 (Ad26.COV2.S) fue 21 veces mayor que después de Pfizer-BioNTech o Moderna. Después de los primeros 42 días, la tasa de GBS fue 11 veces mayor después de la vacunación Ad26.COV2.S , no así para Pfizer-BioNTech o Moderna (41).

CONCLUSIONES

Con el actual problema del SARS-CoV-2 , sus variantes y subvariantes emergentes, se busca optimizar el desarrollo de la técnica con ARNm. Además, se necesitan vacunas nuevas y mejoradas contra varios patógenos clásicos, para reemplazar vacunas que son subóptimas en términos de eficacia o seguridad.

Hasta ahora, la investigación revela que las vacunas de ARNm contra la COVID-19 utilizadas en los Estados Unidos siguen brindando protección para evitar enfermedad grave, ser hospitalizado o morir a causa de las variantes conocidas en circulación. Es posible que no sean tan eficaces para prevenir una infección por variantes del virus. De allí que las variantes de coronavirus han forzado a las farmacéuticas a desarrollar una nueva generación de sus vacunas ya aprobadas contra el covid-19. Moderna y Pfizer son dos de las compañías que ya trabajan con este propósito; ya sea desarrollando nuevas vacunas contra las variantes de cuidado (Ómicron), vacunas polivalentes (mezcla de vacunas de primera y segunda generación) y vacunas con menos cantidad de ARNm, estrategias que llevarán a administrar vacunas como serie inicial de vacunación o de refuerzos.

En todo caso el tema de vacunas contra el virus SARS-CoV-2 es impredecible, esquemas de vacunación estables y duraderos no será posible a corto plazo pues, en breves periodos de tiempo el panorama de ellos puede cambiar según se conozca más el comportamiento del virus(variantes). Los esquemas vacunales presentados son los aprobados hasta la fecha de publicación de esta revisión.

REFERENCIAS

1. OPS. La OMS caracteriza a la COVID-19 como una pandemia. [Internet] 11 de marzo 2020 [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
2. FDA. U.S. FOOD/ DRUG. La EDA toma acción clave en la lucha contra el COVID-19 al emitir una autorización de uso de emergencia para la primera vacuna contra el COVID -19. [Internet] 11 de diciembre 2020., [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-toma-accion-clave-en-la-lucha-contra-el-covid-19-al-emitir-una-autorizacion-de-uso-de>
3. Esparza J, García A, Figueroa M, Pujol FH. Nuevos retos en el desarrollo y uso de vacunas contra la COVID-19. *salus* [Internet]. 16 de febrero de 2022 [citado 31 de agosto de 2022];25(3):8-14. Disponible en: <https://www.revistas.uc.edu/ve/index.php/salus/article/view/126>
4. Marín R, Pujol FH, Sobrevia L, Rojas D. SARS- CoV-2 infection and oxidative stress in early-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* [Internet] 1 de marzo de 2022[citado el 31 de agosto de 2022] ;1868(3):166321. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8668602/>
5. CDC. Developing COVID-19 Vaccines.[Internet] July 20,2022. [Cited September 30,2022]., disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/distributing/steps-ensure-safety.html?s_cid=11700:fda%20covid%20vaccine:sem.ga:p:RG:GM:gen:PTN:FY22
6. CDC. Clasificación y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2.[Internet] 26 de abril de 2022; [citado 22 de julio de 2022]., disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1632158885160
7. Bakhshandeh B, Jahanafrooz Z, Abbasi A, Goli MB, Sadeghi M, Mottaqi MS, Zamani M. Mutations in SARS-CoV-2; Consequences in structure, function, and pathogenicity of the virus. *Microb Pathog.*[Internet] 2021 May; [Cited 2022 September 30]154:104831. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7955574/>
8. CDC. Información para entender cómo actúan las vacunas de ARNm contra el COVID-19.[Internet] 15 de julio de 2022.[citado el 6 de agosto de 2022]., disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html?s_cid=11349:vacunas%20arnm:sem.ga:p:RG:HM:gen:span:PTN:FY21
9. Peek LJ, Middaugh CR, Berkland C. Nanotechnology in vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* [Internet] 22 de mayo de 2008;[citado 13 de Agosto de 2022]; 60(8):915-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103321/>
10. CAS.American Chemical Society. Descripción de la nanotecnología empleada en las vacunas de la COVID-19. [Internet] 18 de febrero 2021; [Citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cas.org/es-es/resource/blog/understanding-nanotechnology-covid-19-vaccines>
11. ABC. Cure Vac desiste y abandona la posible comercialización de su vacuna contra el COVID-19. [Internet] 13 de octubre de 2021. [citado el 7 de agosto de 2022]., disponible en: https://www.abc.es/sociedad/abci-curevac-desiste-y-abandona-posible-comercializacion-vacuna-contra-covid-19-202110131551_noticia.html
12. Comirnaty, INN-COVID-19 MRNA Vaccine) nucleoside-modified. Ficha técnica (Internet=https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_es.pdf
13. CAS. American Chemical Society. Ingredientes de las vacunas de la COVID para niños menores de 5 años . [Internet] Febrero 2022.[Citado 6 de agosto 2022]. Disponible en: <https://www.cas.org/es-es/resources/blog/covid-vaccine-ingredients>
14. Spikevax. INN-elasomeroan. Ficha técnica o resumen de las características del producto.[Internet] [citado el 7 de agosto de 2022]., disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_es.pdf
15. IsGlobal. Instituto de Salud Global Barcelona. Preguntas específicas sobre las vacunas de Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen y Novavax. [Internet] 23 de diciembre de 2021.[citado 22 de julio de 2022]., disponible en: <https://www.isglobal.org/eficacia-de-las-vacunas-covid-19-aprobadas#vacuna-pfizer-biontech>
16. Dickerman BA, Gerlovin H, Madenci AL, et al. Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA- 1273 Vaccines in U.S. Veterans. *N Engl j Med* [Internet] January 13, 2022 [citado 4 de septiembre de 2022]; 386:105-115. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115463>

17. CDC. Actualización mensual sobre la eficacia de la vacuna contra el COVID-19. [Internet] 25 de agosto 2022[citado 4 de septiembre de 2022]., disponible en: <https://espanol.covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccine-effectiveness>
18. Wang L, Davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. Comparison of mRNA-1273 and BNT162b2 Vaccines on Breakthrough SARS-CoV-2 Infections, Hospitalizations, and Death During the Delta-Predominant Period. JAMA [Internet] January 20,2022. [citado 29 September, 2022];327(7):678–680. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788408>
19. Wallace M, Moulia D, Blain AE, Ricketts EK, Minhaj FS, Link-Gelles R, Curran KG, Hadler SC and cols. The Advisory Committee on Immunization Practices' Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine in Adults Aged ≥18 Years and Considerations for Extended Intervals for Administration of Primary Series Doses of mRNA COVID-19 Vaccines – MMWR [Internet] Mar 18 2022 [citado September 4 2022];71(11):416-421. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8942305/>
20. CDC. Moderna COVID-19 Vaccine for Children who Transition from a Younger to Older Age Group. [Internet] 23 Jun. 2022. [Citado 29 septiembre 2022]., disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/Moderna-Child-Age-Transition-508.pdf>
21. CDC. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Children who Transition from a Younger to Older Age Group. [Internet] 22 Agus 2022. [Citado 29 septiembre 2022]., disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/Pfizer-Child-Age-Transition-508.pdf>
22. CDC. Oliver S. ACIP Meeting May 19,2022. Updates to the Evidence to Recommendation Framework: Pfizer-BioNTech COVID-19 booster in children aged 5-11 years.[Internet] May 19,2022.[Cited Sep. 29,2022]., disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-05-19/06-covid-oliver-508.pdf>
23. FDA. U.S. FOOD/ DRUG. NEWS RELEASE. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals. [Internet] March 29, 2022 [Cited May 5, 2022]., disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>
24. CDC. Mantenerse al día con las vacunas contra el COVID-19, incluidas las dosis de refuerzo. [Internet] Sep. 2, 2022.[Cited Sep. 4, 2022]., disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html?CDC_AA_refVal=https%3A%252F%252Fwww.cdc.gov%252Fcoronavirus%252F2019-ncov%252Fvaccines%252Frecommendations%252Fchildren-teens.html
25. FDA NEWS RELEASE. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals.[Internet] March 29,2022. [Citado marzo 30,2022]., disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>
26. CDC. Los CDC recomiendan el refuerzo de Pfizer a los 5 meses, dosis primaria adicional para ciertos niños inmunocomprometidos. [Internet] 4 de enero 2022. [Citado 5 de enero 2022]., disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0104-Pfizer-Booster.html>
27. To the editor. Effectiveness of Homologous and Heterologous Covid-19 Boosters against Omicron. NEngl J Med. [Internet] June 23, 2022.[Cited Sep 4, 2022]; 386:2433-2435. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2203165>
28. Natarajan K, Prasad N, Dascomb K, Irving SA, Yang DH, Gaglani M, and col. Effectiveness of Homologous and Heterologous COVID-19 Booster Doses Following 1 Ad.26.COVS.2 (Janssen [Johnson & Johnson]) Vaccine Dose Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults - MMWR Morb Mortal Wkly Rep.[Internet] 2022 Apr 1.[Cited Sep 4, 2022];71(13):495-502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35358170/>
29. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, Rostad CA, Martin JM. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. N Engl J Med.[Internet] Mar 17, 2022. [Cited Sep. 4 2022];386(11):1046-1057.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8820244/>
30. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. N Engl J Med. [Internet] Marc 17, 2022. [Cited Sep. 30,2022 ;386(11):1046-1057. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116414?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
31. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COVS.2 Priming. N Engl J Med.[Internet] March 10, 2022, [Citado Sep. 29,2022];386(10):951-963. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116747?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
32. Baden L; El Sahly H; 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. [Internet] February 4, 2021. [Cited Sep. 30,2022; 384:403-416. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389> article citing articles
33. Mayr FB, Talisa VB, Shaikh O, Yende S, Butt AA. Effectiveness of Homologous or Heterologous Covid-19 Boosters in Veterans. N Engl J Med. [Internet] Apr 7, 2022;[Cited September 30,2022] ; 386(14):1375-1377. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139265/>
34. CDC. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19—Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. [Internet] January 28, 2022. [Cited September 30,2022]., disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e3.htm?s_cid=mm7104e3_w
35. Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, Lam EC, Nitido AD, Sheehan ML. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. Cell. NLM [Internet] 2022 Feb 3;[Cited 2022 September 30]; 185(3):457-466. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8733787/>
36. Bajema KL, Dahl RM, Evener SL, Prill MM, Rodriguez-Barradas MC, Marconi VC, et al. Comparative Effectiveness and Antibody Responses to Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines among Hospitalized Veterans - Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1-September 30, 2021.NLM [Internet], 2021 Dec 10; [Cited 2022 September 30]; 70(49):1700-1705. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8659185/>
37. Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, Ginde AA, Douin DJ,

- Olson SM, et al. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults - United States, March-July 2021. NLM [Internet] 2021 Aug 27; [Cited 2022 Sep 30]; 70(34):1156-1162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8389395/>
38. CDC. Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination — PCORnet, MMWR Morb Mortal Wkly Rep.[Internet]April 8, 2022. [Cited Sep 4, 2022]; 71(14): 517-523.Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7114e1.htm>
39. Chen C, Fu F, Ding L, Fang J, Xiao J. Booster dose of COVID-19 mRNA vaccine does not increase risks of myocarditis and pericarditis compared with primary vaccination: New insights from the vaccine adverse event reporting system. Front Immunol.[Internet] 2022 Sep 12;[Cited 2022 October 1]; 13:938322. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9510366/>
40. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. NLM [Internet] 2021 Jul 9;[Cited 2022 October 1].; 70(27):977-982. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8312754/>
41. OPS.OMS. consolidated regional and global information on adverse events following immunization (AEFI) against COVID-19 and other updates. Thirty-seventh report. [Internet] July 7, 2022.[Cited Sep 4, 2022]. Disponible en: <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/img/recursos/62f695e3330b6899d2b674105.pdf>