



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, UNAN-MANAGUA
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD
“LUIS FELIPE MONCADA”
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA
EN MICROBIOLOGÍA**

Tema:

Inmunización frente a la COVID-19

Sub Tema:

Tipos de vacunas aplicadas frente a la infección ocasionada por SARS-CoV-2 en el mundo, en los años 2020-2021.

Autores:

- Br. Leyna Estrella Baez
- Br. Reymon Stiven Umaña

Tutora: MSc. Kenia García Rosales

Marzo. Managua, Nicaragua.

Dedicatoria

Primeramente, a Jehová Dios, por ser el quien nos da el don de la vida y ser el regalador de dones.

A nuestros padres y familiares, por ser lo más importante y fundamental en la vida de cada uno de nosotros, que, con su amor incondicional, fueron siempre la clave por la cual tuvimos la dicha de concluir con esta meta.

Agradecimientos

Agradecemos a Jehová Dios, por regalarnos los dones suficientes y necesario para poder llegar hasta donde estamos, así como regalarnos el don maravilloso de la vida, a nosotros y cada una de las personas involucradas en este proceso educativo.

También agradecemos a nuestros padres y familiares, por ser los principales pilares de ayuda incondicional que tendremos siempre; a cada uno de nuestros maestros tanto dentro y fuera del recinto universitario, por el tiempo y enseñanzas.

De igual manera a nuestra Tutora MSc. Kenia García Rosales quien nos brindó su tiempo y guía para poder terminar este trabajo.

Managua, 11 de marzo del 2022

Valoración del tutor

El presente seminario de graduación con el subtema “**Tipos de vacunas aplicadas frente a la infección ocasionada por SARS-CoV-2 en el mundo, en los años 2020-2021**”, contiene información científica actualizada, siendo un valioso aporte bibliográfico sobre esta temática de gran importancia para la salud pública.

Por lo antes expuesto, a través de la presente y calidad de tutora, hago constar que el documento presentado por los bachilleres *Leyna María Báez Estrella* y *Reymon Stiven Umaña Diaz*, reúne los requerimientos establecidos para ser presentado ante el comité de evaluación del Departamento de Bioanálisis Clínico del Instituto Politécnico de la Salud, POLISAL, UNAN-Managua.

MSc. Kenia Lizeth García Rosales
Departamento de Bioanálisis Clínico
Tutora

Resumen

A finales de diciembre de 2019, se identificó por primera vez en Wuhan (China) un nuevo coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la enfermedad resultante es el COVID-19 (Enfermedad por Coronavirus 2019), que luego se convirtió en una pandemia mundial, sin embargo, desde el inicio de la pandemia ha existido un esfuerzo a nivel mundial para desarrollar una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2 que permita reducir la morbilidad, la mortalidad y conseguir una vuelta a la vida previa y a la normalidad de antes de la pandemia.

En esta investigación se describen los modelos vacúnales que se han utilizados en el mundo, como parte de su proceso de vacunación, haciendo énfasis en las eficacias que estas han tenido.

La información fue obtenida de artículos científicos y páginas web que desarrollaran la temática de estudio, documentación que plasma procesos, eficacias y efectos adversos que ocurrieron en el transcurso del desarrollo de las vacunas Pfizer, AstraZeneca, Moderna, Sinovac, Sputnik V y Abdala, realizados en diferentes países como Brasil, Sudáfrica, Reino Unido, China, Inglaterra, Cuba, Estados Unidos, Argentina y Rusia. La vacuna que presentó mejor eficacia es la Sputnik V con una eficacia del 92.7 %, estando en la fase III, de su desarrollo, mientras que vacunas como la AstraZeneca, Moderna y Pfizer presentan eficacias variadas, todo debido a parámetros a utilizar, todas las vacunas fueron utilizadas en individuos de ambos sexos, de 18 años a más, en personas vulnerables y algunos ensayos en participantes aleatorios, en la mayoría de los ensayos los efectos adversos presentados fueron similares, la tos, la hinchazón y dolor en el área de punción, fiebre, fueron los efectos adversos que presentaron la mayoría de personas en los ensayos de las diferentes vacunas.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	JUSTIFICACIÓN	3
III.	OBJETIVOS.....	5
3.1.	Objetivo general	5
3.2.	Objetivos específicos	5
IV.	DESARROLLO DEL SUBTEMA.....	6
4.1	Definición Coronavirus	6
4.2	Estructura Viral.....	6
4.3	Replicación.....	7
4.4	Patogenia.....	7
4.5	Signos y síntomas	8
4.6	Vacunas.....	9
4.6.1	Definición	9
4.6.2	Tipos.....	9
4.6.3	Métodos para el desarrollo de las vacunas antivirales	10
4.7	Modelos vacunales frente a SARS-CoV-2.....	16
4.7.1	Vacunas basadas en vectores virales	16
4.7.1.1	ChAdOx1 nCoV-19.....	16
4.7.1.2	Sputnik-V.....	17
4.7.2	Vacunas basadas en ácidos nucleicos.	18
4.7.2.1	mRNA-1273.....	18
4.7.2.2	BNT162b2.....	20
4.7.3	Vacunas basadas en virus inactivados	21
4.7.3.1	CoronaVac.....	21
4.7.4	Vacuna de subunidades RBD.....	22
4.7.4.1	Abdala	22
4.8.	Estudios documentados sobre los tipos de vacunas frente a la infección por SARS-CoV-2 existentes en el mundo 2020-2021.....	24
4.8.1	Fases clínicas de los ensayos realizados a los diferentes modelos vacunales contra SARS-CoV-2.....	26
4.8.1.1	ChAdOx1 nCoV-19.....	26
4.8.1.2	BNT162b2	28
4.8.1.3	mRNA-1273	29
4.8.1.4	Corona Vac.....	29
4.8.2	Eficacia de las vacunas frente a la COVID-19, reportada a partir de los estudios documentados.....	31

4.8.3 Efectos adversos relacionados a la aplicación de las vacunas frente a COVID-19, reportados en los estudios.	32
4.9 Medidas sanitarias	34
V. DISEÑO METODOLÓGICO.....	36
VI. CONCLUSIONES	38
VII. BIBLIOGRAFIA	39

I. INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 o síndrome respiratorio agudo severo es un tipo de coronavirus del tipo 2. Pertenece a la familia Betacoronavirus, este fue descubierto en Wuhan, China en el año 2019, es de origen zoonótico. Se han contabilizado más de 219 millones de contagios y más de 4 millones de decesos. Se ha estimado que la morbilidad en Latinoamérica en el cual 24% (alrededor de 250 millones de personas) tienen al menos una afección subyacente, y, por tanto, tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave. (Sanchez, N. 2020)

Desde la aparición del SARS-CoV-2 en el mundo, el pánico generalizado ha invadido al mundo entero, desde miles de nuevos casos y cientos de muertes por día, ciudades y países enteros cerrando sus fronteras, hasta el cambio en la economía de un país, sin embargo, muchos países se sometieron a la necesidad de buscar estrategias para evitar el contagio y más muertes. Las estrategias fueron de realizar pruebas de detección o diagnósticas, con el único fin de tener una detección temprana de los casos y así poder aislar a los contagiados, dando como resultados evitar la propagación y detectar posibles contagios que todavía no han desarrollado síntomas; sin dejar atrás la preparación y la reacción rápida de los gobiernos ante un nuevo virus, así como, tomar las medidas necesarias con el factor tiempo a su revés, tal fue el caso del distanciamiento social, que fue efectivo para evitar que sectores vulnerables se contagiasen, de ahí fue donde la OMS empezó a insistir acerca del distanciamiento social, el lavado regular de manos y la higiene al presentar cualquier síntoma, ya que estos son fundamentales para evitar la transmisión del virus, sin embargo pese a todos los esfuerzos y medidas, ha sido necesaria la búsqueda de estrategias más efectivas, como las vacunas. (Lima, L. 2020)

Las vacunas frente a agentes víricos han permitido erradicar unas pocas enfermedades infecciosas, como por ejemplo la viruela en humanos, o la peste bovina (también conocida como peste del ganado) en varias especies de animales empleados en ganadería. Ambos ejemplos muestran los beneficios que son capaces de ofrecer las vacunas al ser humano, ya sea de manera directa, como en el caso de la viruela, o indirecta, como en el caso de la peste bovina y el sector ganadero. Las vacunas que han sido aprobadas por la OMS y la comunidad científica

consideran que una vacuna, contra cualquier enfermedad, es exitosa cuando su efectividad supera el 50 por ciento. (Rodríguez & Plotkin, 2020)

Hasta la fecha se han aprobado BioNTech y Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Sinopharm, Sinovac a raíz de los resultados positivos de las evaluaciones de su seguridad y eficacia. Otras vacunas se encuentran en distintas fases de evaluación como son como son la CureVac, Sanofi GSK, Novavax. (Rodríguez & Plotkin, 2020)

América Latina y el Caribe, superó las 1.5 millones de muertes por COVID en octubre 2021, el 24 de diciembre del año 2020, comenzaron las donaciones en Latinoamérica, vacunas como la Pfizer, Sinovac, Sputnik V, Moderna y la Abdala, fueron las primeras vacunas donadas, además de los acuerdos de compra de los gobiernos (Harrison, C; Horwitz, L; Zisis, C. 2022)

La distribución fue muy distinta en cada país latino, sin embargo, siempre se priorizó pacientes vulnerables, trabajadores de la salud, trabajadores de servicios públicos. En Nicaragua se priorizó a personas con enfermedades crónicas y personas de la tercera edad. (Harrison, C; Horwitz, L; Zisis, C. 2022)

Se han realizados ensayos vacúnales tanto en Europa como Latinoamérica con el propósito de bajar los índices de morbilidad causada por dicho virus. Para febrero de 2021, diez vacunas han sido autorizadas para su uso público por al menos una autoridad reguladora competente. Además, hay unas 70 vacunas candidatas en investigación clínica, de las cuales 17 en ensayos de fase I, 23 en ensayos de fase I-II, 6 en ensayos de fase II y 20 en ensayos de fase III.

II. JUSTIFICACIÓN

La pandemia generada por el virus que causa el COVID-19 ha originado una crisis sanitaria, económica y social sin precedentes, a nivel mundial y regional. Desde la aparición del paciente cero, hasta el día de hoy, todas las naciones, regiones y países a nivel mundial, han sido congestionadas económica y sanitariamente por la infección del nuevo *Coronavirus*.

El desarrollo, junto con la aprobación, fabricación y distribución de vacunas seguras y efectivas son pasos determinantes para enfrentar los riesgos a la vida y a la salud derivados de la pandemia; disminuir la sobrecarga de los sistemas de salud, y mitigar los efectos de las medidas de salud pública que han sido implementadas para contener el contagio, es decir, la vacunación contra el SARS-CoV-2 puede reducir los riesgos de contraer y propagar el virus, haciendo que las vacunas también pueden ayudar a prevenir la enfermedad grave e incluso la muerte. (CIDH. 2021)

Además de querer contrarrestar el contagio y las muertes provocadas por el SARS-CoV-2, la crisis económica, social y psicológica son problemas difíciles de persuadir, sin embargo, la seguridad y los beneficios que trae consigo la vacunación mitigan un poco estos problemas, debido a que la vacunación contrarresta en gran parte el temor de no estar lo suficientemente preparado para dar lucha contra el SARS-CoV-2; esto es de gran utilidad para que la gran población mundial vuelva a tomar los movimientos cotidianos, como trabajar, estudiar, hacer uso de instalaciones públicas y sobre todo divertirse, después de pasar meses en aislamiento, regresar a la vida cotidiana le da un respiro a cada país y a cada habitante, con la cuarentena de lado, las personas vuelven a lo cotidiano, ayudando a avanzar de nuevo la estabilidad económica de los países, así como, la seguridad de volver a la vida social libremente, sin dejar atrás y de un lado el seguir tomando las medidas de higienes necesarias.

Es de vital importancia y de gran necesidad que en Latinoamérica y el mundo se investigue esta nueva enfermedad causada por el SARS-CoV-19, así como tener trabajadores de la salud altamente calificados y actualizados en los temas de interés mundial, procurando estar preparados para actuar eficiente y rápidamente ante cualquier rebrote y tener las herramientas e investigación necesarias para estudiar e investigar cualquier mutación que se presente, por tal razón se expone el presente seminario con el objetivo de exponer los tipos de vacunas aplicadas frente a la infección ocasionada por SARS-CoV-2 en el mundo en los años 2020-2021 .

En el presente documento se recopiló información proveniente de artículos revisados, informes y ensayos acerca de cada una de las vacunas usadas en el proceso de vacunación en el mundo, esto con el fin de obtener datos acerca de las fases clínicas, la eficacia, los efectos adversos reportados. Este trae consigo el beneficio de aportar información actualizada acerca del tema tanto a la población en general y a estudiantes, docentes y analistas clínicos interesados en temas relacionados a la inmunización frente a COVID-19.

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Exponer los tipos de vacunas aplicadas frente a la infección ocasionada por SARS-CoV-2 en el mundo en los años 2020-2021.

3.2. Objetivos específicos

1. Explicar los métodos para el desarrollo de las vacunas antivirales.
2. Documentar estudios sobre los tipos de vacunas frente a la infección por SARS-CoV-2 existentes en el mundo.
3. Enumerar las fases clínicas de los ensayos realizados a los diferentes tipos de vacunas contra SARS-CoV-2.
4. Presentar la eficacia de las vacunas frente a la COVID-19, reportada a partir de los estudios documentados.
5. Enumerar los efectos adversos relacionados a la aplicación de las vacunas frente a COVID-19, reportados en los estudios.

IV. DESARROLLO DEL SUBTEMA

4.1 Definición Coronavirus

Pertenecientes al orden Nidovirales y a la familia Coronaviridae, estos virus envueltos de tipo ARN se distinguen en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma; siendo los dos primeros quienes infectan a los humanos, provocando enfermedades que van desde un resfrío leve hasta infecciones severas como el MERS (9), y el SARS causantes de miles de muertes. De los siete coronavirus que afectan a humanos (HCoV), cuatro son endémicos en todo el mundo y generan síntomas de resfrío, siendo los tipos 229E y OC43 los responsables del resfrío común, mientras que los tipos NL63 y HKU1 también se le asocian a problemas respiratorios. En algunos casos pueden producir infección en vías respiratorias inferiores, incluso neumonía en pacientes vulnerables, adultos mayores o personas inmunocomprometidas. (Vargas, C. 2020)

El origen de los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, parece ser zoonótico. En particular, los betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido su fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario; dicho intermediario para el SARS-CoV-2 fue la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos, y para el MERS-CoV fue el dromedario. Aún no es claro cuál pudo haber sido el intermediario para el SARS-CoV-2, o si pasó directamente del murciélago al humano. (Díaz, F. 2020)

4.2 Estructura Viral

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario; se cree que participa en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento del RNA de cadena simple. La mayoría de las proteínas codificadas en dichos ORFs no hacen parte de la estructura del virión, y por lo tanto se denominan no estructurales (NS). Además, el genoma cuenta con un extremo 5' no codificante, el cual tiene un gorro o cap, y un extremo 3' con una cola de poli (A), que le permiten actuar como RNA mensajero (mRNA). Aproximadamente las dos terceras partes codificantes del genoma hacia el extremo 5' están ocupadas por los ORFs 1a y 1b, los

cuales generan poliproteínas largas, que mediante proteólisis producen una gran cantidad de proteínas no estructurales de tamaño variable. Entre estas se destacan la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), una helicasa y dos proteasas; estas últimas se encargan de partir las poliproteínas en sus fragmentos funcionales. La otra tercera parte del genoma, hacia el extremo 3', contiene los ORFs correspondientes a las proteínas estructurales (S, E, M y N) y a otras nueve proteínas pequeñas de función desconocida, que se traducen a partir de mRNAs subgenómicos. (Díaz, F. 2020)

4.3 Replicación

Al llegar a la célula blanco, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S es luego clavada por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular. Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de una endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción. de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis (Díaz, F. 2020)

4.4 Patogenia

Según la literatura publicada y las observaciones clínicas de pacientes con COVID-19, se han propuesto hipótesis razonables sobre la patogénesis de la infección por SARSCoV-2 en humanos. El virus puede acceder al tracto respiratorio a través de las membranas mucosas, especialmente la nasal, orofaríngea y laríngea, y luego ingresar a los pulmones por continuidad. Posteriormente, ingresa a la sangre desde los pulmones causando viremia, y así, adquiere acceso y ataca a todos los órganos que expresan ECA2. ECA2, el receptor identificado como puerta de entrada para SARS-CoV-2, es una enzima adherida a la membrana celular de células ubicadas en el cerebro, corazón, arterias, endotelio respiratorio, pulmones, específicamente en sus células alveolares tipo II (AT2, por sus siglas en inglés), hígado, intestinos, riñones y testículos. Su función principal es reducir la presión arterial al catalizar la escisión de

angiotensina II (un péptido vasoconstrictor) en angiotensina 1–7 (un vasodilatador). El SARS-CoV-2 se une a toda célula corporal que expresa ECA2 y TMPRSS2 en su superficie, causando una respuesta inflamatoria sistémica. Esta se inicia con una tormenta de citocinas, la cual consiste en una liberación de grandes cantidades de citocinas pro inflamatorias (IFN-a, IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-a, TGFb, etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10). Se trata de un violento ataque del sistema inmune, causando daño alveolar difuso, insuficiencia orgánica múltiple y muerte, en los casos graves de infección por SARS-CoV-2, al igual que ocurrió con SARS-CoV-2 y ocurre con MERS-CoV25. La unión de SARS-CoV-2 a los receptores ECA2 ubicados en la superficie de las AT2 reviste especial importancia, ya que desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores, ocasionando un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La lesión característica de este síndrome, el daño alveolar difuso, ha sido encontrado en la mayoría de pacientes fallecidos por neumonía grave por COVID-19. (Mendoza, L. 2021)

El SARS-CoV-2 no solo obtiene la entrada a las células pulmonares a través de ECA2. Regula de forma negativa su expresión en la superficie de estas células, a tal grado que la enzima se torna incapaz de ejercer sus efectos protectores sobre los órganos corporales. La regulación negativa de la expresión de ECA2 en las células pulmonares, conlleva a la acumulación sin oposición de angiotensina II y a la activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se ha postulado, pero no probado, que esta actividad no controlada de angiotensina II puede ser en parte responsable de la lesión orgánica en COVID-19, conllevando a lesión pulmonar aguda, remodelación desfavorable del miocardio, vasoconstricción periférica y permeabilidad vascular aumentada. Mientras que la activación local del SRAA puede modular las lesiones pulmonares provocadas por la agresión viral. (Mendoza, L. 2021)

4.5 Signos y síntomas

Los síntomas más comunes, fiebre y tos, están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos sintomáticos. La fiebre puede ser alta y prolongada, lo que se asocia a desenlace desfavorable. La tos puede ser seca o productiva con igual frecuencia, y a veces se acompaña de hemoptisis. La fatiga es común, y las mialgias y la cefalea ocurren entre el 10%

y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias muy variables, desde 8% hasta más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio; la disnea puede aparecer desde el segundo día, pero puede tardar hasta 17 días, y dicha aparición tardía parece asociarse a desenlaces más graves. Otros síntomas de afectación del tracto respiratorio alto, como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea, se presentan en menos del 15% de los casos. (Díaz, F. 2020)

Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente entre el 10% y 20% de los pacientes. Las alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) también son frecuentes. Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico. Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina. (Díaz, F. 2020)

4.6 Vacunas

4.6.1 Definición

Una vacuna es una preparación destinada a generar inmunidad adquirida contra una enfermedad, mediante la estimulación de la producción de anticuerpos. Normalmente una vacuna contiene un agente que se asemeja a un microorganismo causante de la enfermedad y a menudo se hace a partir de formas debilitadas o muertas del microbio, sus toxinas o una de sus proteínas de superficie. El agente estimula el sistema inmunológico del cuerpo a reconocer al agente como una amenaza, destruirla y guardar un registro de este, de modo que el sistema inmune puede reconocer y destruir más fácilmente cualquiera de estos microorganismos que encuentre más adelante. (Wikipedia, 2022)

4.6.2 Tipos

Las vacunas pueden estar compuestas de bacterias —que se las suele llamar bacterianas— o de virus que han sido criados con tal fin, ya sea atenuándolos o inactivándolos. También pueden

crearse a partir de las toxinas que producen esas bacterias o virus, o con partes de ellos que sirven para que el cuerpo las identifique sin causarle daño. Existen cuatro tipos de vacunas principales:

- Vivas atenuadas: microorganismos que han sido cultivados expresamente bajo condiciones en las cuales pierden o atenúan sus propiedades patógenas. Suelen provocar una respuesta inmunológica más duradera y son las más usuales en los adultos. Esto se debe a que el microorganismo, aunque está debilitado, no se encuentra inactivado y crea una ligera infección que es combatida de forma natural por el sistema inmune. Entre las vacunas de este tipo se encuentran las de la fiebre amarilla, sarampión, rubéola, paperas o varicela.
- Inactivadas: microorganismos dañinos que han sido tratados con productos químicos o calor causando la muerte del patógeno, pero manteniendo su estructura. Este tipo de vacunas activa el sistema inmune, pero el agente dañino no ataca al huésped y es incapaz de reproducirse, ya que se encuentra inactivo. Esto genera menos efectos secundarios causados por el agente patógeno. Ejemplos de este tipo son las vacunas de la gripe (algunas), rabia o la hepatitis A.
- Toxoides: son componentes tóxicos inactivados procedentes de microorganismos, en casos donde esos componentes son los que de verdad provocan la enfermedad, en lugar del propio microorganismo. En este grupo se pueden encontrar el tétanos y la difteria.
- Subunidades, recombinantes, polisacáridos y combinadas: utilizan partes específicas del germen, como su proteína, polisacáridos o cápsula (carcasa que rodea al germen). Dado que las vacunas solo utilizan partes específicas del germen, ofrecen una respuesta inmunitaria muy fuerte dirigida a partes claves del germen. Entre las vacunas de este tipo están las de *Haemophilus influenzae* del tipo B (también conocido como *bacilo de Pfeiffer*), hepatitis B o el virus del papiloma humano. (Wikipedia, 2022)

4.6.3 Métodos para el desarrollo de las vacunas antivirales

4.6.3.1 Vacunas vivas

Una vacuna viva consiste de un microorganismo que se puede replicar por sí mismo en el individuo o que puede infectar células y actúa como un inmunógeno sin causar la enfermedad natural. Las vacunas vivas usualmente producen tanto inmunidad humoral como celular. Algunas vacunas vivas se acercan al concepto de una vacuna ideal, por cuanto pueden producir

una protección duradera con pocos efectos secundarios usando una o dos dosis. La vacuna viva es atenuada, lo cual significa que su capacidad de causar enfermedad ha sido virtualmente eliminada en aquellos individuos inmunocompetentes para quienes la vacuna ha sido diseñada. Un aspecto importante a considerar es que los microorganismos atenuados pueden ser transmitidos a otros individuos no vacunados e incluso a individuos con algún tipo de compromiso inmunológico, en quienes eventualmente pueden causar enfermedad.

Aunque estas propiedades de las vacunas vivas hacen parecer deseable que todas las vacunas sean de este tipo, esto no es técnicamente posible para la mayoría de las vacunas que se desarrollan actualmente. Particularmente, existen dos problemas fundamentales en la atenuación de microorganismos. La primera dificultad radica en el mecanismo de atenuación del microorganismo, es decir, como hacerle perder su patogenicidad, sin que pierda las capacidades de multiplicarse en el hospedero y de producir una respuesta inmune apropiada. La segunda dificultad consiste en cómo lograr la estabilidad de la atenuación, debido a que los microorganismos mantienen su capacidad de multiplicación y pueden eventualmente revertir la fase virulenta

4.6.3.2 Técnicas clásicas de atenuación

Las técnicas clásicas de atenuación son aquellas que no utilizan la metodología del ADN recombinante. Existen cuatro técnicas de atenuación de agentes virales. La primera técnica consiste en la atenuación mediante pasajes seriados en cultivos de células para seleccionar las variantes menos virulentas. Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales se introducen las mutaciones durante la replicación viral, empíricamente se ha logrado obtener una serie de vacunas virales atenuadas con demostrada eficacia, incluyendo las vacunas para polio, paperas, sarampión, rubéola y varicela. Una segunda técnica consiste en utilizar virus homólogos causantes de enfermedades veterinarias similares a las observadas en seres humanos. Se asume que el virus animal estará naturalmente atenuado para el ser humano, pero estará inmunológicamente relacionado, de manera suficiente, con el virus humano de forma que producirá una respuesta inmunológica apropiada. Tal es el caso del virus vaccinia, de origen bovino, el cual fue utilizado exitosamente para la erradicación de la viruela. Otros virus que están siendo actualmente analizados en estudios clínicos mediante esta estrategia son los rotavirus. La tercera técnica consiste en generar virus con un genoma reordenado derivado de una coinfección de dos virus diferentes en un cultivo celular. El virus resultante contiene en su

genoma segmentos de los dos virus paternos. Esta técnica se ha utilizado en rotavirus de origen animal, los cuales mantienen la mayor parte de su genoma, así como un gen de rotavirus humano que codifica para una proteína de superficie, la cual genera anticuerpos neutralizantes serotipo-específicos para el rotavirus humano. Esta estrategia también se ha utilizado para generar variantes de virus influenza atenuados conteniendo genes de virus influenza virulento. Ambos casos están actualmente bajo evaluación en estudios clínicos. La cuarta técnica consiste en obtener mutantes virales que son incapaces de crecer a temperaturas superiores a 37°C (*temperature-sensitive, ts*) o que pueden crecer a temperaturas más bajas [p. ej. 25°C] (*cold-adapted, ca*). Se asume que los virus *ts* o *ca* son menos vigorosos en su crecimiento y, por lo tanto, atenuados. Por ejemplo, una vacuna influenza *ts* ha sido utilizada ampliamente en Rusia mientras que una vacuna del virus respiratorio sincicial conteniendo dos diferentes mutaciones *ts* ha sido probada en estudios clínicos.

Existen dos ejemplos clásicos de vacunas bacterianas atenuadas. La primera de ellas es la cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada, conocida como bacilo de Calmette-Guérin (BCG), la cual fue atenuada mediante 231 pasajes sucesivos por subcultivo durante un período de 13 años. Actualmente existen muchas cepas de BCG disponibles mundialmente, todas ellas derivadas de la cepa original. Las diversas vacunas BCG varían en términos de tolerabilidad, inmunogenicidad y la eficacia de protección (0 a 80% de protección). La otra es la cepa *Salmonella typhi* Ty21a, la cual fue atenuada mediante mutagénesis química y posterior selección por su baja virulencia. Esta vacuna ha sido utilizada para la prevención de la fiebre tifoidea con una eficacia de protección de 60-70% con un régimen de tres o cuatro dosis.

4.6.3.3 Técnicas recombinantes de atenuación

Las técnicas de ADN recombinante pueden ser aplicadas en diferentes procesos durante el desarrollo de vacunas: La primera aplicación de estas técnicas consiste en manipular el material genético de los microorganismos para introducir mutaciones y aumentar así la estabilidad de la atenuación, de manera que la probabilidad de una reversión sea nula o muy baja. Estas mutaciones en bacterias son generalmente inserciones de transposones (Tn) o deleciones que inactivan o remueven porciones de genes, respectivamente, involucrados en procesos metabólicos o que codifican para factores de virulencia. Por ejemplo, las mutaciones *aroA*, *asd*

o *cyaTn10*, individualmente o en combinación, disminuyen la virulencia de algunos grupos de *Enterobacteriaceae*, como *Salmonella* o *Shigella*, sin afectar la producción de inmunógenos.

La segunda técnica consiste en construir microorganismos recombinantes utilizados como vectores para la expresión de inmunógenos (proteínas o péptidos heterólogos) derivados de otros microorganismos. El virus vaccinia ha sido utilizado como vector para expresar proteínas provenientes de otros virus, incluyendo, por ejemplo, la glicoproteína principal (gp120) del virus de inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1). Este tipo de vacuna, basada en el virus vaccinia o en otros virus como adenovirus, polio y varicella-zoster, se encuentra actualmente en evaluación preclínica o clínica. Asimismo, cepas atenuadas de *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes* e incluso BCG son utilizadas como vectores recombinantes para expresar polipéptidos de origen bacteriano o viral.

4.6.3.4 Vacunas no-vivas

Las vacunas no-vivas se caracterizan por su incapacidad de multiplicarse en el individuo o en células y, por lo tanto, no pueden revertir -en el caso de microorganismos- su patogenicidad, tienen menos efectos adversos en el individuo, no se transmiten de persona a persona y, por lo general, son técnicamente más factibles. Las vacunas no-vivas pueden consistir de microorganismos enteros (bacterias o virus) que han sido inactivados para hacerlos no-viables, o de componentes celulares purificados o producidos mediante técnicas de ADN recombinante. En ciertos casos, estos componentes son asociados a otros para aumentar su inmunogenicidad.

4.6.3.5 Microorganismos inactivados

La utilización de microorganismos completos inactivados químicamente o por calor pretende generar una respuesta inmune humoral contra muchos componentes, de manera que algunos anticuerpos logren neutralizar el patógeno. Así, las bacterias son cultivadas en grandes cantidades, recolectadas y posteriormente inactivadas por calor o mediante el uso de sustancias químicas como fenol o timerosal. Debido a que este tipo de vacunas son preparaciones muy crudas, se pueden observar muchos efectos adversos cuando se aplican parenteralmente, aunque algunas son bien toleradas por ruta oral. Algunas vacunas preparadas de esta manera incluyen el componente pertussis de la DPT y vacunas de *Vibrio cholerae* y de cepas enterotoxigénicas de *Escherichia coli*.

Los virus cultivados en células son recolectados de los sobrenadantes y purificados mediante técnicas sencillas de precipitación y cromatografía. Tal procedimiento se sigue para los virus polio, influenza y rabia, por ejemplo. En el caso del virus de la hepatitis A, las células son lisadas y las partículas virales son posteriormente purificadas. Las partículas virales son luego químicamente inactivadas, usualmente con fenol, y se les añade una sal de aluminio como adyuvante.

4.6.3.6 Componentes purificados: proteínas, péptidos y polisacáridos

El desarrollo de una vacuna basada en componentes purificados, particularmente proteínas y péptidos, es la estrategia de escogencia para muchos patógenos microbianos. Esta estrategia consiste en identificar epítomos protectores y sus correspondientes proteínas, las cuales son entonces purificadas, en muchos casos inactivadas y posteriormente utilizadas como inmunógenos. Alternativamente, con base a la disponibilidad de secuencias de genomas microbianos, es posible deducir la secuencia de aminoácidos de proteínas e identificar aquellas que estén localizadas en la superficie del microorganismo o que tengan algún posible efecto tóxico en células o en individuos. Los correspondientes genes pueden ser expresados en microorganismos (típicamente *Escherichia coli*) y las proteínas purificadas y analizadas por sus propiedades inmunogénicas. Igualmente se pueden identificar péptidos inmunogénicos, los cuales pueden ser sintetizados *in vitro* y posteriormente utilizados en vacunas.

La primera vacuna contra el virus de la hepatitis B (HBV) utilizaba el antígeno de superficie (HBsAg) purificado a partir de plasma obtenido de pacientes portadores crónicos del virus. Una vez purificado, la preparación era inactivada químicamente para matar el HBV o cualquier otro virus humano presentes. Las proteínas bacterianas, principalmente toxinas como pertussis, tetánica y diftérica, pueden ser purificadas a partir de cultivos e inactivadas mediante tratamiento con sustancias químicas como formalina o glutaraldehído para producir los toxoides PT, TT y DT, respectivamente PT, combinada con otros antígenos pertussis naturales constituyen las vacunas pertussis acelulares (P_{ac}). Alternativamente a la inactivación química, las proteínas pueden ser inactivadas genéticamente mediante la introducción de mutaciones en sitios específicos en sus correspondientes genes, de manera que se bloquea irreversiblemente la actividad enzimática de las toxinas sin alterar significativamente su estructura tridimensional, manteniendo así sus propiedades inmunogénicas. Por ejemplo, se ha generado un toxoide diftérico que contiene una sustitución de un solo aminoácido en su cadena

polipeptídica, la cual provoca la pérdida de la actividad de ADP-ribosiltransferasa. Este toxoide genético, denominado CRM₁₉₇, también se utiliza para conjugar el polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b.

Muchas bacterias están recubiertas por una cápsula de polisacáridos. En la mayoría de los casos, anticuerpos dirigidos contra estos polisacáridos capsulares son protectores contra la infección bacteriana. Los polisacáridos capsulares están formados hasta por cientos de unidades repetitivas que difieren según la especie bacteriana y los grupos antigénicos (serotipos). Las unidades repetitivas están constituidas por monosacáridos, grupos fosfatos y otras moléculas orgánicas. Estos polisacáridos han sido utilizados como inmunógenos en los casos de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Neisseria meningitidis* (4 serotipos) y *Streptococcus pneumoniae* (23 serotipos). La principal desventaja de estas vacunas es que los polisacáridos, siendo antígenos T-independientes, son poco inmunogénicos en niños menores de 2 años debido a su sistema inmunológico inmaduro, además que no producen una respuesta de memoria en niños mayores y en adultos. Por tal motivo, los polisacáridos capsulares han sido químicamente conjugados con proteínas acarreadoras para convertirlos en antígenos T-dependientes, los cuales pueden producir una respuesta humoral protectora y células de memoria. Así, se han desarrollado cuatro vacunas Hib conjugadas, cada una con diferentes proteínas acarreadoras (TT, DT, CRM₁₉₇ y una proteína de membrana externa de *N. meningitidis* tipo b). En el caso de *S. pneumoniae*, se han diseñado vacunas de uso pediátrico que incluyen mezclas de hasta once polisacáridos conjugados, las cuales están actualmente en evaluación clínica.

4.6.3.7 Vacunas de ADN

Una nueva estrategia ha sido el utilizar moléculas de ADN, que codifican para un antígeno microbiano, las cuales son utilizadas en vacunación. El objetivo es transformar las células con este ADN, el cual es incorporado en la célula que sintetiza entonces el antígeno. El antígeno puede ser secretario o puede ser localizado en la superficie de la célula, de manera que pueda producir una respuesta inmune, sea humoral, celular o de los dos tipos. Las moléculas de ADN deben contener, además de los genes de interés, todas aquellas secuencias necesarias para que pueda ocurrir la transcripción. Adicionalmente, los dinucleótidos CpG presentes en la secuencia de ADN inducen proliferación de células B y la secreción de inmunoglobulinas.

Existen tres estrategias para lograr la internalización del ADN. Una estrategia consiste en inyectar intramuscularmente una solución del ADN desnudo. Las células lo incorporan, transcriben la información y sintetizan el antígeno, de manera similar a como ocurre durante una infección viral. La segunda estrategia es el ADN facilitado, el cual consiste en recubrir el ADN con lípidos catiónicos para neutralizar la carga y facilitar la internalización del ADN. La última estrategia consiste en incluir el ADN en un microorganismo vector que infecte la célula y, una vez dentro, libere el ADN. Los microorganismos que son utilizados como vectores deben tener la capacidad de introducirse en la célula y liberar el ADN, pero sin multiplicarse intracelularmente. Algunos virus han sido utilizados para tal propósito, incluyendo *fowlpox virus* o *canarypox virus*, en los cuales los genes de interés se incorporan en su genoma. Por otra parte, cepas de *Shigella flexneri* Δ asd, las cuales requieren de ácido diaminopimélico (ADP) para su multiplicación, se utilizan como vectores para plásmidos conteniendo los genes que codifican para los antígenos. Una vez que la bacteria ha llegado al citoplasma de la célula, deja de multiplicarse (debido a la ausencia de ADP en el citoplasma) y sufre lisis, liberando el plásmido en el citoplasma. (García, F. s.f)

4.7 Modelos vacúnales frente a SARS-CoV-2

4.7.1 Vacunas basadas en vectores virales

4.7.1.1 ChAdOx1 nCoV-19.

También conocida como AZD1222, es desarrollada por AstraZeneca y la Universidad de Oxford. En esta vacuna, el vector viral es el adenovirus ChAdOx1 de chimpancé. Esta vacuna ya se encuentra en el mercado, tras su aprobación por la MHRA (Medicine and Healthcare products Regulatory Agency), para su uso en personas de 18 o más años, aunque el comité de vacunación de Alemania no la recomienda para mayores de 65 años, aludiendo a falta de datos por parte de AstraZeneca sobre la eficacia en este grupo de personas.

También ha sido aprobada por las autoridades de la India como vacuna de uso de emergencia en el país. También ha sido aprobada en otros países como Argentina, República Dominicana y El Salvador. Respecto a los datos aportados de seguridad, como efectos adversos más severos se destacan un caso de mielitis transversa dentro de la rama de participantes vacunados con ChAdOx1 nCoV19, el cual se relacionó con la vacuna, y un caso de fiebre superior a los 40°C, que remitió sin ninguna complicación.

Atendiendo a las eficacias aportadas, se pueden observar variaciones entre los diferentes grupos que componen los ensayos, obteniéndose un rango de eficacias bastante amplio, del cual se

establece que la eficacia protectora es del 70,4% tras dos dosis. Aunque es cierto que se consiguió una eficacia del 90% en el grupo de participantes que recibieron una dosis a baja concentración como primera dosis y una dosis a concentración estándar como segunda dosis, si bien hasta la fecha este efecto no ha podido ser explicado.

Se especula que el efecto es debido a la menor inducción de anticuerpos neutralizantes contra el carrier, es decir, el adenovirus. Es por ello que se está planteando combinar la primera administración de esta vacuna con el boosting utilizando otras vacunas de adenovirus con otros serotipos para la segunda administración. De esta manera el fenómeno de interferencia sería menor. (Soldevilla, P. Cardona, P. Caylà, J. Hernández, A. Palma, D. Rius, C; 2021)

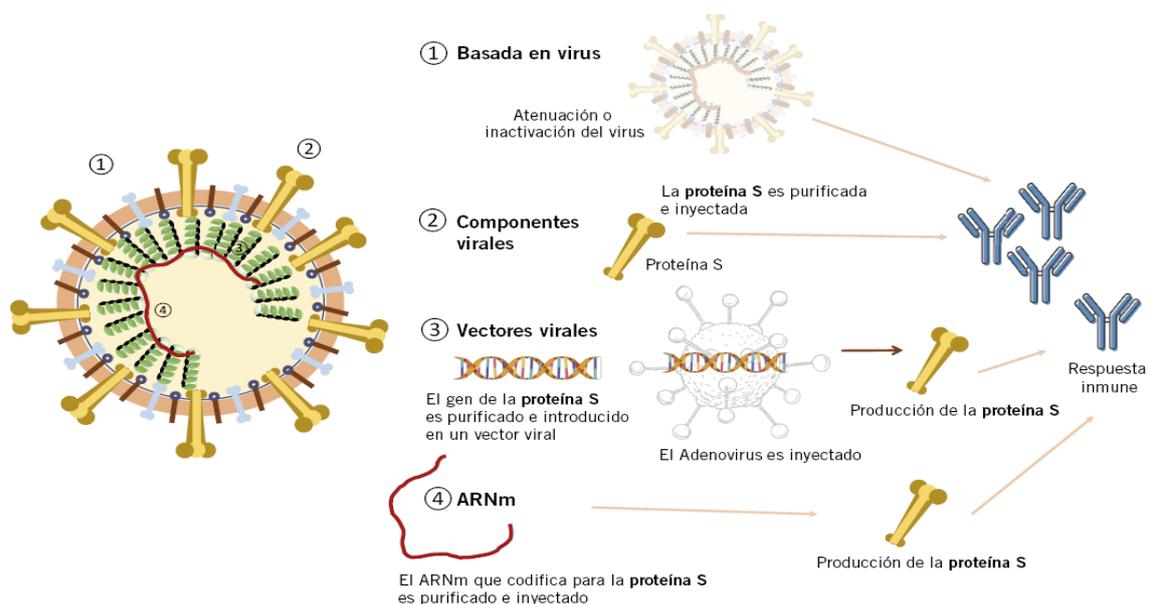


Figura 1: Esquema sobre el mecanismo de acción de la Vacuna AztraZeneca. Fuente: Urbietta, Rivero, Gómez, Torrez, 2020

4.7.1.2. Sputnik-V.

También conocida como “Gam-COVID-Vac Adeno-based (rAd26-S + rAd5-S)”, es desarrollada por el Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa. Esta vacuna incorpora la estrategia de utilizar un carrier de diferente serotipo en cada administración, concretamente el 26 y el 5.

La vacuna se ha aprobado por las agencias del medicamento de Rusia, Argentina, Bolivia y Argelia. Recientemente se han publicado resultados correspondientes a la fase III realizados en Rusia. Los efectos adversos más comunes fueron dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza,

cansancio o debilidad y sensación de estar padeciendo la gripe (sudores, fiebre, escalofríos). La mayoría de estos eventos fueron leves o moderados, siendo un 0,38% de grado severo.

Todos estos efectos se resolvieron de manera espontánea sin necesidad de atención médica. En cuanto a los datos de inmunogenicidad y protección, se reportan ratios de seroconversión para IgGs anti-RBD en un 98% de las muestras tomadas a participantes pertenecientes al grupo que recibió la vacuna. Así mismo, las ratios de seroconversión para anticuerpos neutralizantes fueron del 95,83%. También se estudió la respuesta celular, reflejando que el 100% de las muestras analizadas pertenecientes al grupo de vacunados presentaban altos niveles de células productoras de IFN γ .

Por último, se determina que la eficacia protectora de la vacuna frente a la COVID-19 moderada es del 91,6%, mientras que frente a la COVID-19 severa es del 100%. (Soldevilla, P. Cardona, P. Caylà, J. Hernández, A. Palma, D. Rius, C; 2021)

Vacuna de dos vectores contra el coronavirus

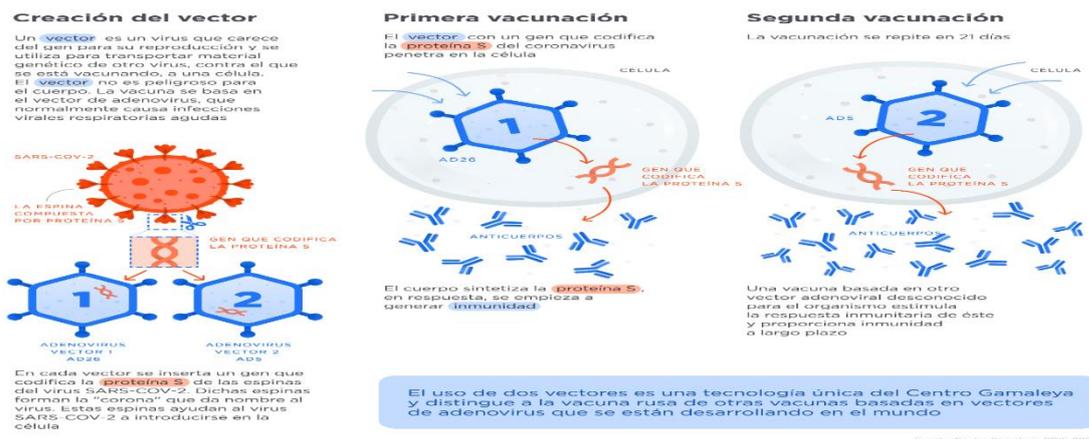


Figura 2: Esquema sobre el mecanismo de acción de la vacuna Sputnik V. Fuente: Gamaleya, 2021.

4.7.2 Vacunas basadas en ácidos nucleicos.

4.7.2.1 mRNA-1273.

Esta vacuna es desarrollada por Moderna y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), es una de las propuestas basadas en ácidos nucleicos. Esta vacuna contiene el mRNA codificante para la proteína S en su conformación pre-fusión gracias a la incorporación de mutaciones en su secuencia aminoacídica (K986P, V987P) envuelto por

nanopartículas lipídicas, las cuales facilitan el transporte y la protección del mRNA hasta el interior de las células.

Esta vacuna ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMA (European Medicines Agency). Ha iniciado ya su comercialización por una gran cantidad de países regulados por ambas agencias. La mayoría de los efectos adversos locales fueron de grado leve o moderado, siendo el más común dolor en la zona de inyección, desaparecido a los 2-3 días.

Las frecuencias de aparición de efectos adversos sistémicos fueron más elevadas, sobre todo tras la segunda dosis, siendo los efectos más comunes cansancio, mialgia y dolor articular. Sin embargo, también desaparecieron a los 2-3 días. Hay que comentar que hubo un 0,3% de participantes que no pudieron recibir la segunda dosis debido a la severidad de los efectos adversos que sufrieron tras la primera dosis. Por otro lado, los datos de eficacia reflejan una capacidad protectora de entre el 93,6% y el 95,2% entre los participantes que recibieron la vacuna. Así mismo, también se reportó un 100% de capacidad protectora frente a COVID-19 severa. (Soldevilla, P. Cardona, P. Caylà, J. Hernández, A. Palma, D. Rius, C; 2021)

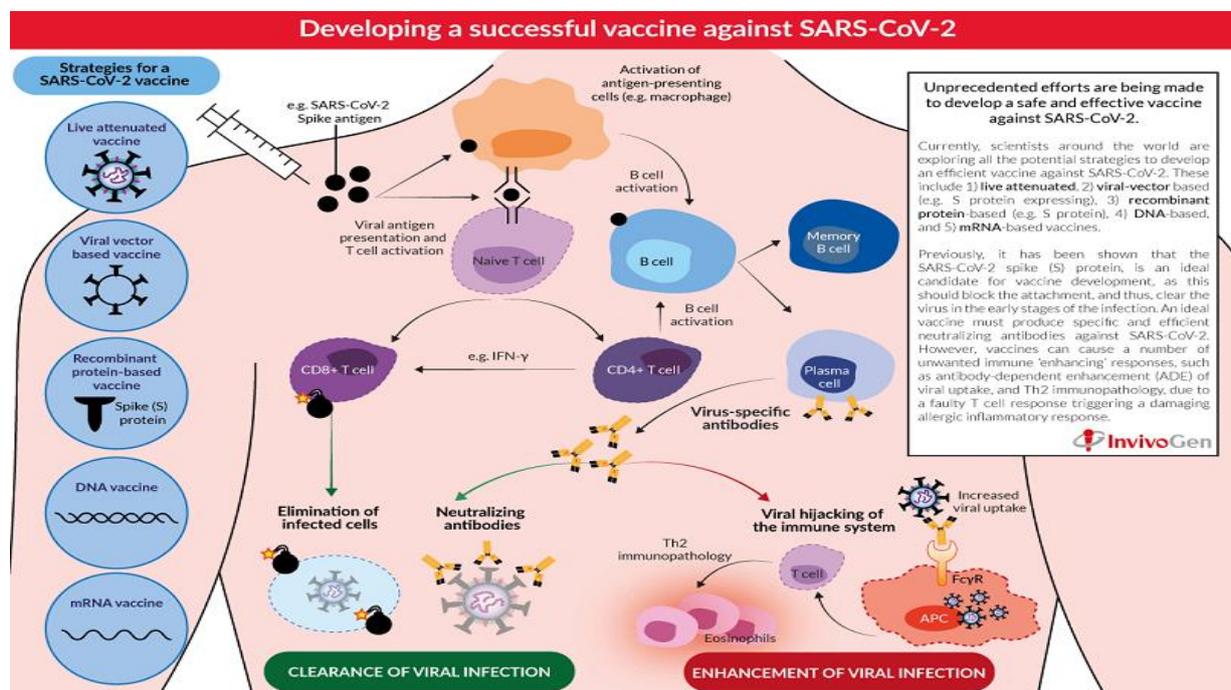


Figura 3: Esquema del mecanismo de acción de la Vacuna Moderna. Fuente: IBIAN Technologies, 2020.

4.7.2.2 BNT162b2.

Desarrollada por BioNTech y Pfizer. También se basa en partículas nanolipídicas que contienen el mRNA codificante de la proteína S en su conformación pre-fusión, igual que el modelo anterior (K986P, V987P) (Walsh et al., 2020). Esta vacuna ha sido aprobada por la FDA, la MHRA y la EMA. También han vendido una gran cantidad de dosis a países regulados por estas agencias.

Respecto a los efectos locales, el más común fue dolor en la zona de inyección, con un 1% de los participantes que recibieron la vacuna mostrando un grado severo de dolor. Estos efectos se resolvieron sin complicaciones en 48 horas. En cuanto a los efectos adversos sistémicos, la frecuencia de aparición aumentó tras la segunda dosis de la vacuna, siendo la mayoría dolor de cabeza y cansancio, ambos de grado leve o moderado. Aunque es cierto que un 2% de participantes reportaron dolor de cabeza severo y un 3,8% reportaron cansancio severo.

También hubo un 0,8% que reportaron fiebre de entre 38,9-40oC, y hubo un participante que manifestó que tuvo fiebre superior a 40oC. También se resolvieron a los dos días. Por otro lado, se reporta que la eficacia de la vacuna es de un 95%. Sin embargo, esta es la eficacia tras la segunda dosis. Se destaca que, tras la primera dosis, la eficacia es del 52%. Los autores también destacan que hubo un caso de COVID-19 severa en el grupo de participantes que recibió la vacuna. (Soldevilla, P. Cardona, P. Caylà, J. Hernández, A. Palma, D. Rius, C; 2021)

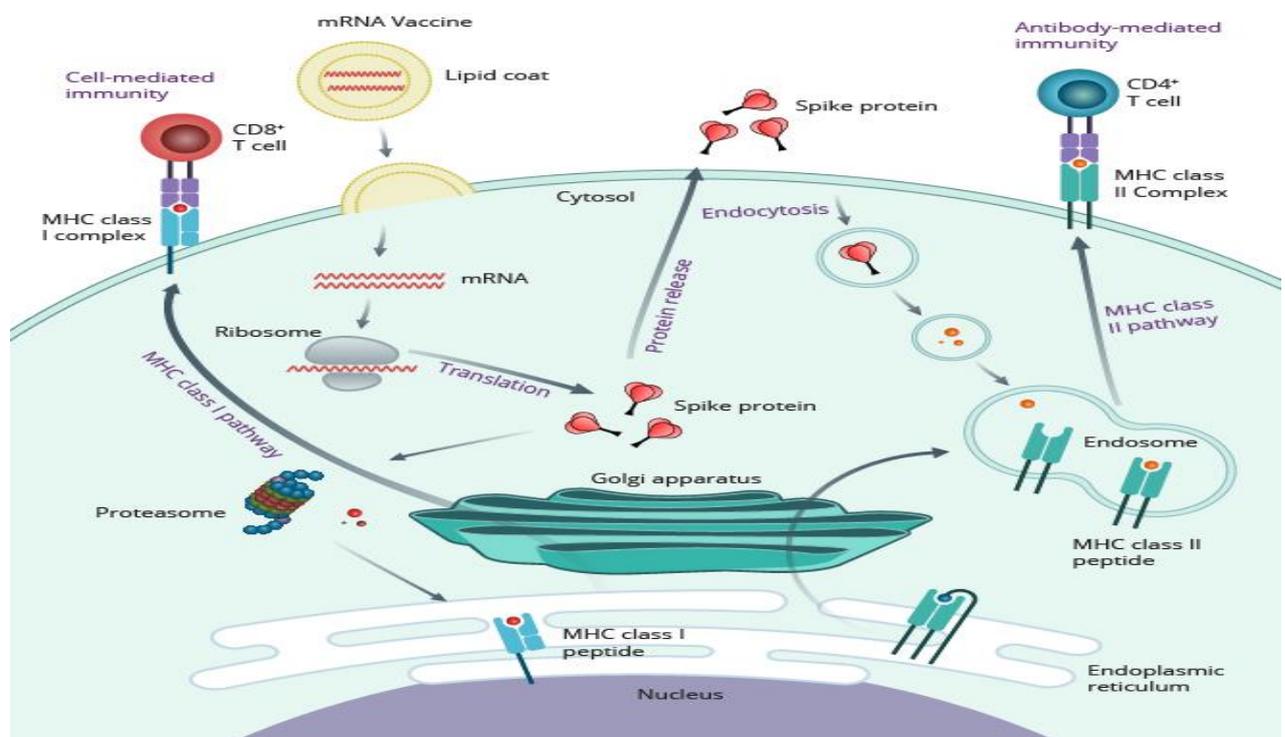


Figura 4. Esquema sobre el mecanismo de acción de la Vacuna Pfizer. Fuente: Pérez, 2022

4.7.3 Vacunas basadas en virus inactivados

4.7.3.1 CoronaVac.

También conocida como “SARS-CoV-2 vaccine”, es desarrollada por Sinovac Research and Development Co., Ltd (China). Esta vacuna se obtiene a partir de la incubación de SARS-CoV-2 (cepa CN02) en células Vero. Tras la incubación, se purifica el virus y se inactiva con β propiolactona, para posteriormente volver a purificarlo y añadirle hidróxido de aluminio, que actuará como adyuvante. Se encuentra en la fase III de desarrollo, en plena etapa de recogida de datos. Los únicos datos aportados hasta la fecha corresponden a ensayos de la fase II, en los que se reporta que entre un 19% y un 35% de los participantes vacunados con el virus inactivado presentaron efectos adversos, siendo el más común un leve dolor en el sitio de inyección, que remitía a las 48 horas.

También se registraron datos de producción de anticuerpos neutralizantes frente al virus, mostrando unos porcentajes de entre el 92% y el 100% entre los participantes vacunados. Por último, se muestran las cifras de producción de IgGs anti RBD, donde se reflejan unos porcentajes de entre el 97% y el 100% de participantes que fueron capaces de generar esta clase de anticuerpos. Sin embargo, los autores también apuntan algo que debería tenerse en cuenta, y es que en análisis post-hoc se vio que las titulaciones de anticuerpos neutralizantes producidas por los participantes era inferior a la que produjeron pacientes convalecientes que habían sufrido previamente la COVID-19.

Esta vacuna fue aprobada por el gobierno chino para usos de emergencia, dentro del programa de vacunación de grupos de alto riesgo en el país asiático. Así mismo, en octubre del 2020 comenzaron los trámites burocráticos de registro de la vacuna en el organismo brasileño ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria). Países como Brasil, Chile o Indonesia han firmado contratos con Sinovac para garantizar el suministro de millones de dosis de esta vacuna. (Soldevilla, P. Cardona, P. Caylà, J. Hernández, A. Palma, D. Rius, C; 2021)

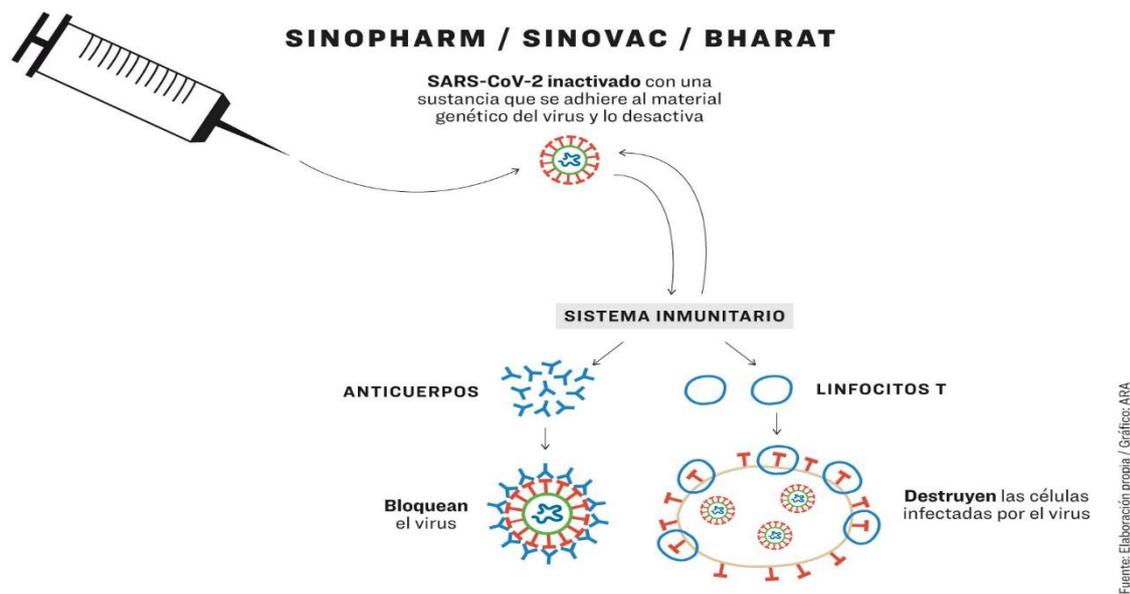


Figura 5: Esquema del mecanismo de acción de la Vacuna Sinovac. Fuente: Bonilla, Pou, 2021.

4.7.4 Vacuna de subunidades RBD

4.7.4.1 Abdala

ABDALA tiene como principio activo la proteína recombinante RBD (dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2, del inglés receptor-binding domain) que le permite la interacción al ACE2, su receptor en células humanas, molécula que ha sido expresada en la levadura *Pichia pastoris*, adyuvada en hidróxido de aluminio. La antigenicidad es una característica fundamental para los antígenos vacunales. En el caso del RBD, este elemento se define por su unión al propio receptor ACE-2 y la producción de anticuerpos que reconocen epítomos conformacionales que resultan esenciales para la neutralización eficiente de la infección de células humanas por el virus SARSCoV-2, que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19. (CECMED, 2021)

En estudios clínicos Fase I/II en 792 voluntarios ABDALA ha generado un elevado nivel de seroconversión de anticuerpos anti-RBD en más del 90% de los individuos vacunados, con edades entre 19 y 80 años de edad, tan solo 14 días luego de la última inmunización. Se ha evidenciado además la funcionalidad de los anticuerpos inducidos, existiendo una correlación positiva en ensayos de inhibición de la unión al receptor del virus SARS-CoV-2 y en estudios de neutralización viral. En el estudio clínico Fase III de eficacia vacunal en 48 290 voluntarios (multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegos, controlado con placebo) ABDALA demostró una

eficacia de 92.28% en la reducción del riesgo de padecer enfermedad sintomática por COVID-19, en comparación con el grupo placebo, con un intervalo de confianza del 95% de 85,74% a 95,82%. ABDALA es una vacuna eficaz que cumple los requisitos exigidos por la OMS para estas vacunas. (CECMED, 2021)

La experiencia con el uso de esta vacuna en mujeres embarazadas es limitada. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal. Solo se debe considerar la administración de ABDALA durante el embarazo si los posibles beneficios superan los posibles riesgos para la madre y el feto, según criterio médico. No existen evidencias suficientes para contraindicar su uso en mujeres que lactan. (CECMED, 2021)

4.8. Estudios documentados sobre los tipos de vacunas frente a la infección por SARS-CoV-2 existentes en el mundo 2020-2021.

País	Nombre de la vacuna/Desarrollador	Universo, muestra	Edad	Sexo	Tipo de pacientes	Tipo de vacunas	Eficacia
Reino Unido, Brasil y Sudáfrica 1*	ChAdOx1 nCoV-19- AstraZeneca y la Universidad de Oxford	11, 680 7548- R.U 4088- Brasil 44- S. África	>18 años	Sin datos	Aleatorio	Vector viral (ChAdOx1) + gen proteína S	64.1% - 70,4 %
EE-UU 2*	BNT162b 2- Pfizer-BioNTech	150	65	Sin dato	Hogar de ancianos	mRNA (secuencia de la proteína S modificada)	52% - 95%
Inglaterra 3*	BNT162b 2- Pfizer-BioNTech	29.378 23.324	<35	Sin dato	Trabajadores de la salud	mRNA (secuencia de la proteína S modificada)	72%- 86%
EE-UU 4*	mRNA-1273- Moderna y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID)	45	18 a 55	Sin dato	Adultos sanos	mRNA (secuencia de la proteína S modificada)	64%- 94%
Rusia 5*	Sputnik-V-	33,758	>18	Sin dato	Aleatorio	Vectores virales	

	Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa	19,772				(Adenovirus tipo 26 y adenovirus tipo 5) + gen proteína S	90.0% (31-40 años) 91.3% (41-50 años) 91.8% (>60 años) 91.9% (18-30 años) 92.7% (51-60 años)
China 6*	CoronaVac-Sinovac Research and Development Co., Ltd	743	18-59	Sin dato	Aleatorio	Virus inactivado	
Argentina 7*	Sputnik V-Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa	4,791,075	60-79	Sin dato	Aleatorio	Vectores virales (Adenovirus tipo 26 y adenovirus tipo 5) + gen proteína S	73.6%-87.4%

Cuba 8*	Abdala Centro de Ingeniería Genética y Biotecnolo gía (CIGB)	48, 290	19 y 80	Sin dato	Aleatorio	Subunidad proteicareco mbinante RBD	92.28%
------------	--	---------	------------	-------------	-----------	--	--------

1* (Voysey, Clemens, Madhi; et al., 2021); 2* (McEllistrem, Clancy, Buehrle, Lucas, Decker, 2021); 3* (Foulkes, Saei, Andrews; et al., 2021); 4* (Jackson, Anderson, Rouphael; et al., 2020); 5* (Bucci, Andreev, Björkman; et al., 2021); 6* (Zhang, Zeng, Pan; et al., 2021); 7* (Gonzalez, Olszevickia, Salazarb, Calabria; et al., 2021); 8* (CECMED, 2021)

4.8.1 Fases clínicas de los ensayos realizados a los diferentes modelos vacunales contra SARS-CoV-2.

4.8.1.1 ChAdOx1 nCoV-19

Fase clínica 1:

En fase 1 se realizó en cinco sitios en el Reino Unido, que comenzó el 23 de abril de 2020 y se inscribieron 1077 voluntarios sanos de 18 a 55 años. Los participantes fueron asignados al azar 1:1 para recibir ChAdOx1 nCoV-19 en una dosis partículas virales (dosis estándar). Un subgrupo abierto no aleatorizado de diez participantes recibió dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 con 28 días de diferencia. Este estudio se planeó originalmente como un estudio de dosis única y 88 participantes en la fase 1 parte del estudio siguen siendo los receptores de una dosis única. dos dosis de la vacuna.

Fase clínica 2:

COV002 es un estudio continuado simple ciego de fase 2/3 en el Reino Unido que comenzó el 28 de mayo de 2020 e inscribió a participantes en 19 sitios de estudio en Inglaterra, Gales y Escocia. Inscripción de personas especialmente dirigidas trabajar en profesiones con un alta posible exposición al SARSCoV-2, como entornos de atención médica y socia

Se incluyeron dos grupos de dosis en COV002: participantes que recibieron una dosis baja de la vacuna ($2 \cdot 2 \times 10^4$ partículas virales) como primera dosis y fueron reforzados con una dosis estándar (en el grupo LD/SD), y cohortes posteriores que fueron vacunados con dos vacunas

de dosis estándar (grupo SD/SD). La dosificación inicial en COV002 se realizó con un lote fabricado en una organización de fabricación por contrato mediante purificación cromatografía. Durante el control de calidad de este segundo lote, se observaron diferencias entre los métodos de cuantificación (espectrofotometría y PCR cuantitativa [qPCR]) priorizados por diferentes sitios de fabricación. En consulta con el regulador nacional (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios), seleccionamos una dosis de 5×10^1 y partículas virales por espectrofotómetro (2.2×10^1 y partículas virales por qPCR), para ser consistentes con el uso de espectrofotometría en el estudio de fase 1 (COV001), y para asegurar que la dosis estaba dentro de un rango seguro e inmunogénico según las mediciones por ambos métodos. Después de la revisión y aprobación por parte del regulador, se concluyó que la lectura de qPCR (dosis baja) era más precisa y se ajustaron dosis adicionales a la dosis estándar (5×10^1 y partículas virales) mediante un ensayo de qPCR. El protocolo se modificó el 5 de junio de 2020, lo que resultó en la inscripción de dos grupos distintos con diferentes regímenes de dosificación sin pausa en la inscripción. (Voysey et al, 2020)

Fase clínica 3:

COV003 es un estudio continuo de fase 3 simple ciego en Brasil que comenzó el 23 de junio de 2020. El enfoque del reclutamiento se centró en aquellos pacientes con alto riesgo de exposición al virus, incluidos los trabajadores de la salud en seis sitios en todo Brasil por lo cual recibieron recordatorios regulares para hacerlo. A aquellos cumplieran con los criterios asintomáticos se les realizó una evaluación clínica, se les tomó un hisopo para una prueba de amplificación de ácido nucleico o PCR (Reacción en cadena de la polimerasa). Los participantes tenían 18 años o más, y este ensayo incluyó a personas con condiciones de salud preexistentes estables. A todos los participantes se les ofrecieron dos dosis de la vacuna a una dosis de $3.5-6.5 \times 10^1$ y partículas virales con una administración de hasta 12 semanas de diferencia (objetivo de 4 semanas), luego de una modificación del protocolo el 28 de julio de 2020, para incluir refuerzo grupos (Voysey et al, 2020)

Fase clínica 4:

COV005 es un estudio doble ciego continuo de fase 1/2 en Sudáfrica en adultos sanos de 18 a 65 años que viven sin VIH que comenzó el 28 de junio de 2020. También se inscribió una cohorte de inmunogenicidad adicional de personas que viven con VIH, pero no están incluidos en este análisis intermedio (Voysey et al, 2020)

A todos los participantes se les ofrecieron dos dosis de la vacuna a una dosis de $3,5-6,5 \times 10^4$ partículas virales, con dosis administradas con 4 semanas de diferencia. Un pequeño subgrupo de 44 participantes recibió media dosis de vacuna (21 como primera dosis y 23 como segunda dosis) como resultado de la variabilidad en el ensayo de liberación, antes de la adopción de nuevos métodos para la caracterización de la concentración. El ajuste de dosis fue discutido y aprobado por el regulador nacional. (Voysey et al, 2020)

4.8.1.2 BNT162b2

Fase clínica 1:

La fase uno se dio en un hogar de ancianos que alberga aproximadamente a 150 residentes en 7 unidades, que están ubicadas en 3 pisos. Los sujetos de este estudio tuvieron una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) nasofaríngea inicial negativa para el SARS-CoV-2 el 2 de diciembre de 2020. Del 8 de diciembre de 2020 al 2 de febrero 2021, todos los residentes se sometieron a pruebas nasales de vigilancia para SARS CoV-2, cada 2 a 5 días. El primer resultado positivo se confirmó con una prueba nasofaríngea BD Max SARS-CoV-2 RT-PCR. (Cornelius et al, 2021)

Los residentes fueron examinados diariamente para detectar tos nueva o que empeoraba, dificultad para respirar, síntomas de resfriado o gripe, dolor de cabeza, pérdida del gusto o del olfato, diarrea, náuseas o vómitos. Después de establecer un diagnóstico de COVID-19, los residentes fueron evaluados 3 veces al día para detectar síntomas como se describen anteriormente. Los criterios para la COVID-19 sintomática fueron los de la vacuna BNT162b2. (Cornelius et al, 2021)

Fase clínica 2:

El 16 de diciembre de 2020, los residentes sin diagnóstico previo de COVID-19 que accedieron a la inmunización recibieron la primera dosis de la vacuna BNT162b2. Los criterios de valoración del estudio fueron el umbral del ciclo de RT-PCR (Ct) para los ancianos con diagnóstico asintomático de COVID-19 a través de pruebas de vigilancia dos veces por semana, la vacunación de dosis única BNT162b2 se asoció con una carga viral nasofaríngea media de $-2,4 \log_{10}$ más baja que la detectada en ausencia de vacunación. Dado que la carga viral está relacionada con la transmisión, la vacuna de ARNm SARS-CoV-2 de dosis única puede ayudar a controlar los brotes. (Cornelius et al, 2021)

4.8.1.3 mRNA-1273

Fase clínica 1:

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase 1, abierto, de escalada de dosis. Los participantes elegibles eran adultos sanos de 18 a 55 años de edad que recibieron dos inyecciones de la vacuna de prueba con 28 días de diferencia en una dosis de 25 μ g, 100 μ g o 250 μ g. Los participantes no fueron evaluados para la infección por SARS CoV-2 mediante serología o reacción en cadena de la polimerasa antes de la inscripción. El ensayo se llevó a cabo en el Kaiser Permanente Washington Health Research Institute en Seattle y en la Emory University School of Medicine en Atlanta. (Jackson et al , 2021)

Fase clínica 2: En otro estudio que se realizó acerca de la fase 2 mostró los siguientes resultados que entre el 27 de julio de 2020 y el 23 de octubre de 2020, un total de 30,420 participantes se sometieron a aleatorización y los 15,210 participantes de cada grupo fueron asignados para recibir dos dosis de placebo o mRNA-127. La edad media de los participantes fue de 51,4 años, el 47,3 % de los participantes eran mujeres, el 24,8 % tenían 65 años o más y el 16,7 % tenían menos de 65 años y tenían condiciones médicas predisponentes que los ponían en riesgo de covid-19 grave. La mayoría de los participantes eran blancos (79,2 %), y las diferencias raciales y étnicas. Algunos efectos adversos presentados los caracterizaron por eritema, induración y sensibilidad, y se resolvieron en los siguientes 4 a 5 días. Los participantes mostraron una eficacia de la vacuna del 93,6 %. Entre ambos grupos los días 1 y 42, se identificaron siete casos en el ensayo debido a eventos adversos de mRNA-1273 después. No se observaron casos de Covid-19 en las pruebas de grupo asociado a la vacuna, en comparación potenciada con 65 casos con placebo, el grupo de control y el grupo de enfermedad. (Baden et al, 2021)

4.8.1.4 Corona Vac

Fase clínica 1:

En el ensayo de fase 1, se tomaron muestras de sangre y orina el día 3 después de cada dosis y se analizaron para investigar cualquier cambio anormal en los índices hematológicos y bioquímicos. 7 días después de cada dosis, se tomaron muestras de sangre y orina para medir los factores inflamatorios séricos, incluidos IL-2, IL-6 y TNF- α , utilizando el método ELISA de sándwich en fase sólida para explorar las respuestas inmunitarias patológicas subyacentes. Se recolectaron muestras de sangre los días 0 (línea de base), 7, 14, 21, 28 y 42 de los participantes en la cohorte de vacunación de los días 0 y 14, y los días 0, 28, 35, 42 y 56 de los participantes en los días 0 y 28 cohortes de programa de vacunación, para determinar los niveles de anticuerpos neutralizantes, IgG específica del dominio de unión al receptor (RBD), IgG

específica de S e IgM. Además, las respuestas de las células T se determinaron mediante la detección de IFN- γ el día 14 después de cada dosis. (Zhang et al, 2021)

Fase Clínica 2: En el ensayo de fase 2, se recolectaron muestras de sangre los días 0, 28 y 56 de los participantes en los días 0 y la cohorte 14, y el día 56 de los participantes en la cohorte de los días 0 y 28, para determinar los niveles de anticuerpos neutralizantes e IgG específica de RBD. (Zhang et al, 2021)

Los anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 vivo (cepa del virus SARS-CoV-2/human/CHN/CN1/2020, GenBank número MT407649.1) se cuantificaron utilizando un ensayo de efecto microcitopatogénico¹⁷ con una dilución mínima de cuatro veces y anticuerpos neutralizantes contra pseudovirus¹⁸ se cuantificaron con una dilución mínima de diez veces. (Zhang et al, 2021)

Las IgG e IgM específicas de S se detectaron utilizando el kit cualitativo de quimioluminiscencia (Auto Biotechnology, Zhengzhou, China). Estas pruebas de detección de anticuerpos fueron realizadas por el Instituto Nacional para el Control de Alimentos y Medicamentos (Beijing, China). (Zhang et al, 2021)

Fase Clínica 3: Respecto al Sputnik V, datos proporcionados por un estudio de fase III mostró una eficacia del 91.6% para la prevención de la infección sintomática esquema de 2 dosis, y del 87.4% a los 14 días post vacunación con una dosis. De 15 a 21 días después de la primera dosis, la eficacia contra el COVID-19 moderado/grave fue del 73.6%. Sorprendentemente, en los participantes mayores de 60 años, la eficacia de la vacuna fue del 91.8% (Gonzalez et al, 2021)

4.8.2 Eficacia de las vacunas frente a la COVID-19, reportada a partir de los estudios documentados.

Nombre de la vacuna	Eficacia	Fuente
ChAdOx1 nCoV-19	64.1% -70,4 %	(Voysey, Clemens, Madhi; et al., 2021)
BNT162b2 EE-UU	52% - 95%	(McEllistrem, Clancy, Buehrle, Lucas, Decker, 2021)
BNT162b2 Inglaterra	72%-86%	(Foulkes, Saei, Andrews; et al., 2021)
mRNA-1273	64%-94%	(Jackson, Anderson, Rouphael; et al., 2020)
CoronaVac	No se presenta la eficacia	(Zhang, Zeng, Pan; et al., 2021)
Sputnik V Rusia	90.0%-92.7%	(Bucci, Andreev, Björkman; et al., 2021)
Sputnik V Argentina	73.6%-87.4%	(Gonzalez, Olszevickia, Salazarb, Calabria; et al., 2021)
Abdala	92.28%	(CECMED, 2021)

Los porcentajes de eficacia dados por una vacuna son de vital importancia y son la razón de sacar a estas al mercado, debido al gran beneficio que traen consigo; a mayor eficacia, mayor seguridad de contrarrestar una enfermedad y evitar su propagación, así como bajar los índices de muertes.

Los ensayos documentados acerca de las vacunas ChAdOx1nCoV-19 y mRNA-1273 nos arrojan porcentajes entre el 64%-94%, debido a se incluyeron en el análisis de eficacia primaria

provisional, es decir, algunos participantes recibieron dos dosis estándares, mientras que los otros participantes que recibieron una dosis baja seguida de una dosis estándar.

La eficacia dada por el estudio de la Sputnik en Argentina, fue distribuida de la siguiente manera: infecciones por SARS-CoV-2 confirmadas por laboratorio, hospitalizaciones, de muertes a los 21 y 83 días posteriores a la vacunación en una población de 60 a 79 años, debido a esta distribución, la eficacia en todos los subgrupos, fueron altas y efectivas contra el SARS-CoV-2.

Las eficacias presentadas por BNT162b2 han arrojado porcentajes de entre 50%-90%, eficacias altas, esto debido a la inoculación de las dosis en diferentes periodos de tiempos (no más de 7 días), dando como resultados eficacias mucho más altas, después de la aplicación de la segunda dosis

La Sputnik y Abdala, ambas desde sus inicios han demostrado tener eficacias de más del 90%, siendo unas de las vacunas con mejores porcentajes de eficacia, teniendo en cuenta edades, sexos y ocupaciones.

4.8.3 Efectos adversos relacionados a la aplicación de las vacunas frente a COVID-19, reportados en los estudios.

Los efectos adversos registrados que más incidieron en las personas vacunadas, incluyeron: dolor y picor en el área donde se aplicó la vacuna, fatiga, escalofríos, mialgia, dolor muscular, fiebre, procesos alérgicos, dolor de cabeza, tos en el caso de las vacunas BNT162b2, mRNA-1273, Sputnik V, CoronaVac y Abdala.

En el caso de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 los pacientes presentaron efectos adversos iguales a las demás vacunas, agregando un 46 % Neutropenia, 1 caso de anemia hemolítica, 1 caso de mielitis transversa, dolor, sensibilidad, calor, enrojecimiento, hinchazón, induración y síntomas sistémicos (malestar general, dolor articular, náuseas, y fiebre objetiva definida como una temperatura oral de 38°C o superior) se registraron durante 7 días (Folegatti P. 2020)

Según un estudio realizado de forma observacional descriptivo retrospectivo con un análisis de variables de las posibles reacciones adversas notificadas tras la vacunación frente a COVID-19 las vacunas utilizadas fueron la COVID-19 mRNA Pfizer, Aztrazeneca y moderna. en una muestra de 8446 (6383 mujeres y 2053 hombres) trabajadores vacunados en el hospital con la

primera dosis de la vacuna, y 8255 con la segunda dosis. La población está compuesta por personal sanitario y socio sanitario, en base a la estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España, que establece que, teniendo en cuenta la disponibilidad progresiva de dosis. Se utilizó un cuaderno de recogida de datos por lo cual este compuesto con las siguientes variables: fecha de notificación, edad, síntomas referidos, síntomas incluidos en la ficha técnica, posibles reacciones de hipersensibilidad, antecedentes de infección por COVID-19 y antecedentes personales de interés. Los datos arrojados son los siguientes: (Álvarez, L. 2021)

Con la primera dosis las reacciones más frecuentemente notificadas que ya estaban reflejadas en la ficha técnica de la vacuna fueron por orden de frecuencia: fiebre, cefalea, mialgias, escalofríos, astenia, reacción local, malestar general, náuseas, linfadenopatía, artralgias, dolor en extremidad e insomnio. Tras la segunda dosis los resultados en cuanto a orden de frecuencia fueron muy similares. La fiebre y la cefalea también figuran como las reacciones sistémicas más notificadas en otro estudio a nivel nacional. Y en otro la frecuencia de fiebre hallada (11-16%) es menor a la de nuestro estudio (dosis 1:42,51% y dosis 2: 56,68%) ya que sólo contabilizaron la fiebre de más de 38°C y representa la frecuencia del total de sujetos, y no sólo de los casos notificados como en nuestro caso. (Álvarez, L. 2021)

La reacción local más frecuentemente reportada entre los sujetos de los estudios consultados fue dolor en el sitio de la inyección, pero en nuestro estudio no figura en primer lugar ya que no se notificaron absolutamente todas las reacciones producidas independientemente de su intensidad si no sólo las que los trabajadores consideraron reportar en función de la preocupación que les generaba o de si le incapacitaban para acudir al trabajo. (Álvarez, L. 2021)

Todas las vacunas como CoronaVac, BBV152, AstraZeneca, Ad5-nCoV, Sputnik-V, Ad26.COV2 S, NVX-CoV2373, ZF2001, mRNA-1273, BNT162b2, CVnCoV. han presentado, en mayor o menor cantidad y grado de severidad, estos efectos mencionados. Hay que destacar, que en la mayoría de casos los efectos adversos fueron leves o moderados y auto limitados. Algunas agencias, como el CDC estadounidense, ofrecen varios consejos para mitigar estas posibles molestias. Por ejemplo, es recomendable aplicar paños húmedos sobre la zona del brazo en la que se ha recibido la vacuna, o ejercitar dicho brazo para reducir el posible dolor de la zona. También es recomendable estar bien hidratado para contrarrestar los

posibles efectos de la fiebre. Uno de los efectos adversos que más preocupa a las autoridades es el de la aparición de reacciones alérgicas severas en los individuos vacunados. De hecho, en los ensayos de algunas 17 vacunas, como la de Moderna, ya se han registrado casos de anafilaxis que han impedido a varios participantes seguir con el calendario programado de dos dosis. ejercitar dicho brazo para reducir el posible dolor de la zona. También es recomendable estar bien hidratado para contrarrestar los posibles efectos de la fiebre. (Soldevilla, P. 2021)

4.9 Medidas sanitarias

Por lo tanto la OMS (2020) emplea: “Establecer un órgano de coordinación que elabore, adapte y actualice las orientaciones y los protocolos sobre la prevención y el control de las infecciones durante la pandemia de COVID-19 para los cuidados de larga duración a partir de los datos probatorios más fiables de que se disponga, Velar por la aplicación de las orientaciones en materia de prevención y control de las infecciones en los servicios de cuidados de larga duración (para todos los establecimientos), Establecer un mecanismo para planificar medidas que protejan al personal y las personas que reciben cuidados de larga duración frente a la infección y la propagación de la COVID-19, así como para priorizar el apoyo a dichas medidas y vigilar su aplicación, Establecer el reconocimiento temprano, umbrales de vigilancia y estrategias de ampliación durante los brotes de COVID19 en todos los servicios de atención y cuidado de larga duración, Estudiar cómo asegurarse de que los proveedores de cuidados de larga duración que puedan estar trabajando fuera del sistema (proveedores no regulados o ilegales) reciban apoyo para garantizar la seguridad de las personas que viven en sus centros o utilizan sus servicios, Asegurarse de que todas las personas involucradas en la prestación directa de cuidados (personal sanitario y cuidadores del entorno familiar), en centros de atención de larga estancia o en servicios de atención domiciliaria, tengan acceso a capacitación sobre la prevención y el control de las infecciones (como el equipo de protección personal, la higiene de las manos, el lavado y la desinfección de entornos y la gestión de los desechos). Esto debería hacerse con independencia de su función, y en particular para los que tienen contacto directo con personas mayores que presentan afecciones previas, Estudiar la posible elaboración y difusión de procedimientos operativos normalizados que orienten sobre cómo y cuándo hay que aislar rápidamente a las personas que reciben los servicios de cuidados de larga duración, de conformidad con las orientaciones más recientes sobre la COVID-19, Poner en práctica las medidas ampliadas de prevención y control de las infecciones para las personas que hayan recibido el alta hospitalaria, idealmente, en función de un protocolo de pruebas

acordado que permita determinar las necesidades individuales de aislamiento, Convertir todas las estrategias de procedimientos operativos normalizados en sistemas de derivación claros que estén disponibles para todo el personal que presta servicios de cuidados de larga duración, Garantizar la aplicación de las orientaciones en materia de prevención y control de las infecciones en los centros de atención de larga estancia, de acuerdo con las orientaciones de la OMS sobre prevención y control de las infecciones para dichos centros en el contexto de la COVID-19, Poner en práctica controles administrativos, incluida la vigilancia sindrómica de todo el personal y los visitantes en la entrada de los establecimientos, Asegurarse de que el personal de los centros de atención de larga estancia goza de unas condiciones y modalidades de trabajo que reduzcan al mínimo sus desplazamientos entre dichos centros y las personas que reciben los servicios de cuidados de larga duración, y de que las prestaciones en caso de enfermedad les permitan quedarse en casa cuando estén enfermos, Velar por que los centros de atención de larga estancia tengan acceso a los recursos necesarios para aplicar las medidas de prevención y control de las infecciones (como el EPP, el gel hidroalcohólico y el desinfectante de manos), Elaborar los protocolos y orientaciones necesarios sobre prevención y control de las infecciones y asegurarse de que estén a disposición de los visitantes y claramente visibles en formatos fáciles de entender, Preparar orientaciones para el personal y velar por la aplicación de los protocolos sobre prevención y control de las infecciones, y asegurarse de que se faciliten recursos didácticos a lo largo de la formación continua, Asegurarse de que los centros de atención de larga estancia dispongan una persona que coordine la prevención y control de las infecciones para dirigir y organizar las actividades, en principio, con el apoyo de un equipo de prevención y control de las infecciones con responsabilidades delegadas y el asesoramiento de un comité multidisciplinario. (p. 17-18).

V. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio del tipo descriptivo debido a que la información dada, fue obtenida de artículos científicos que favorecieron al desarrollo del subtema del estudio.

Área de estudio

El área de virología y biotecnología, por lo que este permite exponer el proceso de desarrollo de las vacunas, los tipos y la efectividad, así como cada fase de ensayo.

Universo

Está compuesto por 8 artículos correspondientes a los países de Brasil, Sudáfrica, Reino Unido, China, Inglaterra, Cuba, Estados Unidos, Argentina y Rusia sobre los tipos de vacunas frente al SARS-CoV-2.

Muestra

La muestra está conformada, por dos estudios realizados en EE-UU, dos en Reino Unido, uno en Sudáfrica, uno en Rusia, uno en Argentina y uno en Cuba.

Recolección de la información

La información y los datos recolectados fueron a partir de fuentes primarias como artículos científicos, que plasmaban todo el proceso de vacunación y desarrollo acerca de las vacunas contra el SARS-CoV-2.

Instrumento de recolección

Para la recolección de la información se utilizó el bosquejo, como herramienta para tomar dirección sobre el desarrollo del subtema, de la mano con los datos recolectados en las diferentes fuentes de información.

Presentación de la información

La presente información fue digitada haciendo uso del procesador de texto Microsoft Office Word 2016 y para la presentación se utilizó Microsoft Power Point .

Ética y confiabilidad de datos

En el proceso de elaboración de la presente investigación no hubo modificaciones de los datos e información plasmadas en los estudios.

VI. CONCLUSIONES

1. En el análisis como base para el desarrollo de una vacuna antiviral se explicaron las diferentes los tipos dependiendo su elaboración en las que se encuentran las vacunas vivas, las vacunas de atenuación, no vivas, microorganismos inactivados y de componentes purificados por lo cual tienen sus particularidades cumplen con el proceso de inmunización humana.
2. A partir de la revisión bibliográfica realizada en los documentos obtenidos, los cuales se documentaron 8 estudios correspondientes a los países de Brasil, Sudáfrica, Reino Unido, China, Inglaterra, Cuba, Estados Unidos, Argentina y Rusia sobre los tipos de vacunas frente al SARS-CoV-2. Las vacunas fueron Pfizer, AstraZeneca, Moderna, Sinovac, Sputnik V y Abdala; las edades incluidas en los estudios oscilaron entre 18 y 65 y el sexo de las personas incluidas fue femenino y masculino.
3. En los ensayos presentados los datos arrojados fueron que las vacunas tanto Pfizer, AstraZeneca, Sinovac, Pfizer se encuentran en fases clínicas 1 y 2. Mientras la vacuna Gam-COVID-Vac o conocida como Sputnik V se encuentra en la fase clínica 3 en la cual es por ende una gran tentativa para la inmunización de diferentes individuos.
4. En base a los estudios documentados, se reportan diferentes porcentajes de eficacia para las vacunas. La vacuna que presentó mejor eficacia es la Sputnik V, con una eficacia del 92.7 % y la que tiene menor eficacia es la AstraZeneca con 70.4% de eficacia.
5. En los estudios analizados de cada vacuna muestran que los efectos adversos se presentan de forma leve a moderada, presentan semejanza de síntomas como tos leve, hinchazón en el área de la inyección, fiebre y dolor de cabeza con la particularidad de no llevar a consecuencias graves a la población inmunizada.

VII. BIBLIOGRAFIA

Bucci, E., Berkhof, J., Gillibert, A., Gopalakrishna, G., Calogero, R., Bouter, L., Andreev, K., Naudet, F., Vlassov, V. (2021). *Discrepancias de datos e informes deficientes de datos provisionales de Prueba de fase 3 del Sputnik V*. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00899-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00899-0/fulltext)

Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos. (2021). *ABDALA 50 µg (Vacuna anti COVID-19 de subunidad proteica)*. Ministerio de salud pública de Cuba.

<https://www.bing.com/newtabredirurl=https%3A%2F%2Fwww.cecmed.cu%2Ffile%2F10066%2Fdownload%3Ftoken%3DA5DYde0z>

Diaz, F. (2020). *SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia* <http://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268/256>

Foulkes, S., Saei, A., Andrews, N., Oguti, B., Charlett, A., Wellington, E., Stowe, J., Gillson N., Et al., (2021). *Efectividad de la vacuna de ARNm BNT162b2 contra la infección y la vacuna COVID-19 cobertura en trabajadores de la salud en Inglaterra, estudio de cohorte prospectivo multicéntrico (el estudio SIRENA)*. PHE Colindale, 61 Colindale Avenue, Londres NW9 5EQ. <http://www.scienceopen.com/document?vid=5b29f7aa-492d-4920-9c2d-661dfea0dedd>

Garcia, F. (s.f). *Métodos moleculares para el desarrollo de vacunas*. Acta Pediátrica Costarricense. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00901999000200002

García M, C. (2021). *Desarrollo y tipos de vacunas frente al SARS-COV-2*. <https://www.npunto.es/revista/34/revision-bibliografica-desarrollo-y-tipos-de-vacunas-frente-al-sars-cov-2>

Gonzalez, S., Calabria, A., Kreplak, N., Olszevickia, S., Regairazc, L., et al., (2021). *Efectividad del primer componente de Gam-COVID-Vac (Sputnik V) en reducción de infecciones confirmadas por SARS-CoV-2, hospitalizaciones y mortalidad en pacientes de 60 a 79 años: un estudio de cohorte retrospectivo en Argentina*. <http://www.samsociedad.com.ar/noticia/efectividad-del-primer-componente-de-sputnik-v-en-la-reduccion-de-infecciones-confirmadas-por-sars-cov-2-hospitalizaciones-y-mortalidad-en-pacient/1751>

Jackson, L., Anderson, E., Roupael, N., Roberts, P., Makhene, M., Coler, R., et al., (2020). *Una vacuna de ARNm contra el SARS-CoV-2 - Informe preliminar*. La revista de medicina de nueva Inglaterra. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2022483>

Lima, L. (2020). *Coronavirus: 5 estrategias que están funcionando en los países que han logrado contener los contagios de covid-19*. BBC NEWS/ Mundo. <http://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-51919935>

McEllistrem, M., Lucas, A., Decker, B., Clancy, J., Buehrle, D., (2021). *Dosis única de un ARNm grave Síndrome Respiratorio Agudo Coronavirus 2 (SARS-Cov-2). La vacuna se asocia con menor Carga viral nasofaríngea entre Residentes de hogares de ancianos con Enfermedad asintomática por coronavirus 2019 (COVID-19)*. http://watermark.silverchair.com/ciab263.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Er cy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAsAwggK8BbkqhkG9w0BBwagggKtMIICqQIB ADCCAqIGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMbQ3WvuTicNzuC Q7MAgEQgIICc7DDC111CNTut6AxU6pWD9kenA2hj8zhZjsOnwtjruSBwTUhTmE eQDFEjTTNUneQxJtsrm2oDzoMWnjXRzFKQ_mwAzPWDRa16YMMxY7GXfqdZ KQTfdPglON60TS5KxQ22yU9koe3ef5w_cNK_JIWptqC49ogsFk4sHYzvGV6NkZt CutRfxlMfMcp5EfnBIk-0fa-vJuOe5dPts58vkukkeBGZiAMPnSh1V0kOsZfiFdu3_V_cOBjuemOjCSHU-lzBo3gAbBFUFWch9VGTltjImZF6IfILfkqeOm18FY0-NLMsZwf9WYfF3am9bjB5UU_TsVclpVYsnFSwLUayHAwrKsQmpbhrUZFFGM5

qkZt_PJtEU4ak8ZaYJF8N482SejzgmO0juHIBWr00-
00JyKQd5vQ2CAL118WBbJ1RAPbp_wXyhXbFOxgco0f91X7c_6hdRgR9EW-
P5htQOpOTIUut5UN3yBE03y0ScgkO71HZojwC76Heh5MiuxW_Hf82CkPsBQrN1
L3zGGK60T473XF2jBuj8jekoEh1BOMDW2crwgpt7VmFYT6drBXTFU3ksFyTVs
HEEfE2wlYqrOoMXTJPJOTpjtVWxNuJQIol0iifBMLQbbouOODu77OqXJrLxGFPf
AY-
Xu7l3nsAlU3JQ6zCFXQkdow8_z9YpbK_I2VbXuown1Mrx8REtZoerYh21i0Isxhm
Plyqi9eRdZIAMR_I4sfWY0JJ4-3Y6tnCbwn0OYf5sIos-b_0a3-x-
9DhDosW2mKFx7DIYH15jeB9UXALZxiN3rBZXdOBBej4lBrvHmD4LwyyfGfJcTl
sUh3X4AC_C_vw

Organización Mundial de la Salud. (2021). Vacunas aprobadas por la OMS. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>

Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Vacunas contra la COVID-19*. <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19>

Soldevilla, P., Cardona, P., Caylà, J., Hernández, A., Palma, D., Rius, C. (2021). *Revisión sobre las vacunas frente a SARS-CoV-2*. Actualización a 31 de enero de 2021. https://www.uitb.cat/wp-content/uploads/2021/02/Review-vacunas-COVID_Final_16022021.pdf

Vargas, C. (2020). *el nuevo coronavirus y la pandemia del covid 19*. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v31n2/1729-214X-rmh-31-02-125.pdf>

Voysey, M., Clemens, S., Madhi, S., Weckx, L., Folegatti, P; et al., (2020). *Seguridad y eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contra el SARS-CoV-2: un análisis intermedio de cuatro ensayos controlados aleatorios en Brasil, Sudáfrica y el Reino Unido*. Oxford COVID Vaccine Trial Group. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2932661-1>

Wikipedia. (2022). *Vacuna*. <https://es.wikipedia.org/wiki/Vacuna>

Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, CH., Hu, Y., Chu, K., Han, W., et al., (2021). *Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de un inactivado Vacuna contra el SARS-CoV-2 en adultos sanos de 18 a 59 años: un ensayo clínico de fase 1/2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.* <http://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2820%2930843-4>