



**Universidad de Valladolid**



**Universidad de Valladolid**

Facultad de  
**Ciencias de la Salud**  
de Soria

## **GRADO EN ENFERMERÍA**

Trabajo Fin de Grado

### **ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL ESTATUS DE LAS VACUNAS AUTORIZADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO CONTRA LA COVID-19. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Juan Antonio Romero Castrillo

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro y Dr. César Ignacio  
Fernández Lázaro

Soria, 26 de mayo de 2022



## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad que apareció en China a finales del año 2019. Debido a su rápida propagación y al elevado número de muertes que provocó fue declarada una emergencia de salud pública de interés internacional por la organización mundial de la salud. La inmunidad colectiva contra la COVID-19 debe lograrse protegiendo a las personas a través de la vacunación, de modo que cientos de grupos de investigación públicos y privados están desarrollando vacunas contra la COVID-19 con diferentes estrategias.

**Objetivos:** El objetivo de esta revisión es analizar la bibliografía en relación con las vacunas contra la COVID-19 aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Resultados:** Son 5 las vacunas aprobadas por la EMA y la EMPS: Comirnaty, Spikevax, Ad26.COVS.2 S Vaxzevria y Nuvaxovid. Debido a la demanda de vacunas en todo el mundo la vacunación heteróloga ha logrado solucionar problemas de escasez. La aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2 esta reduciendo la eficacia de las vacunas contra la enfermedad.

**Conclusiones:** Las vacunas aprobadas por la EMA son seguras y eficaces en la prevención de la enfermedad, aunque su eficacia se esta viendo afectada por la aparición de nuevas variantes del SARS-COV-2.

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

## ÍNDICE

1. Introducción .....	1
1.1. Medidas de prevención .....	1
1.2. Vacunas.....	1
1.3. Estrategias de vacuna contra la COVID-19.....	2
1.4. Fases de desarrollo de las vacunas .....	3
2. Justificación .....	5
3. Objetivos .....	6
4. Material y métodos.....	6
4.1. Estrategia de búsqueda .....	6
4.2. Criterios de inclusión .....	7
5. Resultados y discusión .....	7
5.1 Vacunas de ARNm.....	8
5.1.1. Mecanismo de acción .....	8
5.1.2. COMIRTNATY (TOZINAMERAN o BNT162B2) .....	9
5.1.3. SPIKEVAX (Elasomeran o Arnm-1273) .....	10
5.2 Vacunas de vectores virales.....	11
5.2.1. Mecanismo de acción .....	11
5.2.2. AD26.COVS2.S (Ad26COVS1 o JNJ-78436735).....	12
5.2.3. VAXZEVRIA (AZD1222 o ChAdOx1 nCoV-19) .....	13
5.3 Vacunas de subunidad proteica.....	14
5.3.1 Mecanismo de acción .....	14
5.3.2 NUVAXOVID (NVX-CoV2373).....	14
5.4 Vacunación heteróloga .....	15
5.5 Eficacia de las vacunas en variantes del SARS-COV-2 .....	16
6. Aplicación enfermera .....	17
7. Conclusiones .....	18
8. Bibliografía .....	18

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Figura 1. Estrategias utilizadas para vacunas contra la COVID-19.....	2
Tabla 1. Ventajas y desventajas de las diferentes estrategias de vacunación.....	4
Figura 2. Proceso convencional de desarrollo de vacunas.....	5
Figura 3. Proceso de desarrollo de vacunas contra la COVID-19.....	5
Tabla 2. Bases de datos utilizadas y palabras clave para cada una de las búsquedas.....	7
Tabla 3. Características de las vacunas aprobadas por la EMA.....	8
Figura 4. Mecanismo de acción de las vacunas de ARNm.....	9
Figura 5. Mecanismo de acción de las vacunas de vectores virales.....	12
Figura 6. Mecanismo de acción de vacunas a base de proteínas.....	14
Figura 7. Plataforma de vacunación heteróloga frente al SARS-COV-2.....	16
Figura 8. Funciones de enfermería en la administración de vacunas.....	17

## **ABREVIATURAS**

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019

EMA: Agencia europea de medicamentos

FDA: Administración de alimentos y medicamentos

IgG: Inmunoglobulina G

OMS: Organización mundial de la salud

S: Proteína espiga

SARS-CoV-2: Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2

VLPs: Partículas similares a virus

## **1. Introducción**

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad, que apareció en China a finales del año 2019. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019 y el 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida. Debido a su rápida propagación y al elevado número de muertes que provocó fue declarada una emergencia de salud pública de interés internacional por la organización mundial de la salud (OMS) (1,2).

El virus causante de esta enfermedad es el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero, es un virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario perteneciente a la familia Coronaviridae, genero Betacoronavirus (3). El SARS-CoV-2 contiene cuatro proteínas estructurales principales, las proteínas espiga (S), de membrana y de envoltura todas ellas están incrustadas en la envoltura de la superficie viral, y la proteína nucleocápside. La proteína S es la encargada de mediar la entrada del virus a la célula huésped. Las vacunas autorizadas contra la COVID-19 en Europa y por tanto en España contienen instrucciones para que las células fabriquen la proteína S, igual a la del coronavirus. Al hacerlo, nuestro sistema inmune reconoce que esta proteína es una amenaza y genera una respuesta inmune contra ella (4).

### **1.1. Medidas de prevención**

La estrategia para intentar reducir el impacto originado por la pandemia se ha centrado en la prevención de la enfermedad. El aislamiento social, la utilización de mascarillas, la higiene de manos y la detección precoz de los casos y su rastreo han sido las formas más comunes de prevenir contraer el virus (5). En algunos países se pensó que la inmunidad colectiva conseguida mediante la obtención de inmunidad natural a través de la infección sería una forma efectiva de prevenir y controlar la enfermedad, pero la experiencia demostró que las consecuencias de este método pueden ser devastadoras debido a su alta tasa de mortalidad. Es por ello por lo que se consideró el uso de vacunas eficaces como única forma de crear inmunidad de rebaño. De esta forma se plantea la vacunación como la estrategia más racional para frenar la transmisión del SARS-CoV-2. La inmunidad colectiva contra la COVID-19 debe lograrse protegiendo a las personas a través de la vacunación, no exponiéndolas al agente patógeno que causa la enfermedad, para ello cientos de grupos de investigación públicos y privados están desarrollando las vacunas contra la COVID-19 (6).

### **1.2. Vacunas**

La vacunación ha tenido un impacto crucial en el desarrollo de la sociedad actual, no solo por haber sido la estrategia científica que más vidas a salvado a lo largo de la historia, sino por aumentar la calidad y la expectativa de vida (7). Es una de las intervenciones de salud pública más eficaces para prevenir y controlar las enfermedades infecciosas y la que más vidas ha salvado a lo largo de la historia. Por estas razones, ha tenido un importante papel en el desarrollo de la sociedad actual ya que ha aumentado la calidad y la expectativa de vida (8). El desarrollo de la vacunación como herramienta de salud pública se atribuye a Edward Jenner y a sus experimentos con el virus de la viruela. Desde el primer ensayo clínico conocido realizado con viruela en 1796, las vacunas han dado lugar a la erradicación de la viruela y la peste

bovina, y hoy en día aproximadamente 30 enfermedades en todo el mundo se pueden prevenir mediante la vacunación. En los últimos dos siglos, la vacunación ha evolucionado de los principios de Pasteur de "aislamiento, inactivación e inyección" de patógenos a un diseño racional de vacunas basado en la ingeniería genética, la inmunología, la biología estructural y la biología de sistemas (9).

### 1.3. Estrategias de vacuna contra la COVID-19

Las vacunas seguras y eficaces contra la COVID-19 son la mejor forma de superar la pandemia. Existen diferentes tecnologías vacunales desarrolladas contra la COVID-19 (Figura 1): vacuna de virus inactivado, de virus vivo atenuado, de partículas similares a virus (VLPs), de subunidades proteicas, de vectores virales, de ácido desoxirribonucleico (ADN) y de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (Tabla 1) (10).

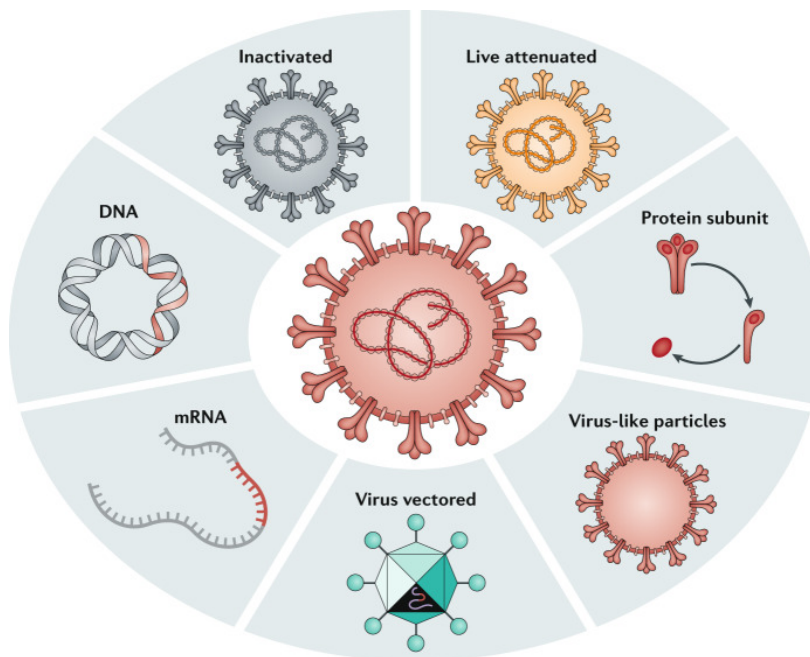


Figura 1. Estrategias utilizadas para vacunas contra la COVID-19. Obtenido de Dai et al. (10).

Vacunas de virus inactivados: En estas vacunas se utilizan virus que han sido inactivados mediante métodos físicos o químicos, como pueden ser el calor, la luz ultravioleta o el uso de formaldehído, eliminando así su capacidad de replicación, pero sin dañar la estructura del patógeno, lo que permite que el sistema inmune lo reconozca y desarrolle una respuesta que proteja contra la infección. Si el proceso de inactivación es demasiado intenso la vacuna perderá la capacidad de generar respuesta inmune, mientras que si la inactivación no se realiza correctamente el virus puede reactivarse y producir la enfermedad (9,11).

Vacunas de virus vivos atenuados: Utilizan virus en los que se elimina o se debilita su patogenicidad. Para conseguir esto, primero se aísla el virus causante de la enfermedad, después se cultiva en diferentes medios para crear nuevas cepas y, por último, se seleccionan aquellas variantes que infecten y generen respuesta inmune pero que no provoquen la enfermedad. Este tipo de vacunas puede causar la enfermedad en individuos susceptibles, por lo que está contraindicada en personas inmunodeprimidas, mayores y embarazadas (11).



Vacunas de VLPs: utilizan estructuras derivadas del virus, imitando el tamaño y forma de una partícula viral. Estas estructuras pueden obtener respuestas inmunitarias eficientes y, en aquellas que carecen de genoma viral, no hay riesgo de replicación en el interior de las células diana, lo que ofrece mayor seguridad en grupos de riesgo. La fabricación de este tipo de vacunas consta de tres partes: producción, purificación y formulación (12).

Vacunas de subunidades proteicas: utilizan proteínas o péptidos del patógeno, que pueden ser reconocidas por la célula huésped e inducir respuesta inmune protectora. La principal ventaja de este tipo de vacunas es su fácil producción (7).

Vacunas de vectores virales: Se basan en la entrega de uno o más antígenos codificados en el contexto de un virus modificado no relacionado con la enfermedad a combatir. En primer lugar, se altera el vector viral para reducir su capacidad infectiva y posteriormente se modifica su genoma para que al traducirse en la célula huésped, exprese las proteínas del virus frente al que se crea la vacuna y estas induzcan respuestas inmunitarias. La principal ventaja de este tipo de vacunas es que provocan una respuesta inmunitaria fuerte ya que simulan una infección (11,13).

Vacunas de ADN: Las vacunas de ADN se crean mediante la inserción de un casete génico que codifica los antígenos de elección en un plásmido derivado de bacterias. Una vez que los antígenos codificados en el ADN se sintetizan se activa la respuesta inmune de la célula huésped (13).

Vacunas de ARNm: Las vacunas de ARN se basan en el principio de que el ARNm debe traducirse en un antígeno después de la administración a las células huésped (14). El ARNm utilizado en estas vacunas codifica un antígeno diana, en el caso de las vacunas contra el SARS-CoV-2, la proteína S. Una vez que la célula adopte el ARNm y lo traduzca en la proteína esperada el sistema inmunitario montará una robusta respuesta inmune adaptativa contra la proteína diana. La producción de este tipo de vacunas requiere realizar una elección adecuada del antígeno diana, realizar modificaciones en el ARNm para reducir la reactogenicidad y optimizar la expresión de proteínas y una formulación óptima que permita una administración eficiente (15). La primera ventaja de las vacunas de ARNm es la facilidad y la rapidez de su fabricación. La síntesis de ARN se puede llevar a cabo inmediatamente en la misma plataforma tan pronto como esté disponible la secuencia que codifica el inmunógeno y el proceso puede ser fácilmente escalable y libre de células, lo que requiere un cambio mínimo de plataforma durante la formulación y fabricación del ARNm. Estas vacunas expresan la proteína diana a través de la traducción del ARNm rápidamente después de su transfección. Las vacunas de ARNm poseen una bioseguridad mucho mayor que las vacunas basadas en ADN, ya que la traducción de los antígenos tiene lugar en el citoplasma en lugar del núcleo, por lo que es mucho menos probable que el ARNm se integre en el genoma (14,16).

#### **1.4. Fases de desarrollo de las vacunas**

Hasta la pandemia originada por la COVID-19 el proceso de desarrollo de una vacuna duraba entre 10 y 15 años (Figura 2). La primera etapa del desarrollo de una vacuna es una fase exploratoria que implica la investigación en laboratorio para identificar antígenos naturales o sintéticos que puedan ser utilizados como candidato a vacuna. La segunda etapa la constituyen los estudios preclínicos en los que se utilizan sistemas de cultivo celular o de

cultivo de tejidos y ensayos en animales para evaluar la inmunogenicidad, la seguridad y la eficacia de la vacuna. Después de demostrar seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad en animales comienzan los ensayos clínicos en humanos (17,18).

Los ensayos clínicos en humanos se dividen en tres fases (17,18):

Fase I- En esta primera fase se administra la vacuna a un pequeño grupo para evaluar, principalmente, la seguridad y la dosis adecuada de la vacuna.

Fase II- La vacuna se administra a un número más elevado de voluntarios, divididos en diferentes grupos demográficos. En esta fase se vuelve a comprobar la seguridad, la dosis adecuada y el intervalo entre dosis, además de comprobar la respuesta inmunitaria. Al finalizar esta fase se determina la dosis adecuada que se empleará en la fase 3.

Fase III- En esta fase se realiza un ensayo a gran escala con miles de voluntarios para evaluar la eficacia.

Tras finalizar la fase III las agencias reguladoras revisan los resultados de los ensayos clínicos y deciden si la vacuna es apta para ser aprobada. Tras la aprobación de la vacuna se supervisa su eficacia general y se registran los efectos adversos que pueden aparecer cuando la vacuna se utilice en la población.

**Tabla 1. Ventajas y desventajas de las diferentes estrategias de vacunación**

Estrategia de vacunación	Ventajas	Desventajas
Virus inactivado	Fuerte respuesta inmunitaria	Posible alteración del epítipo por inadecuada inactivación
Virus vivo atenuado	Preserva el antígeno original Imita la infección natural Respuesta inmunitaria fuerte	Riesgo de producir la enfermedad en personas inmunodeprimidas
Partículas similares a virus	Seguras y bien toleradas	Menor inmunogenicidad Proceso de fabricación más complicado
Subunidades proteicas	Seguras y bien toleradas	Requiere adyuvante o conjugado para aumentar la inmunogenicidad
Vectores virales	Preserva el antígeno original Imita la infección natural Respuesta inmunitaria fuerte	Proceso de fabricación complicado Riesgo de integración genómica Respuesta amortiguada por la inmunidad preexistente contra el vector
ADN	Segura y bien tolerada Estable a temperatura ambiente Adaptable a nuevos patógenos Expresión de antígenos originales	Menor inmunogenicidad Vía de administración difícil Riesgo de integración genómica
ARNm	Segura y bien tolerada Adaptable a nuevos patógenos Expresión de antígenos originales	Menor inmunogenicidad Almacenamiento y transporte a baja temperatura Riesgo de respuesta al interferón inducida por ARN

La pandemia producida por la COVID-19 ha obligado a acortar los tiempos en el desarrollo de vacunas, reduciendo los tiempos de 10-15 años a 1-2 años (Figura 3).

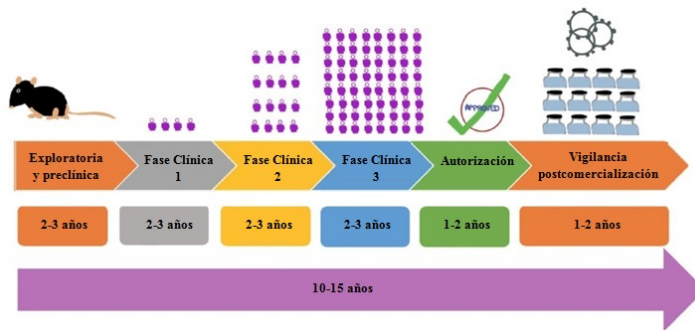


Figura 2. Proceso convencional de desarrollo de vacunas. Obtenido de Sharma et al. (18).

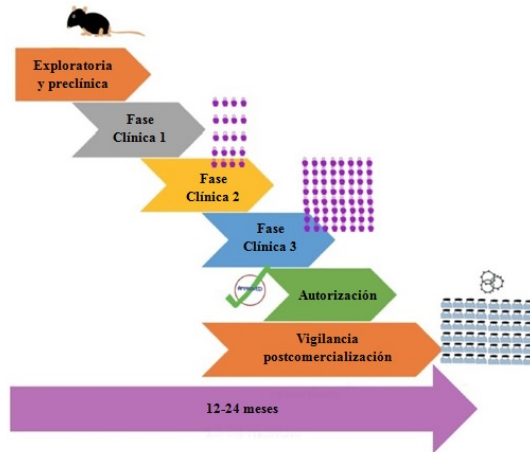


Figura 3. Proceso de desarrollo de vacunas contra la COVID-19. Obtenido de Sharma et al. (18).

## 2. Justificación

La pandemia originada por la COVID-19 ha sido una de las mayores crisis sanitarias registradas hasta la fecha y la mayor en los últimos 100 años. La rápida propagación de la enfermedad, el número de muertes que ha provocado y el desbordamiento sanitario acaecido durante estos dos años nos ha obligado a cambiar nuestra forma de relacionarnos en sociedad de una forma sin precedentes. Con el fin de paliar el impacto producido por la pandemia, comenzó a buscarse una vacuna llevando al desarrollo de más de 200 candidatos vacunales a una velocidad nunca antes vista. Debido a este rápido desarrollo y a los movimientos antivacunas ya existentes, una parte importante de la población ha rechazado estas vacunas. La principal causa de este rechazo es la desconfianza y la desinformación. Por este motivo, los profesionales de enfermería deben conocer las características, la eficacia y la seguridad de las vacunas disponibles, con el fin de transmitir información fiable y de calidad a la población para que el máximo número de personas tomen la decisión de vacunarse. El profesional de enfermería es el encargado de administrar las vacunas y debe tener conocimiento de aquella inocular para ofrecer al paciente toda la información que le requiera. Es decir que la profesión enfermera no debe quedarse en la práctica clínica sino que también debe ofrecer una educación sanitaria de calidad. Todas estas razones me llevaron a realizar un Trabajo de Fin de Grado que evaluara comparativamente las vacunas autorizadas por la Agencia Europea del

Medicamento (EMA) y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que sirviera al personal de enfermería como documento informativo de apoyo para complementar su trabajo.

### **3. Objetivos**

#### Objetivo General

Analizar críticamente la bibliografía existente de las vacunas contra la COVID-19 aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Comirnaty, Spikevax, Ad26.COVS.2.S, Vaxzevria y Nuvaxovid.

Como objetivos específicos:

- Analizar la eficacia de las vacunas aprobadas por la Agencia europea de medicamentos.
- Describir la estrategia de vacunación heteróloga.
- Evaluar la administración de las vacunas Comirnaty, Spikevax, Ad26.COVS.2.S, Vaxzevria y Nuvaxovid frente a las diferentes variantes del SARS-CoV-2.

### **4. Material y métodos**

#### **4.1. Estrategia de búsqueda**

El presente trabajo es una revisión bibliográfica narrativa realizada entre los meses de diciembre de 2021 y mayo de 2022 que analiza críticamente la bibliografía existente de las vacunas contra la COVID-19 aprobadas por la EMA y AEMPS: Comirnaty, Spikevax, Ad.26.COVS.2.S, Vaxzevria y Nuvaxovid. La búsqueda se realizó de la misma forma en diferentes bases de datos electrónicas: Medline (PubMed), CINAHL y SciELO. Para la búsqueda (Tabla 2) se utilizaron varios términos como palabras clave: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "Variant" (variante), "Vaccine" (Vacuna), "Vaccination" (Vacunación), "Heterologous vaccination" (Vacunación heteróloga), "mRNA vaccine" (Vacuna de ARNm), "viral vector vaccine" (Vacuna de vector viral), "Protein subunit vaccine" (Vacuna de subunidad proteica) además de los operadores booleanos "AND" y "OR" como nexo de búsqueda.

Con el objetivo de reducir el número de artículos se aplicaron los siguientes filtros:

- Acceso al manuscrito a texto completo.
- Ensayo clínico, ensayo controlado aleatorizado, revisión, revisión sistemática.

Tras la búsqueda de artículos en las bases de datos se cruzaron los títulos para identificar duplicados. Tras una primera lectura del resumen de los artículos seleccionados se pasó a una revisión del texto completo.

**Tabla 2. Bases de datos utilizadas y palabras clave para cada una de las búsquedas.**

<b>N.º de búsqueda</b>	<b>Base de datos</b>	<b>Termino de búsqueda</b>
1	Medline (PubMed)/ CINAHL/ SciELO	Vaccination
2	Medline (PubMed)/ CINAHL/ SciELO	(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Vaccine)
3	Medline (PubMed)/ CINAHL/ SciELO	(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (mRNA vaccine)
4	Medline (PubMed)/ CINAHL/ SciELO	(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (viral vector vaccine)
5	Medline (PubMed)/ CINAHL/ SciELO	(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Protein subunit vaccine)
6	Medline (PubMed)/ CINAHL/ SciELO	(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Heterologous vaccination)
7	Medline (PubMed)/ CINAHL/ SciELO	(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Variant) AND (Vaccination)

#### **4.2. Criterios de inclusión**

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión para seleccionar los artículos: 1) Documentos que contengan información de la eficacia, seguridad, mecanismo de acción y posología de las vacunas Comirnaty, Spikevax, Ad26.COVS.2.S, Vaxzevria y Nuvaxovid en humanos; 2) Que fuera una revisión, revisión sistemática, ensayo clínico, ensayo controlado aleatorizado o meta-análisis; 3) Acceso a texto completo; 4) Se restringieron las lenguas al inglés y español.

Se excluyeron todos los registros que no cumplieran estos criterios.

#### **5. Resultados y discusión**

Actualmente hay 5 vacunas contra la COVID-19 disponibles en nuestro país (tabla 3), todas ellas aprobadas por la EMA y la AEMPS, Comirnaty, Spikevax, Ad26.COVS.2.S, Vaxzevria y Nuvaxovid. Entre estas 5 vacunas encontramos tres tecnologías diferentes: dos utilizan ARNm, dos utilizan vectores virales y una utiliza la proteína S del SARS-COV-2.

**Tabla 3 Características de las vacunas aprobadas por la EMA**

Vacuna	Dosis	Intervalo entre dosis	Vía de administración	Almacenamiento
Comirnaty	2 dosis de 30 µg	21-28 días	Intramuscular	-80/-60°C 6 meses 2/8°C 5 días
Spikevax	2 dosis de 100 µg,	21-28 días	Intramuscular	-20 °C 6 meses 2/8°C 30 días
Ad26.COV2.S	1 dosis de 5×10 <sup>10</sup> partículas		Intramuscular	2/8°C hasta 3 meses
Vaxzevria	2 dosis de 5×10 <sup>10</sup> partículas virales	28-74 días	Intramuscular	2/8°C hasta 6 meses
Nuvaxovid	2 dosis de 5 µg	21-28 días	Intramuscular	2/8 °C hasta 6 meses

## 5.1 Vacunas de ARNm

### 5.1.1. Mecanismo de acción

El ARNm del SARS-COV-2 capaz de traducir y codificar la proteína S se aísla y se incluye en una nanopartícula lipídica (Figura 4). Esta nanopartícula se inyecta en el cuerpo humano por vía intramuscular y, una vez unida a las células huésped, inserta el ARNm en el citoplasma de tal manera que llega a los ribosomas y los utiliza para sintetizar la proteína S viral. La proteína S alcanza la membrana celular y evolucionan en dos tipos: el MHC-2 (células presentadoras de antígenos) y el MHC-1 relacionado con otro antígeno que está presente en todas las células nucleadas de nuestro cuerpo. El complejo MHC-2 solo se encuentra en tipos particulares de células: células B, macrófagos y células dendríticas. Estos son activados por la proteína S y atraen las células del sistema inmunológico. En particular, las células T-helper que tienen un tipo particular de proteína de membrana (TCR) que se une a la proteína S viral. Otras proteínas llamadas CD4 producidas por las células Th interactúan con el complejo MHC-2. Las células Th fuertemente activadas comienzan a producir citocinas como IL-2, IL-4 e IL5. Estas interleucinas hacen que las células B de nuestro cuerpo se diferencien en células plasmáticas que comienzan a producir una gran cantidad de anticuerpos contra la proteína S viral, capaces de neutralizar o destruir el virus. Mientras tanto, las interleucinas también estimulan a las células Th a proliferar las células T de la memoria. Otro grupo de células llamadas células T-citotóxicas interactúan con la proteína MHC-1 en las membranas celulares a través de su TCR y producen proteínas CD8. Estas proteínas son muy peligrosas porque pueden permitir que las células T-citotóxicas generen moléculas inseguras que conducen a las células a la muerte si están infectadas con el virus en el futuro, pero no las células que actualmente están procesando la

vacuna. Por el contrario, estas células T-citotóxicas también son capaces de producir sustancias que amplifican la respuesta inmune antes mencionada (16).

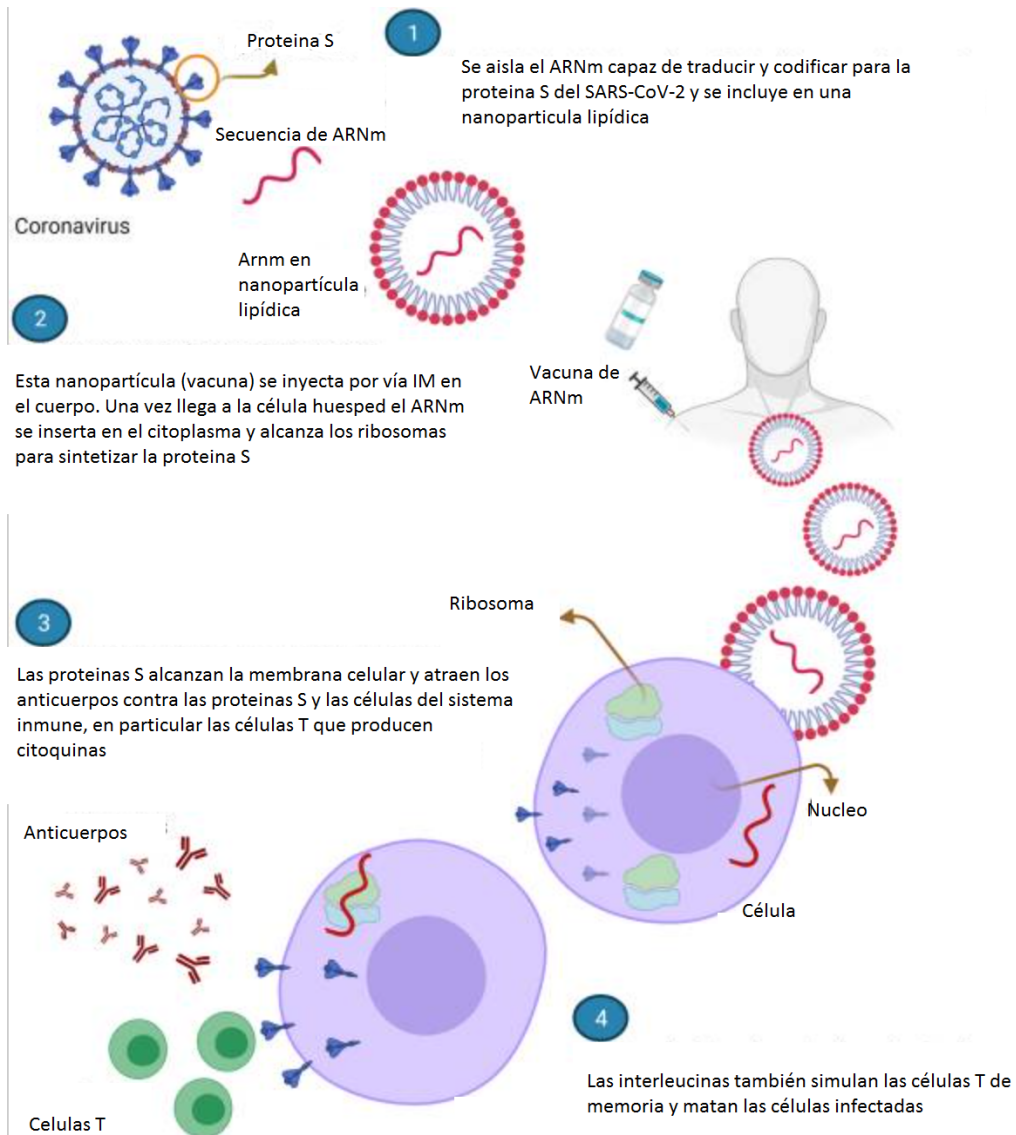


Figura 4. Mecanismo de acción de las vacunas de ARNm. Obtenido de Mascellino et al. (16).

### 5.1.2. COMIRTNATY (TOZINAMERAN o BNT162B2)

Comirnaty, Tozinameran o BNT162b2 es una vacuna de ARNm modificada por nucleósidos que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 desarrollada por BioNTech y Pfizer. El 21 de diciembre de 2020 Comirnaty recibió la autorización de la EMA para su comercialización en la Unión Europea. Esta vacuna se puede almacenar hasta 6 meses a temperaturas de entre -80 y -60 °C y se puede refrigerar a 2-8 °C durante 5 días (16,19,20,21).

#### Dosis e intervalo de la vacuna

Comirnaty se administra por vía intramuscular como un ciclo de 2 dosis de 30 µg, con un intervalo de dosis recomendado de 21 días (16,19,20).

## **Eficacia**

En el análisis primario de eficacia de un estudio de fase 3 realizado en Estados Unidos, Europa, Turquía y Sudamérica realizado por Polack et al. (22) se observó una eficacia del 95% en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, mientras que en participantes con evidencia de infección previa la eficacia fue del 94,6%. Según los datos de Dagan N. et al. (23), en un entorno de vacunación masiva la eficacia estimada de Comirnaty fue del 92% para prevenir la infección documentada, del 94% para la enfermedad sintomática, del 87% para la hospitalización y del 92% para la enfermedad grave.

## **Aprobación en países**

A 23 de mayo de 2022 la FDA, la EMA, y 138 países aprobaron la vacuna Comirnaty incluidos Albania, Antigua y Barbuda, Argentina, Australia, Austria, Azerbaiyán, Bahamas, Bahréin, Bangladesh, Barbados, Bélgica, Belice, Bermudas, Bolivia, Bosnia y Herzegovina, Botsuana, Brasil, Brunei Darussalam, Bulgaria, Cabo Verde, Canadá, Chile, Colombia, Costa Rica, Croacia, Chipre, Chequia, República Democrática del Congo, Dinamarca, República Dominicana, Ecuador, Egipto, El Salvador, Estonia, Islas Feroe, Finlandia, Francia, Gabón, Georgia, Alemania, Ghana, Grecia, Groenlandia, Guatemala, Guayana, Hong Kong, Hungría, Islandia, Indonesia, Irak, Irlanda, Israel, Italia, Jamaica, Japón, Jordania, Kazajistán, Kenia, Kosovo, Kuwait, Kirguistán, Laos, Letonia, Líbano, Libia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Malawi, Malasia, Maldivas, Malta, Mauricio, México, Mónaco, Mongolia, Montenegro, Marruecos, Namibia, Nepal, Países Bajos, Nueva Zelanda, Nicaragua, Nigeria, Niue, Macedonia del Norte, Noruega, Omán, Pakistán, Panamá, Papúa Nueva Guinea, Paraguay, Perú, Filipinas, Polonia, Portugal, Puerto Rico, Qatar, República de Corea, Moldavia, Rumania, Ruanda, San Vicente y las Granadinas, Arabia Saudí, Serbia, Singapur, Eslovaquia, Eslovenia, Sudáfrica, España, Sri Lanka, Sudán, Suecia, Suiza, Taiwán, Tailandia, Timor Oriental, Togo, Tokelau, Tonga, Trinidad y Tobago, Túnez, Turquía, Ucrania, Emiratos Árabes Unidos, Reino Unido, Tanzania, Estados Unidos, Uruguay, Vaticano, Vietnam, Cisjordania y Zambia (24).

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos más frecuentes de Comirnaty son dolor en el lugar de inyección, fatiga o sensación de cansancio, dolor de cabeza, mialgias, escalofríos, artralgias y fiebre. Estos efectos aparecen con más frecuencia en las personas menores de 55 años y después de la segunda dosis, en su gran mayoría son de intensidad leve o moderada y cesan a los pocos días de la vacunación (22,23). Se han notificado casos de miocarditis después de la administración de vacunas de ARNm. Según Karlstad et al. (25) los resultados de un estudio de cohorte realizado en Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia indicaron que ambas dosis de la vacuna Comirnaty estaban asociadas con un mayor riesgo de miocarditis, llegando a dar entre 4 y 7 casos por cada 100.000 vacunados, siendo más alto después de la segunda dosis en jóvenes de entre 16 y 24 años.

### **5.1.3. SPIKEVAX (Elasomeran o Arnm-1273)**

Spikevax, Elasomeran o Arnm-1273 es una vacuna a base de ARNm encapsulada en nanopartículas lipídicas que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 estabilizada por profusión. Esta vacuna ha sido desarrollada por el Centro de Investigación de Vacunas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos y Moderna Inc. El



06/01/2021 Spikevax recibió la autorización de la EMA para su comercialización en Europa. Esta vacuna se puede almacenar a -20°C hasta 6 meses y refrigerarse a 2-8 °C durante 30 días (16,20).

### **Dosis e intervalo de la vacuna**

Spikevax se administra por vía intramuscular como un ciclo de 2 dosis de 100 µg, con un intervalo de dosis recomendado de 21 días (20).

### **Eficacia**

Según El Sahly et al. (26) en un análisis intermedio en un ensayo clínico de fase 3 realizado en Estados Unidos se observó una eficacia del 93,2% para la prevención de la enfermedad, del 98,2% para la prevención de la enfermedad grave y del 63% para la prevención de la infección asintomática. La eficacia fue similar entre diferentes grupos de edad y grupos étnicos.

### **Aprobación en países**

A 23 de mayo de 2022 la FDA, la EMA y 85 países aprobaron la vacuna Spikevax incluidos Argentina, Australia, Austria, Bangladesh, Bélgica, Bután, Botswana, Brunei Darussalam, Bulgaria, Canadá, Colombia, Croacia, Chipre, Chequia, República Democrática del Congo, Dinamarca, Egipto, Estonia, Islas Faroe, Fiyi, Finlandia, Francia, Alemania, Ghana, Grecia, Groenlandia, Guatemala, Guayana, Haití, Honduras, Hungría, Islandia, India, Indonesia, Irlanda, Israel, Italia, Kenia, Kuwait, Letonia, Libia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Malawi, Malasia, Maldivas, Malta, México, Micronesia, Mongolia, Nepal, Países Bajos, Nigeria, Noruega, Pakistán, Paraguay, Filipinas, Polonia, Portugal, Puerto Rico, Catar, República de Corea, Moldavia, Rumania, Ruanda, San Vicente y las Granadinas, Arabia Saudi, Seychelles, Singapur, Eslovaquia, Eslovenia, España, Sri Lanka, Surinam, Suecia, Suiza, Taiwán, Tailandia, Ucrania, Emiratos Árabes Unidos, Reino Unido, Estados Unidos, Vietnam y Cisjordania (24).

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más comunes de Spikevax son dolor en el lugar de inyección, fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos (26). Al igual que sucede con la administración de Comirnaty, la administración de Spikevax aumenta el riesgo de padecer miocarditis, pudiéndose dar entre 9 y 28 casos por cada 100.000 vacunados (25).

## **5.2 Vacunas de vectores virales**

### **5.2.1. Mecanismo de acción**

Las vacunas basadas en vectores virales utilizan virus modificados para expresar la proteína S del SARS-COV-2 (Figura 5). La vacuna Vaxzevria utiliza un adenovirus de chimpancé modificado y la vacuna Ad26.COV2.S utiliza el adenovirus del resfriado. La vacuna se inyecta vía intramuscular y el vector se aferra a las células, donde el ADN que transporta la información para la proteína S se transfiere al núcleo sin incorporarse al ADN de la célula huésped. La hebra del ADN viral que normalmente le diría a la célula que produzca más partículas de adenovirus, se traduce en ARNm que se transporta al citoplasma, donde la maquinaria celular en lugar de producir partículas de adenovirus produce proteína S. En este punto, la proteína S en la superficie de las células inducen la producción de células T (CD4 y CD8), células citotóxicas, células plasmáticas, IL y células B que constituyen las tres respuestas

inmunitarias primarias para bloquear la infección. Las células T son cruciales para destruir las células humanas infectadas, y los anticuerpos son efectivos para proteger las células no infectadas cuando circulan partículas virales libres fuera de las células (16).

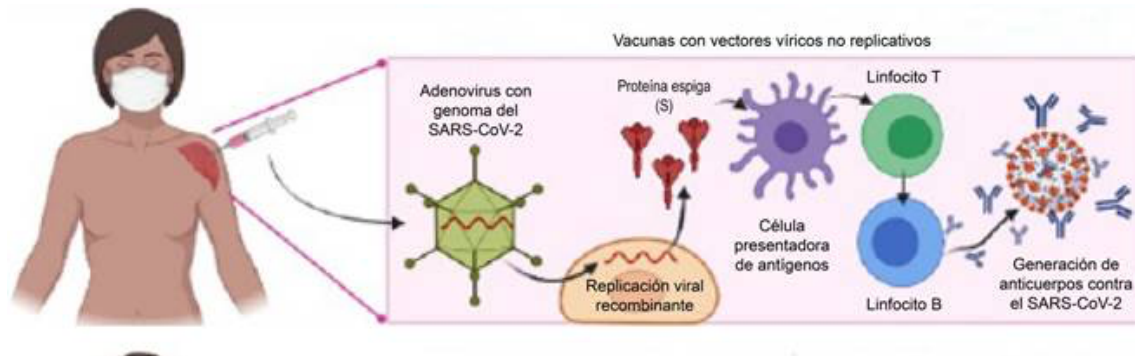


Figura 5. Mecanismo de acción de las vacunas de vectores virales. Obtenido de Wong et al. (21).

### 5.2.2. AD26.COVS.2 (Ad26COVS1 o JNJ-78436735)

Ad26.COVS.2, Ad26COVS1 o JNJ-78436735 es una vacuna de vector viral, compuesta por un vector de adenovirus humano tipo 26 que codifica una variante de la proteína S del SARS-COV-2. Esta vacuna ha sido desarrollada por Janssen Pharmaceutica. El 11 de marzo de 2021 recibió la aprobación de la EMA para su uso en la Unión Europea. Esta vacuna se almacena a temperaturas de 2-8°C hasta 3 meses (16,21).

#### Dosis e intervalo de la vacuna

Ad26.COVS.2 se administra por vía intramuscular en una única dosis, cada dosis contiene  $5 \times 10^{10}$  partículas virales (16).

#### Eficacia

Según Sadoff et al. (27), en el análisis final de la fase doble ciego del estudio ENSEMBLE, se observó una eficacia del 52,4% para la prevención de la enfermedad sintomática, del 52,9% para la prevención de la enfermedad crítica, del y del 74,6% contra la enfermedad grave.

#### Aprobación en países

A 23 de mayo de 2022 la FDA, la EMA y 107 aprobaron la vacuna Ad26.COVS.2 incluidos Afganistán, Antigua y Barbuda, Australia, Austria, Bahamas, Bahréin, Bangladesh, Barbados, Bélgica, Belice, Benín, Bolivia, Botsuana, Brasil, Bulgaria, Burkina Faso, Camboya, Camerún, Canadá, República Centroafricana, Chile, Colombia, Croacia, Chipre, Chequia, República Democrática del Congo, Dinamarca, Yibuti, Egipto, Estonia, Eswatini, Islas Feroe, Finlandia, Francia, Gabón, Alemania, Ghana, Grecia, Guinea, Hungría, Islandia, India, Indonesia, Irán, Irlanda, Italia, Jamaica, Kenia, Kuwait, Laos, Letonia, Lesoto, Liberia, Libia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Madagascar, Malawi, Malasia, Maldivas, Malí, Malta, Mauritania, Mauricio, México, Micronesia, Marruecos, Namibia, Nepal, Países Bajos, Nueva Zelanda, Nigeria, Noruega, Papúa Nueva Guinea, Perú, Filipinas, Polonia, Portugal, Puerto Rico, República de Corea, Moldavia, Rumanía, Ruanda, Santa Lucía, San Vicente y las Granadinas, Arabia Saudí, Senegal, Eslovaquia, Eslovenia, Sudáfrica, Sudán del Sur, España, Sudán, Suecia,

Suiza, Tailandia, Togo, Trinidad y Tobago, Túnez, Ucrania, Reino, Tanzania, Estados Unidos, Vietnam, Zambia y Zimbabue.

### **Efectos adversos**

Las reacciones adversas más frecuentes a esta vacuna son dolor en el lugar de inyección, dolor de cabeza, fatiga, mialgia, y náuseas. Estos efectos son más frecuentes en adultos mayores que en adultos jóvenes (27). El 13 de abril de 2021 Estados Unidos pausó la vacunación con Ad26.COV2.S por identificar 6 casos de trombosis venosa cerebral entre sus receptores. La FDA advirtió de de casos raros de coagulación tras la administración de la vacuna, principalmente en mujeres de entre 18 y 49 años. Dado que los beneficios potenciales de la vacuna superan los riesgos, la FDA reanudó la vacunación con este producto el 24 de abril de 2021 (28).

### **5.2.3. VAXZEVRIA (AZD1222 o ChAdOx1 nCoV-19)**

Vaxzevria, AZD1222 o ChadOx1 nCoV-19 es una vacuna de vector viral que codifica proteínas del SARS-CoV-2 para generar una respuesta inmune. Esta vacuna ha sido desarrollada por AstraZeneca, y la Universidad de Oxford. El 29 de enero de 2021 Vaxzevria recibió la autorización de la EMA para su comercialización en la Unión Europea. Esta vacuna puede almacenarse hasta 6 meses a temperatura de entre 2-8 °C (16,21).

### **Dosis e intervalo de la vacuna**

Vaxzevria se administra por vía intramuscular en un esquema de dos dosis separadas por 4 semanas como mínimo y máximo 12. Cada dosis contiene  $5 \times 10^{10}$  partículas virales (21).

### **Eficacia**

Según Falsey et al. (29), tras el análisis de los datos obtenidos en la fase 3 de un ensayo clínico se observó una eficacia del 74% para la prevención de la enfermedad sintomática y del 94,2% para la prevención de la hospitalización.

### **Aprobación en países**

A 23 de mayo de 2021 la FDA, la EMA y 138 países aprobaron la vacuna Vaxzevria incluidos Albania Argelia, Angola, Antigua y Barbuda, Argentina, Armenia, Australia, Austria, Azerbaiyán, Barbados, Bélgica, Belice, Benín, Bermudas, Bosnia y Herzegovina, Botsuana, Brasil, Brunei, Darussalam, Bulgaria, Burkina Faso, Camboya, Camerún, Canadá, República Centroafricana, Chile, Colombia, Costa Rica, Croacia, Chipre, Chequia, Costa de Marfil, República Democrática del Congo, Yibuti, República Dominicana, Ecuador, Egipto, El Salvador, Estonia, Eswatini, Etiopía, Fiyi, Finlandia, Francia, Gambia, Georgia, Alemania, Ghana, Grecia, Granada, Guatemala, Guinea, Guinea-Bissau, Guyana, Haití, Hungría, Islandia, India, Indonesia, Irán, Irak, Irlanda, Italia, Jamaica, Japón, Jordania, Kenia, Kosovo, Kuwait, Kirguistán, Letonia, Lesoto, Liberia, Libia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Madagascar, Malawi, Malasia, Malí, Malta, Mauritania, Mauricio, México, Mongolia, Montenegro, Marruecos, Mozambique, Nauru, Nepal, Países Bajos, Nueva Zelanda, Nicaragua, Níger, Nigeria, Macedonia del Norte, Omán, Pakistán, Panamá, Papúa, Nueva Guinea, Paraguay, Perú, Filipinas, Polonia, Portugal, República de Corea, Moldavia, Rumanía, Ruanda, Santo Tomé y Príncipe, Arabia Saudí, Senegal, Serbia, Sierra Leona, Eslovaquia, Eslovenia, Sudán del Sur, España, Sri Lanka, Sudán, Suecia, Taiwán, Tayikistán, Tailandia, Timor, Oriental, Togo, Túnez, Uganda, Ucrania, Emiratos Árabes Unidos, Reino Unido, Uruguay, Uzbekistán, Vanuatu, Vietnam, Cisjordania, Yemen y Zambia.

## Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son dolor en el lugar de inyección, malestar general, dolor de cabeza y fatiga. En su mayoría son de carácter leve y aparecen con más frecuencia después de la administración de la primera dosis. En varios países se notificaron casos de eventos trombocíticos con trombocitopenia después de la administración de la vacuna. Pero revisiones independientes de seguridad por parte de autoridades reguladoras llegaron a la conclusión de que los beneficios de la vacuna superan los riesgos potenciales (29).

## 5.3 Vacunas de subunidad proteica

### 5.3.1 Mecanismo de acción

Las vacunas a base de proteínas utilizan proteínas completas o parte de ellas como antígeno. En caso de las vacunas contra la COVID-19 utilizan la proteína S del SARS-CoV-2 (Figura 6). Esta proteína se combina con un adyuvante y, una vez introducido en el organismo provocan respuestas inmunitarias de linfocitos B y linfocitos T a la proteína S (30).

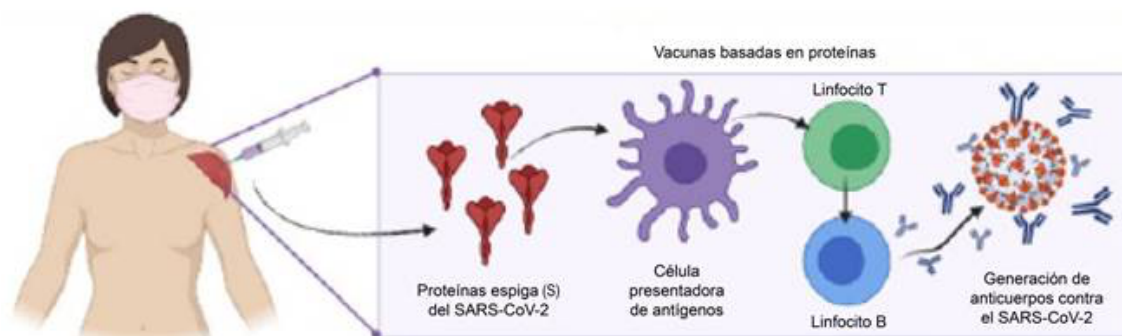


Figura 6. Mecanismo de acción de vacunas a base de proteínas. Obtenido de Wong et al. (21).

### 5.3.2 NUVAXOVID (NVX-CoV2373)

La vacuna Nuvaxovid fue desarrollada por el laboratorio Novavax. El 20/12/2021 Nuvaxovid recibió la autorización de la EMA para su comercialización en Europa. Esta vacuna se refrigera entre 2-8°C (21,30,31,32).

#### Dosis e intervalo de la vacuna

Nuvaxovid se administra por vía intramuscular en un esquema de dos dosis de 5 µg separadas por 21 días (21, 30).

#### Eficacia

Según Dunkle et al. (33), los datos obtenidos en un ensayo fase 3 realizado en Estados Unidos y México otorgan una eficacia del 90,4% para la prevención de la enfermedad y una eficacia del 100% para la prevención de la enfermedad grave.

#### Aprobación en países

A 23 de mayo de 2022 la FDA, la EMA, y 36 países aprobaron la vacuna Nuvaxovid incluidos Australia, Austria, Bélgica, Bulgaria, Canadá, Croacia, Chipre, Chequia, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Letonia, Liechtenstein, Republica Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Polonia,

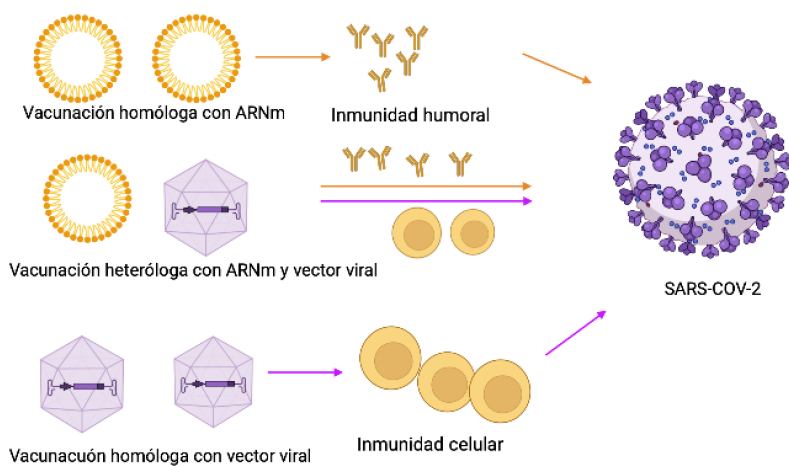
Portugal, de Corea, Rumania, Singapur, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia, Reino Unido (24).

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos mas frecuentes son sensibilidad y dolor en el lugar de inyección, dolor de cabeza, malestar general, mialgia y fatiga. Estos efectos aparecieron con más frecuencia en los menores de 65 años y después de la administración de la segunda dosis (32,33).

### **5.4 Vacunación heteróloga**

La gran demanda de vacunas a nivel mundial, retrasos en su fabricación, el aumento de los contagios y los cambios producidos en la política de distribución originados por la aparición de problemas de seguridad con las vacunas disponibles, provocó retrasos e interrupciones en la cadena de suministro, por lo que se acrecentó el interés en la vacunación heteróloga con el fin de utilizar diferentes vacunas de una forma flexible dentro del mismo programa de vacunación y reducir el impacto producido por la escasez de vacunas (34). La vacunación heteróloga consiste en la combinación de plataformas de vacunas diferentes (Figura 7) (35). El ensayo Com-COV2 investiga la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de los calendarios vacunales contra la COVID-19 de refuerzo heterólogo. Según Sturat et al. (34), los resultados de este ensayo demuestran que la inmunogenicidad del impulso heterólogo con Spikevax después de la vacunación con Vaxzevria o Comirnaty no es inferior al programa de refuerzo homólogo. Cuando el impulso heterólogo se realizó con Nuvaxovid, solo aquellos primovacunados con Vaxzevria tenían títulos de inmunoglobulina G (IgG) anti-S superiores al programa homólogo, mientras que Comirnaty/ Nuvaxovid no cumplía el umbral de no inferioridad contra Comirnaty homólogo. Los títulos de IgG anti-S inducidos por Comirnaty/Nuvaxovid estaban por encima de los de Vaxzevria homólogos. Los programas que contenían al menos una dosis de ARNm mostraron las mayores respuestas de anticuerpos. La respuesta inmune celular más fuerte se observó con programas heterólogos cebados por Vaxzevria. Vaxzevria/Nuvaxovid mostró la respuesta celular más alta, y es similar a la observada con Vaxzevria/ Comirnaty en un intervalo de impulso de 28 días. El programa Vaxzevria/Spikevax también produjo una respuesta celular sustancial. El programa Comirnaty/Nuvaxovid produjo una respuesta inferior a la de todas las demás programaciones estudiadas, lo que sugiere diferencias importantes en la capacidad de las vacunas vectorizadas por adenovirales y de ARNm para cebar las células T para su posterior estimulación por antígenos proteicos. Los programas mixtos de vacunas contra la COVID-19 con vector adenoviral y de ARNm son más reactógenos que los esquemas homólogos, de acuerdo con el estudio de Shaw et al. (35) que examina Comirnaty / Vaxzevria.



Created in [BioRender.com](https://www.biorender.com)

Figura 7. Plataforma de vacunación heteróloga frente al SARS-COV-2.

**5.5 Eficacia de las vacunas en variantes del SARS-COV-2**

Las variantes del SARS-COV-2 aparecen debido a cambios en los nucleótidos que surgen naturalmente en el genoma viral durante la replicación. Durante la pandemia, la OMS ha descrito 8 variantes de interés y 5 variantes preocupantes. Las variantes preocupantes son: B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.617.2 (Delta) y B.1.1.529 (Ómicron). La variante B.1.1.7 se detectó por primera vez a finales de septiembre de 2020. La variante B.1.351, fue detectada por primera vez en octubre de 2020. Del mismo modo, se detectó la variante P.1 en enero de 2021. La variante B.1.617.2 se detectó por primera vez en diciembre de 2020. La variante B.1.1.529 fue detectada por primera vez en noviembre de 2021. La aparición de estas variantes es preocupante, ya que pueden afectar a la transmisibilidad viral, la virulencia y la tasa de reinfección al escapar de la inmunidad natural e inducida por vacunas (36,37). En el meta-análisis realizado por Zheng et al (38) se recopilieron datos sobre la eficacia de las vacunas en las nuevas variantes. No hubo eficacia contra el COVID-19 de leve a moderado debido a la variante B.1.351 después de dos dosis de la vacuna Vaxzevria. Sin embargo, dos dosis de la vacuna Comirnaty mostraron una eficacia del 87,0% frente a la variante B.1.1.7 y el 72,1% frente a la variante B.1.351. Una sola dosis de Ad26.COVS.2S mostró una efectividad del 68,1% frente a la variante P.1 para prevenir el COVID-19 de moderado a grave. Respecto a la eficacia de las vacunas frente a la variante B.1.1.529, entre los que habían recibido dos dosis de Vaxzevria, no se observó ningún efecto protector de la vacunación contra la enfermedad sintomática de 20 a 24 semanas después de la segunda dosis. Entre los que habían recibido dos dosis de Comirnaty, la eficacia de la vacuna fue del 65,5% de 2 a 4 semanas después de la segunda dosis, cayendo al 15,4% después de 15 a 19 semanas y cayendo aún más al 8,8% después de 25 o más semanas. La eficacia de dos dosis de la vacuna de Spikevax tuvo una reducción similar a lo largo del tiempo del 75,1% después de 2 a 4 semanas al 14,9% después de 25 o más semanas. Entre las personas que recibieron Vaxzevria como ciclo primario, de 2 a 4 semanas después de una dosis de refuerzo de Comirnaty, la eficacia de la vacuna aumentó al 62,4% antes de disminuir al 39,6% después de 10 semanas. La vacuna de refuerzo de Spikevax aumentó la eficacia al 70,1 % después de 2 a 4 semanas pero

disminuyó al 60,9 % después de 5 a 9 semanas. La eficacia de la vacuna fue más baja entre aquellos que recibieron un ciclo primario Vaxzevria con una vacuna de refuerzo Vaxzevria. La eficacia de disminución fue más notable en comparación con la variante de omicrón, para la que la eficacia de la vacuna fue del 46,7% a las 5 a 9 semanas. Entre las personas que recibieron Comirnaty como ciclo primario, de 2 a 4 semanas después de una dosis de refuerzo de Comirnaty, la eficacia de la vacuna aumentó al 67,2% antes de disminuir al 45,7% después de 10 o más semanas. El refuerzo de Spikevax aumentó la eficacia de la vacuna al 73,9% después de 2 a 4 semanas antes de disminuir al 64,4% después de 5 a 9 semanas. Después de un ciclo primario de Spikevax, la eficacia de la vacuna aumentó al 64,9% de 2 a 4 semanas después de un refuerzo Comirnaty y al 66,3% a 2 a 4 semanas después de un refuerzo de Spikevax (39).

## 6. Aplicación enfermera

Los profesionales de enfermería tienen un papel crucial en el proceso de vacunación, no solo por ser los que administran la vacuna (Figura 8), sino por su rol educador. Es necesario que la población conozca los aspectos importantes de la inmunización, para lo que enfermería asume un importante papel informador y motivador. Los profesionales de enfermería son un activo fundamental para implementar estrategias de educación sanitaria que mejoren las coberturas de vacunación, su objetivo principal debe ser llegar a proteger a las personas con un alto riesgo de presentar complicaciones si contraen la enfermedad y a aquellas personas que pueden transmitir la enfermedad a personas de riesgo. El compromiso de la enfermería comunitaria debe ser decisivo en cuanto a la formación y actualización de la información disponible sobre las vacunas.

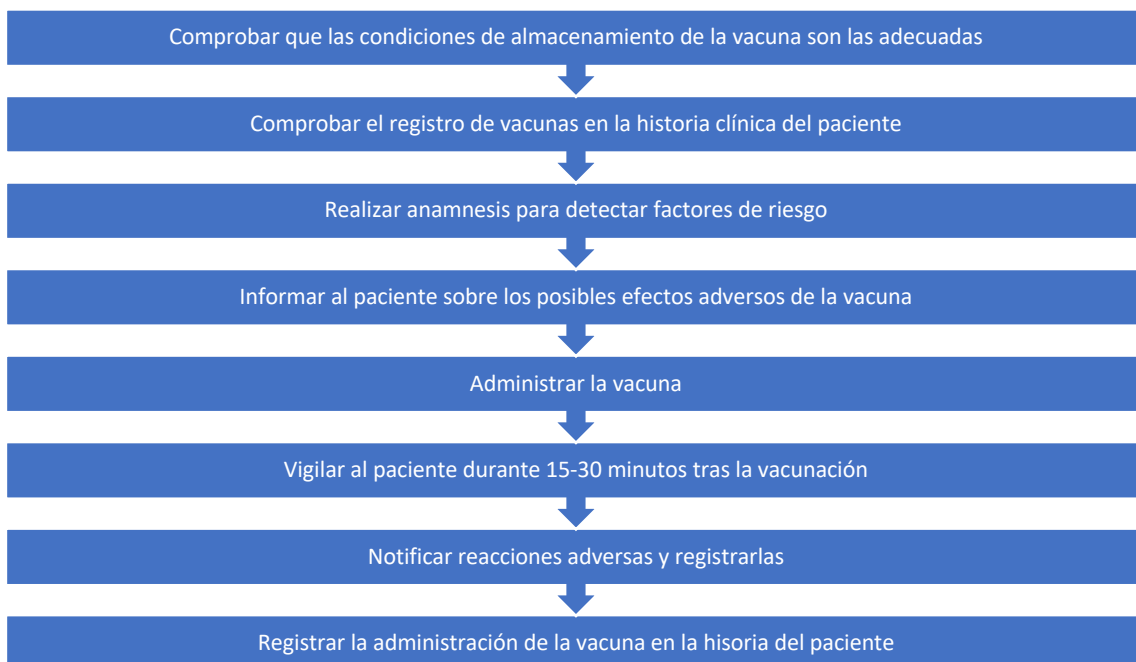


Figura 8. Funciones de enfermería en la administración de vacunas.

## 7. Conclusiones

1. Los profesionales de enfermería deben conocer las condiciones de almacenamiento de las diferentes vacunas para cerciorarse de que se han cumplido en todo momento antes de administrarlas.
2. Las vacunas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos son eficaces para la prevención de la COVID-19 leve y grave.
3. Los efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de las vacunas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos contra la COVID-19 son similares a los que pueden producir el resto de vacunas.
4. La vacunación heteróloga es una estrategia segura y eficaz que permite reducir los problemas de escasez de vacunas al permitir un uso mas flexible de estas.
5. La eficacia de las vacunas se ve reducida ante la aparición de nuevas variantes del SARS-COV-2.
6. La administración de una dosis de refuerzo de Spikevax o Comirnaty aumenta significativamente la eficacia de las vacunas contra la variante B.1.1.529.
7. Es necesario continuar estudiando la eficacia de las vacunas debido a la aparición de nuevas variantes del SARS-COV-2.

## 8. Bibliografía

1. Li, Y., Ji, D., Cai, W., Hu, Y., Bai, Y., Wu, J., Xu, J. Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of COVID-19 nucleic acid repositive patients: A literature review. JMV (internet) 2021 [consultado 10 de diciembre de 2021]; 93(3),1288-1295. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26491>
2. Raman, R., Patel, K. J., Ranjan, K. Covid-19: Unmasking emerging sars-cov-2 variants, vaccines and therapeutic strategies. Biomolecules (internet) 2021 [consultado 10 de diciembre de 2021]; 11(7), 1–48. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom11070993>
3. Harrison, A. G., Lin, T., Wang, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol (internet) 2020 [consultado 10 de diciembre de 2021]; 41(12), 1100–1115. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
4. Hernández, C. R., & Moreno, J. C. S. Immunity against SARS-CoV-2: Walking to the vaccination. Rev Esp Quimioter (internet) 2020 [Consultado 14 de diciembre de 2021]; 33(6), 392–398. Disponible en: <https://doi.org/10.37201/req/086.2020>
5. Sedano-chiroque, F. Rojas-millano, C. COVID-19 desde la perspectiva de la prevención primaria. Rev Fac Med hum (internet) 2020 [consultao 14 de diciembre de 2021]; 20(3), 4–9. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312020000300494](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000300494)
6. Fathizadeh, H., Afshar, S., Masoudi, M. R., Gholizadeh, P., Asgharzadeh, M., Ganbarov, K., Köse, Ş., Yousefi, M., Kafil, H. S. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. Int. J. Biol. Macromol. (internet) 2021 [consultado 5 enero de 2022 ], 188, 740–750. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076>



7. López, D., Esquivel, F. *Vacunas, estrategia biológica contra patógenos*. *Inventio* (internet) 2016 [consulta 5 de enero de 2022]; 12(26), 36-44. Disponible en: <http://inventio.uaem.mx/index.php/inventio/article/view/239/0>
8. Maruggi, G., Zhang, C., Li, J., Ulmer, J. B., Yu, D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther* (internet) 2019 [consultado 12 de enero 2022]; 27(4), 757–772. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.01.020>
9. Greenwood, B. The contribution of vaccination to global health: Past, present and future. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* (internet) 2014 [consultado 12 de enero de 2022]; 369(1645), 1–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0433>
10. Dai, L., Gao, G. F. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol* (internet) 2021 [consultado 20 de enero de 2022]; 21(2), 73–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>
11. Dacosta, A., Rivero, I., Martín-Torres, F. Vacunas frente al SARS-CoV-2. *Pediatr Integral* (internet) 2020 [consultado 20 de enero de 2022]; 24(8), 494-501. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-12/vacunas-frente-al-sars-cov-2-actualizacion-practica/>
12. Nooraee, S., Bahrololum, H., Hoseini, Z. S., Katalani, C., Hajizade, A., Easton, A. J., Ahmadian, G. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J Nanobiotechnology* (internet) 2021 [consultado 20 de enero de 2022]; 19(1), 1–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00806-7>
13. Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, K. E., Petsch, B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol* (internet) 2018 [consultado 22 de enero de 2022]; 9, 1–24. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01963>
14. Park, J., Lagniton, P., Liu, Y., Xu, R. Mrna vaccines for covid-19: What, why and how. *Int J Biol Sci* (internet) 2021 [consultado 22 de enero de 2022]; 17(6), 1446–1460. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/ijbs.59233>
15. Bettini, E., & Locci, M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological mechanism and beyond. *Vaccines* (internet) 2021 [consultado 24 de enero de 2022]; 9(2), 1–20. Disponible en <https://doi.org/10.3390/vaccines9020147>
16. Mascellino, M. T., di Timoteo, F., de Angelis, M., Oliva, A. Overview of the main anti-sars-cov-2 vaccines: Mechanism of action, efficacy and safety. *Infect Drug Resist* (internet) 2021 [consultado 24 de enero de 2022]; 14, 3459–3476. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S315727>
17. Garcia, C. Desarrollo y tipos de vacunas frente al SARS-COV-2. *NPunto* (internet) 2021 [consultado 24 de enero de 2022]; 4(34), 159-164. Disponible en: <https://www.npunto.es/revista/34/revision-bibliografica-desarrollo-y-tipos-de-vacunas-frente-al-sars-cov-2>
18. Sharma, O., Sultan, A. A., Ding, H. . Una revisión del progreso y los desafíos del desarrollo de una vacuna para COVID-19. *Front Immunol* (internet) 2020 [consultado 24 de enero de 2022]; 11, 1–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>
19. Lamb, Y. N. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. *Drugs* (internet) 2021 [consultado 2 de febrero de 2022]; 81(4), 495–501. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01480-7>

20. Crommelin, D. J. A., Anchordoquy, T. J., Volkin, D. B., Jiskoot, W., Mastrobattista, E. Addressing the Cold Reality of mRNA Vaccine Stability. *J Pharm Sci* (internet) 2021 [consultado 2 de febrero de 2022], 110(3), 997–1001. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.12.006>
21. Wong Chew, R. M., Díaz Ramírez, J. B., Bautista Carbajal, P., García León, M. L., Ángel Ambrocio, A. H., Vite Velázquez, X., Cortázar Maldonado, L. A., Valadez González, Y., Vásquez Martínez, L. M., Gutiérrez Bautista, D., Chávez Aguilar, J. E., Cruz Salgado, A. X., Vilchis, H. J., Mosqueda Martínez, E. E., Morales Fernández, J. A., Ramírez Velázquez, I. O., Perón Medina, L. Á., García Osorno, Z. R. Vacunas contra la COVID-19. *Acta Med* (internet) 2021 [consultado 10 de febrero de 2022]; 19(3), 429–444. Disponible en: <https://doi.org/10.35366/101742>
22. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J. Safety and Efficacy of the BNT 162 b 2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* (internet) 2020 [consultado 10 de febrero de 2022]; 383(27), 2603–2615. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301246/>
23. Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Reis, B., Balicer, R. D. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* (internet) 2021 [consultado 20 de febrero de 2022]; 384(15), 1412–1423. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2101765>
24. COVID19 Vaccine tracker [internet] VIPER Group COVID19 Vaccine Tracker Team [actualizado 20 de mayo de 2022; consultado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved/>
25. Karlstad, Ø., Hovi, P., Husby, A., Härkänen, T., Selmer, R. M., Pihlström, N., Hansen, J. V., Nohynek, H., Gunnes, N., Sundström, A., Wohlfahrt, J., Nieminen, T. A., Grünewald, M., Gulseth, H. L., Hviid, A., Ljung, R. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA* (internet) 2022 [consultado]; 1–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0583>
26. El Sahly, H. M., Baden, L. R., Essink, B., Doblecki-Lewis, S., Martin, J. M., Anderson, E. J., Campbell, T. B., Clark, J., Jackson, L. A., Fichtenbaum, C. J., Zervos, M., Rankin, B., Eder, F., Feldman, G., Kennelly, C., Han-Conrad, L., Levin, M., Neuzil, K. M., Corey, L., Miller, J. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med* (internet) 2021 [consultado 17 de febrero de 2022]; 385(19), 1774–1785. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2113017>
27. Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., Goepfert, P. A., Truyers, C., van Dromme, I., Spiessens, B., Vingerhoets, J., Custers, J., Scheper, G., Robb, M. L., Treanor, J., Ryser, M. F., Barouch, D. H., Swann, E., Marovich, M. A., Douoguih, M. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S. *N Engl J Med* (internet) 2022 [consultado 7 de marzo de 2022]; 386(9), 847–860. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2117608>
28. See, I., Su, J. R., Lale, A., Woo, E. J., Guh, A. Y., Shimabukuro, T. T., Streiff, M. B., Rao, A. K., Wheeler, A. P., Beavers, S. F., Durbin, A. P., Edwards, K., Miller, E., Harrington, T. A., Mba-Jonas, A., Nair, N., Nguyen, D. T., Talaat, K. R., Urrutia, V. C., Broder, K. R. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA* (internet) 2021 [consultado 26 de febrero de 2022]; 325(24), 2448–2456. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7517>
29. Falsey, A. R., Sobieszczyk, M. E., Hirsch, I., Sproule, S., Robb, M. L., Corey, L., Neuzil, K. M., Hahn, W., Hunt, J., Mulligan, M. J., McEvoy, C., DeJesus, E., Hassman, M., Little, S. J., Pahud, B. A., Durbin, A., Pickrell, P., Daar, E. S., Bush, L., Gonzalez-Lopez, A. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* (2021) [Consultado 2 de marzo de 2022]; 385(25), 2348–2360. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105290>

30. Parums, D. Editorial: First Approval of the Protein-Based Adjuvanted Nuvaxovid (NVX-CoV2373) Novavax Vaccine for SARS-CoV-2 Could Increase Vaccine Uptake and Provide Immune Protection from Viral Variants. *Med Sci Monit* (internet) 2022 [consultado 26 de marzo de 2022]; 28, 4–8. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/MSM.936523>
31. Formica, N., Mallory, R., Albert, G., Robinson, M., Plested, J. S., Cho, I., Robertson, A., Dubovsky, F., Glenn, G. M. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVXCoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* (internet) 2021 [consultado 1 de marzo de 2022]; 18(10), 1–37. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003769>
32. Shinde, V., Bhikha, S., Hoosain, Z., Archary, M., Borhat, Q., Fairlie, L., Laloo, U., Masilela, M. S. L., Moodley, D., Hanley, S., Fouche, L., Louw, C., Tameris, M., Singh, N., Goga, A., Dheda, K., Grobbelaar, C., Kruger, G., Carrim-Ganey, N., Madhi, S. A. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* (internet) 2021 [consultado 19 de febrero de 2022]; 384(20), 1899–1909. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2103055>
33. Dunkle, L. M., Kotloff, K. L., Gay, C. L., Áñez, G., Adelglass, J. M., Barrat Hernández, A. Q., Harper, W. L., Duncanson, D. M., McArthur, M. A., Florescu, D. F., McClelland, R. S., Garcia-Fragoso, V., Riesenber, R. A., Musante, D. B., Fried, D. L., Safirstein, B. E., McKenzie, M., Jeanfreau, R. J., Kingsley, J. K., Dubovsky, F. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* (internet) 2022 [consultado 4 de marzo de 2022]; 386(6), 531–543. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116185>
34. Stuart, A. S. V., Shaw, R. H., Liu, X., Greenland, M., Aley, P. K., Andrews, N. J., Cameron, J. C., Charlton, S., Clutterbuck, E. A., Collins, A. M., Darton, T., Dinesh, T., Duncan, C. J. A., England, A., Faust, S. N., Ferreira, D. M., Finn, A., Goodman, A. L., Green, C. A., Snape, M. D. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet* (internet) 2021 [consultado 18 de marzo]; 399(10319), 36–49. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02718-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02718-5)
35. Shaw, R. H., Stuart, A., Greenland, M., Liu, X., Van-Tam, J. S. N., Snape, M. D. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet* (internet) 2021 [consultado 3 de abril de 2022]; 397(10289), 2043–2046. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6)
36. Mistry, P., Barmania, F., Mellet, J., Peta, K., Strydom, A., Viljoen, I. M., James, W., Gordon, S., Pepper, M. S. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol* (internet) 2022 [consultado 28 de marzo de 2022]; 12(1), 1–42. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.809244>
37. Aleem A., Bari A., Amy K. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* (internet) 2021[consultado 7 de abril de 2022]; 1–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033342/>
38. Zheng, C., Shao, W., Chen, X., Zhang, B., Wang, G., Zhang, W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Dis* (internet) 2021 [consultado 2 de mayo de 2022]; 114, 252–260. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>
39. Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Rickeard, T., Gallagher, E., Gower, C., Kall, M., Groves, N., O’Connell, A.-M., Simons, D., Blomquist, P. B., Zaidi, A., Nash, S., Iwani Binti Abdul Aziz, N., Thelwall, S., Dabrera, G., Myers, R., Amirthalingam, G., Lopez Bernal, J. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* (internet) 2022 [consultado 2 de mayo de 2022]; 386(16), 1532–1546. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2119451>