

ARTÍCULO DE REVISIÓN

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19

Nataniel Aldo Chaparro Mérida ^{1,a,b}, Dayany Moreno Samper ^{2,a,b,c},
Alex Omar Franco Lacato ^{3,4,a,b},

¹ PROSALUD, Cochabamba, Bolivia.

² Hospital Clínico Quirúrgico Docente «Salvador Allende», Cuba.

³ Universidad Franz Tamayo, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

⁴ Hospital Universitario San Juan de Dios, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

^a Médico; ^b especialista en Inmunología; ^c máster en asesoramiento genético.

RESUMEN

El desarrollo y producción de vacunas seguras y eficaces contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ofrece la esperanza para el control de la pandemia actual. Los eventos adversos posteriores a la inmunización son respuestas indeseadas o acontecimientos involuntarios que siguen a la vacunación, y que deben ser cuidadosamente vigilados, ya que todas las vacunas, incluyendo las desarrolladas contra el SARS-CoV-2, requieren cumplir con los criterios de seguridad para su administración en humanos. Se recopiló la información de la base de datos de PubMed/Medline durante los meses de agosto de 2020 a noviembre de 2021. La mayoría de los eventos adversos identificados en los ensayos clínicos fueron leves o moderados; sin embargo, se identificaron eventos trombóticos asociados a algunas vacunas basadas en vectores virales contra la COVID-19 en estudios de seguimiento, aunque se requiere la conclusión de los distintos estudios en curso y vigilancia poscomercialización para determinar todos los posibles eventos adversos y de especial interés.

Palabras clave: Vacuna; Coronavirus; SARS-CoV-2; Glicoproteína de la Espiga del Coronavirus; Inmunogenicidad; Eficacia; Eventos adversos; Ensayo Clínico; Ensayo clínico en Fase III; Pandemia (fuente: DeCS BIREME).

COVID-19 VACCINE SAFETY

ABSTRACT

The development and production of safe and effective vaccines against coronavirus disease 2019 (COVID-19) provides hope for controlling the current pandemic. Adverse events following immunization are unwanted responses or unintended events that must be carefully monitored, as all vaccines, including those developed against SARS-CoV-2, are required to meet safety criteria for administration in humans. Information was collected from the PubMed/Medline database during the months of August 2020 to November 2021. Most adverse events reported in clinical trials were mild or moderate; however, thrombotic events associated with some viral vector-based vaccines against COVID-19 were identified in follow-up studies, although completion of the various ongoing studies and post-marketing surveillance is required to determine all potential adverse events, as well as those of special interest.

Keywords: Vaccine; Coronavirus; SARS-CoV-2; Spike Glycoprotein, Coronavirus; Immunogenicity; Efficacy; Adverse events; Clinical Trial; Phase III; Pandemics (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Un nuevo agente infeccioso fue detectado a finales de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China; fue designado como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) responsable de la COVID-19, la cual fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia global el 11 de marzo de 2020 ⁽¹⁻⁴⁾. En el mundo, según datos epidemiológicos de la OMS, hasta el 16 de noviembre de 2021 existen 250 millones de casos acumulados de COVID-19, y más de cinco millones de muertes, con un incremento importante de nuevos casos ⁽⁵⁾.

Citar como: Chaparro Mérida NA, Moreno Samper D, Franco Lacato AO. Seguridad de las vacunas contra la COVID-19. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(4):634-42. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9308>.

Correspondencia: Alex Omar Franco Lacato; francoossx@gmail.com

Recibido: 16/08/2021

Aprobado: 09/12/2021

En Línea: 22/12/2021

Actualmente no existe una terapia antiviral eficaz para la COVID-19, por lo que es necesario el desarrollo y la producción de vacunas con propiedades inmunogénicas, que permitan la reducción de la transmisión del SARS-CoV-2 y/o las formas graves de la enfermedad ^(6,7). Sin embargo, todas las vacunas contra la COVID-19 deben cumplir con criterios de rigurosidad para su desarrollo durante la fase preclínica y clínica, deben ceñirse al cumplimiento de los estándares de eficacia y seguridad establecidos por la OMS y entidades regulatorias de cada país ⁽⁸⁾.

La FDA (Food and Drug Administration) como entidad regulatoria, ha establecido criterios de clasificación de las reacciones no deseadas, de acuerdo con la intensidad de los eventos específicos en: leve (grado 1); moderado (grado 2); severo (grado 3), y potencialmente mortal (grado 4) esto permite la categorización de los eventos adversos (EA) observados ⁽⁹⁾.

La identificación de EA serios, como el síndrome de trombocitopenia y trombosis inmunitaria inducida por la vacuna (STTIV), produjo que algunos países limitaran la administración de las vacunas AZD1222 y Ad26.COV2.S, a pesar de la incidencia muy baja de los casos reportados, es indispensable una mayor divulgación de estos acontecimientos a la población ⁽¹⁰⁾.

Esta revisión aborda los aspectos más relevantes acerca de la eficacia y seguridad de las vacunas en ensayos clínicos de fase III contra la COVID-19 en adultos y niños, haciendo énfasis en las características reactogénicas de cada vacuna. Pero, además, incluye datos importantes de los estudios de vigilancia poscomercialización.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de los artículos de investigación relacionados con las vacunas contra el SARS-CoV-2, en la base de datos de PubMed/Medline, cuyos descriptores utilizados fueron: COVID-19, SARS-CoV-2, vacuna, seguridad, inmunogenicidad, eficacia y vigilancia; limitando la búsqueda a artículos en inglés.

Se incluyeron estudios de ensayos preclínicos, clínicos y vigilancia poscomercialización; aunque se agregó algunas revisiones descriptivas relacionadas al tema publicados hasta el 9 de noviembre de 2021. La búsqueda arrojó un total de 3155 artículos relacionados con vacunas contra el SARS-CoV-2, de ellos, se seleccionaron aquellos artículos de mayor relevancia, considerando el diseño del estudio, tamaño muestral, análisis estadístico y aleatorización de la muestra, por lo que se incluyeron 58 publicaciones (Figura 1).

También se revisó la página web de la OMS (<https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>) y la FDA (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines>) donde se incluyeron términos de búsqueda como «vacunas», «COVID-19» y «SARS-CoV-2», encontrando datos epidemiológicos, etapas de desarrollo de las vacunas y normas de regulación, que incluyó cuatro documentos.

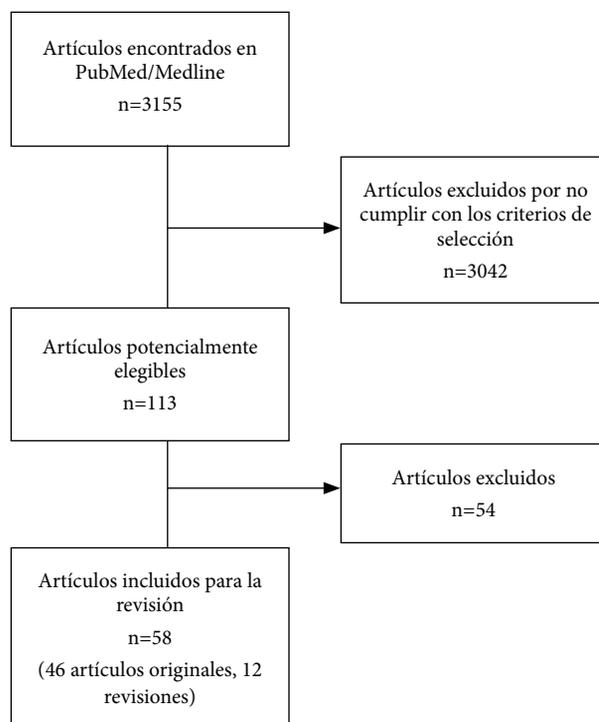


Figura 1. Flujograma de selección de artículos para la presente revisión.

VACUNAS EN ENSAYO CLÍNICO DE FASE III Y APROBADAS CONTRA LA COVID-19

Las vacunas contra la COVID-19 representan una alternativa eficaz para la prevención de la infección por el SARS-CoV-2; hasta el 16 de noviembre de 2021 la OMS registró 132 vacunas candidatas en fase de desarrollo clínico y 194 en evaluación preclínica ⁽¹¹⁾. Además, esta organización informa que más de veinte candidatos vacunales se encuentran en ensayos clínicos de fase III (Tabla 1) y algunos fueron aprobados de manera condicional para su comercialización y aplicación en humanos ^(11,12).

Las vacunas contra la COVID-19 están desarrolladas sobre diferentes plataformas que incluyen virus vivos atenuados, virus inactivados, vacunas de subunidades, vacunas de vectores virales no replicantes y replicantes, vacunas de ácidos nucleicos como el ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), vacunas de partículas similares a virus (Virus-like particles), entre otros ⁽¹³⁾. Las vacunas en desarrollo deben ser eficaces (inmunogénicas) y seguras (poco reactogénicas) para facilitar la inmunidad poblacional, siendo este último criterio el más importante para su aprobación ⁽¹⁴⁾.

VACUNAS DE ÁCIDO NUCLEICO

Las vacunas de ácido nucleico incluyen las basadas en ARN mensajero (ARNm) y ADN, que introducen el genoma viral

Tabla 1. Vacunas en ensayos clínicos de fase III y aprobadas contra la COVID-19.

Plataforma de vacunas	Desarrollador	Tipo de vacuna candidata	Fase de ensayo clínico/entidad de aprobación	Dosis/ intervalos/vía	Eficacia	Grado de eventos adversos locales y sistémicos
ARNm	BioNTech y Pfizer	ARNm codificante de glicoproteína S encapsulado con nanopartículas lipídicas	Fase II/III OMS EMA FDA	Dos dosis Día 0 y día 21 IM	91,3% (mayores de 12 años) 90,7% (niños de 5 a 11 años)	Grado 1, 2 y en menor frecuencia 3
ARNm	Moderna/Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), de los Estados Unidos	ARNm codificante de glicoproteína S encapsulado con nanopartículas lipídicas	Fase III OMS EMA FDA	Dos dosis Día 0 y día 28 IM	93,2% (mayores de 18 años) 93,3% (individuos de 12 a 17 años)	Grado 1 y 2 (local) Grado 1,2 y 3 en algunos casos (sistémico)
ADN	Inovio Pharmaceuticals	ADN codificante de glicoproteína S contenida en el plásmido pGX9501 con electroporación	Fase II/III	Dos dosis Día 0 y día 28 ID, seguida de EP utilizando el dispositivo CELLECTRA® 2000	No hay datos	Grado 1 (evaluada en la fase I)
Vector viral no replicante	Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia	Adenovirus recombinante tipo 26 y 5 (rAd26 y rAd5) portadores del gen codificante de glicoproteína S	Fase III Rusia, Argentina, Bolivia, Venezuela, Paraguay, México, Nicaragua y otros 19 países	Dos dosis Día 0 y día 21 IM	91,6% (adultos de 18 a 60 años) 91,8% (adultos >60 años)	Grado 1 y 2
Vector viral no replicante	AstraZeneca y Universidad de Oxford	Adenovirus de chimpancé no replicante portador del gen que codifica la glicoproteína S	Fase II/III y fase III OMS EMA FDA	Dos dosis Día 0 y día 28 IM	70,4% (eficacia general) 62,1% (dosis estándar) 90,0% (dosis baja y estándar)	Grado 1, 2 y 3
Vector viral no replicante	Farmacéutica Janssen y Johnson & Johnson	Adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26)	Fase III	Una dosis en día 0 Dos dosis Día 0 y día 56 IM	66,9% (adultos >18 años)	Grado 1 y 2 (local) Grado 1,2 y 3 (sistémico)
Virus inactivado	Sinovac Biotech	Cepa CN02 de SARS-CoV-2 inactivado y adyuvada con hidróxido de aluminio	Fase III NMPA Indonesia, Turquía, Brasil y Chile	Dos dosis Día 0 y día 14 IM	83,5% (adultos >18 años)	Grado 1, 2 y en menor frecuencia 3
Virus inactivado	Instituto de Productos Biológicos de Beijing y Sinopharm	Cepa HB02 de SARS-CoV-2 inactivado y adyuvada con hidróxido de aluminio	Fase III NMPA Baréin y Emiratos Árabes Unidos	Dos dosis Día 0 y día 21 IM	86%	Grado 1 y 2 (evaluada en la fase I/II)

Adaptado del panorama de vacunas contra COVID-19 de la OMS, mayo de 2021. EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos). FDA: Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos). NMPA: National Medical Products Administration (Administración Nacional de Productos Médicos). Escala de gravedad: grado 1 (leve), grado 2 (moderado), grado 3 (severo) y grado 4 (potencialmente mortal). Fuente: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

dentro la célula eucariota, donde se produce la transcripción y traducción de las proteínas virales que son reconocidas por el sistema inmune⁽¹⁵⁾. Los segmentos del genoma del SARS-CoV-2 empleados para el desarrollo de estas vacunas son los que codifican para la glicoproteína S, el dominio S1 y el dominio de unión al receptor (receptor Binding Domain - RBD)^(15,16). La secuencia genética completa del SARS-CoV-2 permitió el rápido proceso de desarrollo y producción de estas vacunas, ya que no se requieren cultivar grandes cantidades del virus; sin

embargo, este tipo de vacunas no han sido autorizadas para su empleo en humanos antes del inicio de la pandemia, por lo que existe limitada información acerca de su seguridad⁽¹⁷⁾.

VACUNAS BASADAS EN ARNm

Vacuna BNT162b2 (COMIRNATY)

En el ensayo clínico aleatorizado de fase I, la empresa alemana BioNTech y Pfizer evaluaron dos vacunas de ARNm modificado

con nucleósidos (1-metil-pseudouridina) y formulada con nanopartículas lipídicas; la vacuna BNT162b1, que codifica el RBD de la glicoproteína S del SARS-CoV-2 y la vacuna BNT162b2 que codifica la glicoproteína S de longitud completa modificado por dos mutaciones de prolina para bloquearlo en la conformación de prefusión^(18,19).

El ensayo clínico internacional y multicéntrico de fase II/III, que incluyó a 43 448 participantes mayores de 16 años, reportó en el análisis de seguridad con seguimiento de siete días posterior a la aplicación BNT162b2, que los EA locales identificados fueron leves a moderados y que resolvían en uno a dos días, siendo el dolor en el sitio de inyección el más común, seguido de enrojecimiento e hinchazón. Los EA sistémicos observados fueron más frecuentes en adultos menores de 55 años, siendo los más usuales la fatiga, cefalea, escalofríos y mialgia (Tabla 2); aunque se identificaron reacciones adversas graves, estas representaron menos del 2%⁽²⁰⁾. En este mismo estudio se encontró cuatro eventos adversos serios (EAS) relacionados con la vacuna BNT162b2, después de un seguimiento de dos meses, la reacción más severa fue la arritmia ventricular paroxística⁽²⁰⁾.

La información del ensayo de fase III efectuada en Estados Unidos, que incluyó a 2260 participantes de 12 a 15 años, indica que BNT162b2 parece tener un buen perfil de seguridad y reactogenicidad en esta población; ya que la mayoría de los EA no serios locales y sistémicos fueron transitorios, de gravedad leve a moderada. Los EA atribuidos a la vacuna BNT162b2 se observaron en 33 participantes (2,9%), entre los que destacan dolor en sitio de inyección, hinchazón, enrojecimiento, fiebre, fatiga, cefalea, escalofríos, mialgia, artralgia, vómitos y diarrea; aunque no se reportó EAS relacionados con BNT162b2⁽²¹⁾.

Los resultados recientes del ensayo de fase I abierta y de la fase II/III aleatorizada, que incorporaron a 50 y 2268 niños de 5 a 11 años de edad, respectivamente; reportan que los EA no serios asociados a BNT162b2, evaluados hasta siete días después de cada dosis, fueron transitorias (1 a 2 días de duración), y la mayoría de gravedad leve a moderada⁽²²⁾. En el ensayo de fase II/III, se observó algunos EA de grado 3 después de cada dosis, en receptores de BNT162b2 (n=1511), como dolor en sitio de inyección (0,6%), fatiga (0,9%), cefalea (0,3%), escalofríos (0,1%) y mialgia (0,1%); además, se informó de cuatro erupciones cutáneas autolimitadas y leves relacionadas a BNT162b2; sin embargo, no se evidenció EAS atribuidos a la vacuna⁽²²⁾.

La eficacia de la vacuna BNT162b2, reportada en los participantes mayores de 12 años sin infección previa por SARS-CoV-2, fue de del 91,3% ([intervalo de confianza, IC] del 95%: 89,0 - 93,2) y en los participantes con y sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2 del 91,1% (IC del 95%: 88,8 - 93,0); por último, la eficacia en niños de 5 a 11 años con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 90,7% (IC del 95%: 67,4 - 98,3), todas evaluadas a los siete días, posteriores a la segunda dosis^(20,22).

Vacuna ARNm-1273 (MODERNA)

La vacuna de ARNm-1273 producida por la empresa Moderna de Estados Unidos, está basada en ARNm modificado con

nucleósidos y formulada con nanopartículas lipídicas, que codifica la glicoproteína S de longitud completa de SARS-CoV-2 estabilizada en su conformación de prefusión⁽²³⁾. En el ensayo clínico aleatorizado de fase I que incluyó a 45 participantes de 18 a 45 años, los EA locales identificados fueron leves a moderados, y los EA sistémicos fueron más frecuentes y graves con dosis más altas y después de la segunda dosis, siendo la fatiga, los escalofríos, la cefalea, la mialgia y las náuseas observados en más de la mitad de los participantes⁽²⁴⁾.

El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de fase III, realizado en Estados Unidos, que incorporó a 30 420 participantes mayores de 18 años (rango 18 a 95), reportó los EA solicitados en el grupo de ARNm-1273, estos fueron transitorios con una duración media de dos a tres días, generalmente de grado 1 y 2 de gravedad, y de mayor frecuencia en individuos menores de 65 años. Los EA más comunes fueron el dolor en el lugar de la inyección, fatiga y cefalea; aunque se identificaron otros EA sistémicos (Tabla 2), estos fueron más frecuentes después de la segunda dosis de ARNm-1273. Los EA no solicitados relacionados con ARNm-1273 recopilados hasta 28 días después de cada dosis, se observaron en 1242 participantes (8,2%), pero solo en seis personas (<0,1%) se identificaron EAS vinculados a la intervención⁽²⁵⁾.

Los resultados de la etapa ciega del ensayo de fase III revelan que los EA relacionados a ARNm-1273 se observaron en el 13,9% de los participantes (n=15 184), aunque solo en doce individuos (<0,1%) de este grupo se evidenció eventos adversos serios y los EA severos (grado 3) se observaron en 83 participantes (0,5%), por lo que ARNm-1273 mantuvo un buen perfil de seguridad⁽²⁶⁾. Finalmente, el ensayo de fase II/III que incluyó a 3732 adolescentes de 12 a 17 años reportó que los EA locales y sistémicos recopilados hasta siete días después cada dosis, fueron transitorios con una duración media de cuatro días, la mayoría de grado 1 o 2, siendo los más comunes dolor

Tabla 2. Comparativa de la proporción de eventos adversos sistémicos de las vacunas BNT162b2 y ARNm-1273 (evaluadas durante siete días después de cada dosis).

Eventos adversos sistémicos	BNT162b2 (COMIRNATY) (n=8183)		ARNm-1273 (MODERNA) (n=14 677)	
	16 a 55 años	>55 años	18 a 65 años (n=10 985)	>65 años (n=3692)
Fiebre	16%	11%	1908 (17,4%)	370 (10,0%)
Fatiga	59%	51%	7430 (67,6%)	2152 (58,3%)
Cefalea	52%	39%	6898 (62,8%)	1704 (46,2%)
Escalofríos	35%	23%	5341 (48,6%)	1141 (30,9%)
Mialgia	37%	29%	6769 (61,6%)	1739 (47,1%)
Artralgia	22%	19%	4993 (45,5%)	1291 (35,5%)
Diarrea	10%	8%	No	No
Vómitos/náuseas	2%	1%	2348 (21,4%)	437 (11,8%)

Fuente: Polack *et al.*⁽²⁰⁾ y Baden *et al.*⁽²⁹⁾

en lugar de inyección, fatiga, cefalea, escalofríos y mialgia; aunque se evidenció una elevada frecuencia de EA de grado 3 después de la segunda dosis en el grupo de ARNm-1273 (483/2478, [19,5%]). Los EA no solicitados recopilados hasta 28 días después de cada dosis relacionados a ARNm-1273, tuvieron una incidencia moderada (312/2486, [12,6%]), y no se evidenció EAS atribuidos a la vacuna, aunque se requieren estudios adicionales para una interpretación correcta ⁽²⁷⁾.

La eficacia de la vacuna ARNm-1273 en adultos mayores de 18 años fue de 93,2% (IC del 95%: 127,0%-146,8%) para la prevención de COVID-19 y para adolescentes de 12 a 17 años la eficacia de ARNm-1273 fue de 93,3% (IC del 95%: 47,9-99,9), evaluadas después de 14 días posteriores a la segunda dosis ^(25,27).

El estudio de Shimabukuro *et al.* acerca de la seguridad de las vacunas BNT162b2 y ARNm-en 1273 en mujeres embarazadas, indican que los EA encontrados en esta población son similares al de mujeres no embarazadas; sin embargo, esta investigación está basada en datos pasivos obtenidos de los sistemas de vigilancia de Estados Unidos, por lo que se requieren estudios controlados para confirmar la seguridad de estas vacunas ⁽²⁸⁾.

VACUNAS BASADAS EN ADN

Las vacunas de ADN utilizan un plásmido que lleva incorporado un determinado gen que codifica un antígeno (glicoproteína S, dominio S1 o RBD) del SARS-CoV-2; este segmento génico es añadido al ADN intranuclear y la maquinaria biosintética de la célula se encarga de la transcripción y traducción de esta proteína antigénica, el cual induce una respuesta inmune humoral y celular ⁽²⁹⁾. La vacuna INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals) basada en ADN, demostró un adecuado perfil de seguridad e inmunogenicidad en el ensayo de fase I y, actualmente, se encuentran en ensayo clínico de fase II/III ⁽³⁰⁾.

VACUNA DE VECTORES VIRALES NO REPLICANTES

Vacuna Gam-COVID-Vac/rAd26-S+rAd5-S (SPUTNIK V)

La vacuna heteróloga Gam-COVID-Vac, desarrollada por el Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia, está integrada por dos componentes, un vector de adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26) y un vector de adenovirus recombinante tipo 5 (rAd5), ambos portadores del gen del SARS-CoV-2 que codifica la glicoproteína S (rAd26-S y rAd5-S), diseñado de esta forma para reducir la inmunidad contra el vector de adenovirus ⁽³¹⁾.

En los dos ensayos clínicos abiertos no aleatorizado de fase I/II, que incluyó a 38 participantes adultos sanos de 18 a 60 años en cada ensayo, los EA locales identificados fueron leves (grado 1), siendo el dolor en el lugar de la inyección el más común,

observado en 44 participantes (58%), seguido de edema (3/76, 3,9%), la hipertermia (3/76, 3,9%) y la hinchazón (1/76, 1,3%) ⁽³²⁾. Las reacciones adversas sistémicas reportadas fueron leves a moderadas (grado 1 y 2), caracterizadas por fiebre (38/76, 50%), cefalea (32/76, 42%), astenia (21/76, 28%), mialgia y artralgia (18/76, 24%) y con menor frecuencia, palpitaciones, diarrea, rinorrea, dolor de garganta, pérdida de apetito, malestar general, entre otros ⁽³²⁾.

En el ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de fase III, que incluyó a 21 977 mayores de 18 años, se valoró la seguridad después de la administración la primera dosis (día 0) de la vacuna (rAd26) y la segunda dosis (día 21) de Sputnik V (rAd5), observando que la mayoría de los EA (locales y sistémicos) fueron de grado 1 y 2, siendo los más frecuentes, dolor en el sitio de inyección, enfermedad similar a la gripe, dolor de cabeza y astenia. Los EAS se observaron en 45 participantes (0,3%) del grupo Gam-COVID-Vac, aunque ninguno estos eventos se relacionaron con la vacuna. La eficacia de Gam-COVID-Vac identificada en el estudio fue del 91,6% (IC del 95%: 85,6-95,2) a partir del día 21 después de la primera dosis, y en los adultos mayores de 60 años se reporta una eficacia de 91,8% (IC del 95%: 67,1-98,3), aunque no existe evidencia de su eficacia contra las variantes de preocupación de SARS-CoV-2 ⁽³³⁾.

En el estudio observacional efectuado por Babamahmoodi *et al.* que contó con 13 435 trabajadores de la salud vacunados (rango de edad 19-78 años), reportaron que 3236 (24%) presentaron EA asociados a Gam-COVID-Vac, siendo los más comunes dolor en el lugar de la inyección (56,9%), fatiga (50,9%), dolor corporal (43,9%), cefalea (35,7%), fiebre (32,9%), artralgia (30,3%), escalofríos. (29,8%) y somnolencia (20,3%) con una duración inferior a tres días en la mayoría de los participantes ⁽³⁴⁾. Estos EA fueron más usuales después de la primera dosis y de mayor frecuencia en mujeres, y aunque se identificó anafilaxia en cuatro participantes, es contraproducente relacionarlos con Gam-COVID-Vac por la escasa evidencia y el diseño del estudio ⁽³⁴⁾.

Vacuna AZD1222/ ChAdOx1 nCov-19 (VAXZEVRIA)

La vacuna AZD1222 desarrollada por la empresa farmacéutica AstraZeneca y la Universidad de Oxford, está basada en un vector de adenovirus de chimpancé no replicante, portador del gen de SARS-CoV-2 que codifica glicoproteína S de longitud completa ⁽³⁵⁾.

En el ensayo clínico de fase I/II que incluyó 1077 adultos sanos de 18 a 55 años, los EA locales reportados fueron leves a moderados, siendo el dolor en el lugar de inyección el más común (328/487, 67%), y el enrojecimiento, el calor y la hinchazón fueron menos frecuentes. Las reacciones adversas sistémicas observadas incluyeron, la fatiga (340/487, 70%), mialgia (340/487, 70%), malestar general (340/487, 70%), cefalea (195/487, 41%), escalofríos (272/487, 56%) y

sensación de fiebre (250/487, 51%), todas de gravedad leve a moderada, y con reducción significativa de estos eventos después de la administración profiláctica de paracetamol ⁽³⁶⁾.

En los ensayos clínicos de fase II/III realizados en Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, la seguridad se estudió en 23 745 participantes mayores de 18 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna o placebo, identificándose 175 EAS (84 en el grupo AZD1222 y 91 en el grupo de control) en 168 participantes, aunque solo uno de estos eventos se relacionó con la vacuna ⁽³⁷⁾. La eficacia general reportada fue de 70,4% (IC del 95,8%: 54,8-80,6), pero en el grupo que recibió dos dosis estándar de la vacuna, la eficacia fue del 62,1% (IC del 95%: 41,0-75,7), lo que contrasta con el grupo que recibió una dosis baja como primera dosis de la vacuna, que reportó una eficacia del 90,0% (IC del 95%: 67,4-97,0) ⁽³⁷⁾.

El ensayo clínico de fase III realizado en Estados Unidos, Chile y Perú, que incluyó a 32 451 participantes mayores de 18 años, reportó que 6238 participantes (28,9%) del grupo AZD1222 (n=21 587) presentaron EA relacionados a la intervención, aunque se observó que solo un EAS fue vinculado a AZD1222. En un subgrupo (AZD1222, n=2037) se constató que la mayoría de los EA locales y sistémicos fueron transitorios (1 a 2 días de duración), por lo general leves a moderados, siendo los más frecuentes, el dolor en el sitio de inyección (58,3%), cefalea (50,2%), fatiga (49,7%), mialgia (41,9%), malestar (35,0%), escalofríos (28,2%), náuseas (15,3%) y fiebre (7,0%). Los resultados de este ensayo indican que los EA tromboembólicos observados, como la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y STTIV fueron inusuales (<0,1%) y muy similares en ambos grupos, lo que podría representar estos hallazgos como eventos independientes de AZD1222 ⁽³⁸⁾.

Posterior a la aprobación condicional de AZD1222, distintos grupos de investigación en Europa y Canadá reportaron 42 casos STTIV relacionados con esta vacuna, observadas principalmente en adultos menores de 60 años posterior a la administración de la primera dosis y caracterizadas por trombocitopenia y eventos trombóticos como la trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis arteriales, entre otros; aunque es relevante mencionar que estos EAS severos son extremadamente inusuales ⁽³⁹⁻⁴²⁾.

Vacuna Ad26.COV2.S

La vacuna Ad26.COV2.S desarrollada por la empresa farmacéutica Janssen y financiada por Johnson & Johnson, está basada en un vector de adenovirus recombinante de serotipo 26 (Ad26) no replicante, portador del gen de SARS-CoV-2 que codifica la glicoproteína S estabilizada y de longitud completa ⁽⁴³⁾.

En el ensayo clínico de fase I/IIa, que incluyó a 805 adultos asignados en dos cohortes de edad de 18 a 55 años y mayores de 65 años, se reportó que la mayoría de los EA fueron leves o

moderados, siendo los más frecuentes el dolor en el lugar de inyección, fatiga, cefalea, mialgia, fiebre y náuseas. Sin embargo, en este ensayo se identificaron reacciones adversas sistémicas de grado 3 en adultos jóvenes que recibieron dosis baja (15/162, 9%) y alta (32/158, 20%) en mayor frecuencia a lo reportado en los adultos mayores (1/161, 1% y 4/161, 2%, respectivamente) ⁽⁴⁴⁾.

En el análisis general de seguridad del ensayo multicéntrico de fase III en curso, que incluyó 43 783 participantes mayores de 18 años, se observaron EA de grado 3 en 20 participantes del grupo Ad26.COV2.S (n=21 895) atribuidos a la intervención, en este mismo grupo se identificaron siete EAS relacionados a Ad26.COV2.S, incluyendo un caso de trombosis venosa profunda, síndrome de Guillain Barré y pericarditis ⁽⁴⁵⁾.

En un subgrupo que recibió Ad26.COV2.S. (n=3356) se evidenció que la mayoría de los EA locales y sistémicos solicitados durante siete días después de la vacunación, fueron de grado 1 o 2, siendo los más frecuentes, dolor en el lugar de la inyección (48,6%), cefalea (38,9%), fatiga (38,2%), mialgia (33,2%) y náuseas (4,2%). La eficacia de Ad26.COV2.S a los 14 y 28 días después de su administración para la prevención de COVID-19 moderado a severo fue del 66,9% (IC del 95%: 59,0-73,4) y 66,1% (IC del 95%: 55,0-74,8) respectivamente; con una eficacia para la prevención de COVID-19 crítico del 76,7% (IC del 95%: 54,6-89,1) después de 14 días y 85,4% (IC del 95%:54,2-96,9) posterior a los 28 días de la administración de la vacuna ⁽⁴⁵⁾.

En el estudio efectuado por Ashrani *et al.* se evidenció un incremento importante de la incidencia de trombosis del seno venoso cerebral, posterior a la aplicación de Ad26.COV2.S en la población de Olmsted (EE.UU.), lo que sugiere un posible aumento del riesgo de este evento trombótico tras la vacunación con Ad26.COV2.S ⁽⁴⁶⁾.

La vacuna vectorizada con adenovirus recombinante tipo 5 (Ad5) no replicante, que demostró un buen perfil de seguridad e inmunogenicidad en los ensayos clínico de fase I y II realizados en Wuhan, de la provincia de Hubei en China, también se encuentra en ensayo clínico de fase III ^(47,48). Esta vacuna porta el segmento génico que codifica la glicoproteína S de SARS-CoV-2, y es desarrollada por el Instituto de Biotecnología de Beijing y CanSino Biologics ⁽⁴⁸⁾.

VACUNAS DE VIRUS INACTIVADO

Los virus inactivados no son infecciosos o patógenos, y se inactivan mediante procedimientos físicos y químicos lo cual reduce la virulencia, pero mantiene estructuras proteicas íntegras que posibilitan una amplia gama de epítomos conformacionales, lo que permite un adecuado estímulo antigénico ⁽⁴⁹⁾. En el registro de la OMS existen varias vacunas que utilizan esta plataforma que se encuentran en ensayo clínico de fase III.

Vacuna de SARS-CoV-2 completa inactivada (CoronaVac)

Esta vacuna denominada CoronaVac, desarrollada por Sino-vac Biotech, está basada en la cepa CN02 de SARS-CoV-2 inactivado y adyuvada con hidróxido de aluminio⁽⁵⁰⁾. El ensayo clínico de fase I/II realizado en China, que incluyó a 744 adultos sanos de 18 a 59 años, reportó que la mayoría de los eventos adversos identificados fueron leves y transitorios, aunque se observó un caso grave de urticaria⁽⁵¹⁾.

En otro estudio de fase I/II incluyó a 422 adultos sanos mayores de 60 años, se observó que los EA no serios solicitados fueron leves y moderados, evaluados durante los 7 días posteriores a la vacunación, siendo el dolor el lugar de inyección (39/421, 9%) el evento local más frecuente, y la fiebre (14/421, 3%) el evento adverso sistémico más común⁽⁵²⁾.

En el ensayo de fase III realizado en Turquía, que incluyó a 10 218 participantes mayores de 18 años, se evaluó la seguridad en el grupo de CoronaVac (n=6646) y placebo (n=3568), observando que la mayoría de los EA identificados fueron leves (grado 1) y transitorios, aunque se observó 25 EA de grado 3 en 22 sujetos (0,3%) del grupo de la vacuna, y solo un EAS clasificado como severo relacionado con CoronaVac, lo que permite sugerir que esta vacuna es segura. La incidencia de EA no solicitados hasta el desmascaramiento fue baja (4,6%) y entre los EA locales solicitados el dolor en el sitio de inoculación (2,4%) fue el más común, seguido por el eritema, hinchazón, parestesia, induración y prurito; por otra parte, los EA sistémicos solicitados más usuales fueron la fatiga (8,2%), cefalea (5,9%), mialgia (4%), escalofríos (2,5%), fiebre (1,8%) y diarrea (1,6%), siendo poco comunes la tos, vómitos, erupciones cutáneas y prurito. La eficacia reportada en este ensayo para la prevención de COVID-19 sintomático, 14 días después de la segunda dosis de CoronaVac fue del 83,5% (IC del 95%: 65,4–92,1; p <0,0001), aunque se requiere evaluar los ensayos de fase III, realizados en Brasil, Indonesia y Chile para determinar su eficacia en distintos subgrupos etarios y demográficos⁽⁵³⁾.

Los datos de seguridad y reactividad de los estudios mencionados, permitieron efectuar un ensayo de fase I (n=72) y fase II (n=480) en individuos de 3 a 17 años, identificando que la mayoría de los EA no serios fueron de leves a moderados y de una duración media de dos días, se resalta que solo dos participantes tuvieron EA de grado 3 en el grupo de la vacuna; no se evidenció EAS relacionados con CoronaVac en esta población. En el análisis según grupos etarios se observó que los EA no serios recopilados durante 28 días posteriores a cada dosis de CoronaVac, tuvieron una mayor prevalencia en participantes de 12 a 17 años (61/161, 37,8%), seguido de grupo de 3 a 5 años (28/113, 24,7%), y de 6 a 11 años (20/162, 12,3%) y entre los EA locales y sistémicos solicitados los más frecuentes fueron dolor en lugar de inyección, fiebre, cefalea, tos, y anorexia⁽⁵⁴⁾.

En la actualidad existen varias vacunas de virus inactivado en desarrollo clínico de fase III que demuestran, de forma

preliminar, resultados satisfactorios sobre seguridad en los ensayos de fase I y II, entre ellas la vacuna de SARS-CoV-2 inactivado desarrollada por el Instituto de Biología Médica y Academia de Ciencias Médicas de China, la vacuna BBIBP-CorV fabricada por el Instituto de Productos Biológicos de Beijing en asociación con Sinopharm y la vacuna de SARS-CoV-2 inactivado producida por el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan y Sinopharm⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

VACUNAS DE SUBUNIDADES

Las vacunas de subunidades contienen proteínas y dominios proteicos derivadas del SARS-CoV-2, que son capaces de ser reconocidas por componentes moleculares y celulares del sistema inmune, aunque requieren de adyuvantes para inducir una memoria inmune robusta⁽⁵⁸⁾. La mayoría de las vacunas basadas en esta plataforma utilizan a la glicoproteína S, dominio S1, S2, RBD y proteínas de la nucleocápside como inmunógenos⁽⁵⁹⁾. Las vacunas que se encuentran en ensayo clínico de fase III son la vacuna NVX-CoV2373, basada en glicoproteína S recombinante de SARS-CoV-2, estabilizada en su forma de prefusión y formulada con Matrix-M1, (adyuvante a base de saponina) desarrollada por Novavax y la vacuna ZF2001 que utiliza como antígeno a la forma dimérica de RBD adyuvada con hidróxido de aluminio (Academia de Ciencias de China y Biofarmacéutica Anhui Zhifei Longcom)^(60,61). Ambas vacunas demostraron adecuada seguridad e inmunogenicidad en adultos sanos mayores de 18 años, aunque se requiere evaluar los resultados de los estudios en curso para una conclusión definitiva^(61,62).

CONCLUSIONES

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 es un problema de salud mundial, por lo que es necesario el desarrollo y producción de vacunas para su control. La seguridad y reactividad son aspectos esenciales que se deben considerar para el desarrollo, producción y aprobación de los diferentes candidatos vacunales antes de su administración masiva. La mayoría de los eventos adversos no serios identificados en los diferentes ensayos clínicos fueron leves o moderados, según las especificaciones de las entidades regulatorias, y demuestran una baja incidencia de eventos adversos serios, lo que indica un adecuado perfil de seguridad en adultos mayores de 18 años. La evidencia de algunos estudios sugiere que las vacunas basadas en ARNm contra SARS-CoV-2 son seguras para la población de 12 a 18 años, aunque existen algunos reportes de eventos adversos raros atribuidos a estas vacunas. Actualmente existen escasos reportes acerca de la seguridad de las distintas vacunas contra la COVID-19 en adolescentes y especialmente en niños, por lo que es necesario la conclusión de los distintos estudios en curso y vigilan-

cia poscomercialización para determinar todos los posibles eventos adversos y de especial interés en estas poblaciones.

Contribución de los autores: NACM participó en la concepción y diseño del artículo, recogida de la información, análisis de datos, redacción del manuscrito y aprobación final. DMS participó en la

revisión bibliográfica, redacción del manuscrito y revisión final. AOF participó en la revisión bibliográfica, redacción del manuscrito y revisión final.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: el presente trabajo ha sido financiado por los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, *et al.* The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 16 November 2021 [Internet]. [Citado el 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---16-november-2021>.
- Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2020;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
- Abaleke E, Abbas M, Abbasi S, Abbott A, Abdelaziz A, Abdelbadiee S, *et al.* Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10274):605-12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5.
- World Health Organization. Considerations for the Assessment of COVID-19 Vaccines for Listing by WHO [Internet]. [Citado el 18 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-for-the-assessment-of-covid-19-vaccines-for-listing-by-who>.
- Food and Drug Administration. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials [Citado el 30 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>.
- Long B, Bridwell R, Gottlieb M. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome associated with COVID-19 vaccines. *Am J Emerg Med.* 2021; 49:58-61. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.054.
- World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Citado el 18 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- Cavaleri M, Enzmann H, Straus S, Cooke E. The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *Lancet.* 2021;397(10272):355-7. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00085-4.
- Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):237. doi: 10.1038/s41392-020-00352-y.
- Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med.* 2016;62(1):4-11. doi: 10.4103/0022-3859.173187.
- Pushparajah D, Jimenez S, Wong S, Alattas H, Nafissi N, Slavcev RA. Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:113-41. doi: 10.1016/j.addr.2021.01.003.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507.
- Van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater.* 2020;19(8):810-2. doi: 10.1038/s41563-020-0746-0.
- Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020;586(7830):589-93. doi: 10.1038/s41586-020-2639-4.
- Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2439-50. doi: 10.1056/NEJMoa2027906.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, *et al.* Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(3):239-50. doi: 10.1056/NEJMoa2107456.
- Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, *et al.* Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2116298.
- Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, *et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature.* 2020;586(7830):567-71. doi: 10.1038/s41586-020-2622-0.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-31. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;384(5):403-16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, *et al.* Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1774-85. doi: 10.1056/NEJMoa2113017.
- Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, *et al.* Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2109522.
- Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, *et al.* Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2273-82. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.
- Silveira MM, Moreira GMSG, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci.* 2021;267:118919. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118919.
- Tebas P, Yang S, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, *et al.* Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2021;31. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100689.
- Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet.* 2021;397(10275):642-3. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4.

32. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020;396(10255):887-97. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
33. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, *et al.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-81. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
34. Babamahmoodi F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Mousavi SA, Ovaise G, *et al.* Side effects and Immunogenicity following administration of the Sputnik V COVID-19 vaccine in health care workers in Iran. *Sci Rep.* 2021;11(1):21464. doi: 10.1038/s41598-021-00963-7.
35. Van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, *et al.* ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020;586(7830):578-82. doi: 10.1038/s41586-020-2608-y.
36. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10249):467-78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
37. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
38. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, *et al.* Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2105290.
39. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, *et al.* Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2202-11. doi: 10.1056/NEJMoa2105385.
40. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
41. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, *et al.* Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-30. doi: 10.1056/NEJMoa2104882.
42. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Pannu T, Shrum JM, *et al.* Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107051.
43. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, *et al.* Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature.* 2020;586(7830):583-8. doi: 10.1038/s41586-020-2607-z.
44. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, *et al.* Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2034201.
45. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, *et al.* Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2187-201. doi: 10.1056/NEJMoa2101544.
46. Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson T, Bailey K, Heit JA. Age- and Sex-Specific Incidence of Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated With Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccination. *JAMA Intern Med.* 2021. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6352.
47. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1845-54. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
48. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;396(10249):479-88. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6.
49. Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. Inactivated Viral Vaccines. In: Nunnally BK, Turula VE, Sitrin RD, editors. *Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 45-80.
50. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, *et al.* Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020;369(6499):77-81. doi: 10.1126/science.abc1932.
51. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):181-92. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4.
52. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7.
53. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, *et al.* Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet.* 2021;398(10296):213-22. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X.
54. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(12):1645-53. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4.
55. Pu J, Yu Q, Yin Z, Zhang Y, Li X, Yin Q, *et al.* The safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chinese adults aged 18-59 years: A phase I randomized, double-blinded, controlled trial. *Vaccine.* 2021;39(20):2746-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.04.006.
56. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):39-51. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
57. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, *et al.* Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2020;324(10):951-60. doi: 10.1001/jama.2020.15543.
58. Liang Z, Zhu H, Wang X, Jing B, Li Z, Xia X, *et al.* Adjuvants for Coronavirus Vaccines. *Front Immunol.* 2020;11(2896). doi: 10.3389/fimmu.2020.589833.
59. Belete TM. A review on Promising vaccine development progress for COVID-19 disease. *Vacunas.* 2020;21(2):121-8. doi: 10.1016/j.vacun.2020.05.002.
60. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian J-H, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, *et al.* NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine.* 2020;38(50):7892-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.064.
61. Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, He P, Li C, *et al.* Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(8):1107-19. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00127-4.
62. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, *et al.* Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2320-32. doi: 10.1056/NEJMoa2026920.