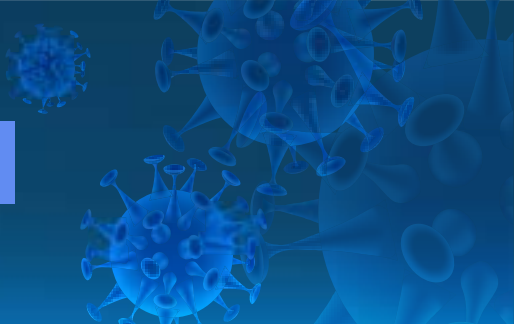


## RESPUESTA INMUNOLÓGICA DEL CUERPO HUMANO CONTRA EL SARS-COV-2: DESAFÍOS DE CONOCIMIENTO

- Debido al poco tiempo transcurrido en contacto con el virus SARS-CoV-2, quedan muchas preguntas por resolver con relación a la respuesta inmunológica del cuerpo humano.
- Existen diversas reacciones inmunológicas del cuerpo, algunas neutralizan los virus, pero otras facilitan su ingreso y amplifican su efecto.
- A pesar de la gran cantidad de estudios que se vienen desarrollando en el mundo con relación a las vacunas contra el SARS-Cov-2, no existe claridad sobre la relación de estas con la respuesta de amplificación de la infección mediada por anticuerpos, por lo que se requiere el desarrollo de investigaciones al respecto.
- Las personas que ya fueron infectadas deben continuar con las medidas de autocuidado debido a que existen varias cepas del virus que pueden generar nuevas complicaciones.





# 1.1. RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE AL SARS-COV-2

## 1.1.1. ¿QUÉ ES UN VIRUS?

Es un microorganismo compuesto por material genético<sup>(1)</sup> sea ARN o ADN, que se encuentra protegido por una envoltura, denominada envoltura proteica<sup>(1)</sup>. Al introducirse este microorganismo como parásito en una célula de un ser humano, se reproduce en ella y causa diversas enfermedades, como es el caso de la COVID-19 <sup>(1)</sup>.

Los virus son unidades infecciosas de un tamaño muy pequeño, que van desde 16 nm a 300 nm<sup>2</sup>. Existen en la actualidad 8 familias de virus, una de ellas es la familia coronavirus (CoV)<sup>(2)</sup>, esta ha sido clasificada en 4 géneros: alpha, beta, delta y gamma, y se conocen 7 variedades dentro de estos 4 géneros como causantes de enfermedades en humanos <sup>(2)</sup>, que se mencionan a continuación en la **tabla 1**, entre ellos el virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19<sup>(2)</sup>.

Tabla 1. Tipos de coronavirus causantes de enfermedades en humanos

4 CoV humanos comunes	Estas 4 subfamilias generan enfermedad respiratoria superior leve, es decir un resfriado común	HCoV-OC43 HCoV-HKU1 HCoV229 HCoV-NL63
3 beta (β)- coronavirus	Estas 3 subfamilias generan un síndrome respiratorio severo	MERS-CoV SARS-CoV SARS-CoV2

Fuente IETS a partir de Modrow S., Falke D., Truyen U., Schätzl H. (2013) Viruses with Single-Stranded, Positive-Sense RNA Genomes. In: Molecular Virology. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-20718-1\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-642-20718-1_14)Disponible en: [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-642-20718-1\\_14#citeas](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-642-20718-1_14#citeas)

<sup>1</sup> Material genético: es la información genética contenida dentro de un material de origen vegetal, animal o microbiano, dicha información controla la reproducción, el desarrollo, el comportamiento del material, puede ser ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN)(15).

<sup>2</sup> 1 nanómetro equivale a 0.000001 milímetros. El grosor de un cabello humano tiene aproximadamente 60.000 nanómetros.

1.1.2. RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y AMPLIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN MEDIADAS POR ANTICUERPOS

Existen anticuerpos neutralizantes, no neutralizantes y sub-neutralizantes, los neutralizantes impiden el ingreso del virus haciéndolo inefectivo en el cuerpo humano, es decir, inhibiendo su capacidad de infectar. Los otros dos pueden facilitar la entrada del virus a la célula amplificando su replicación, dando como resultado manifestaciones más agresivas de la enfermedad, fenómeno denominado como amplificación de la infección

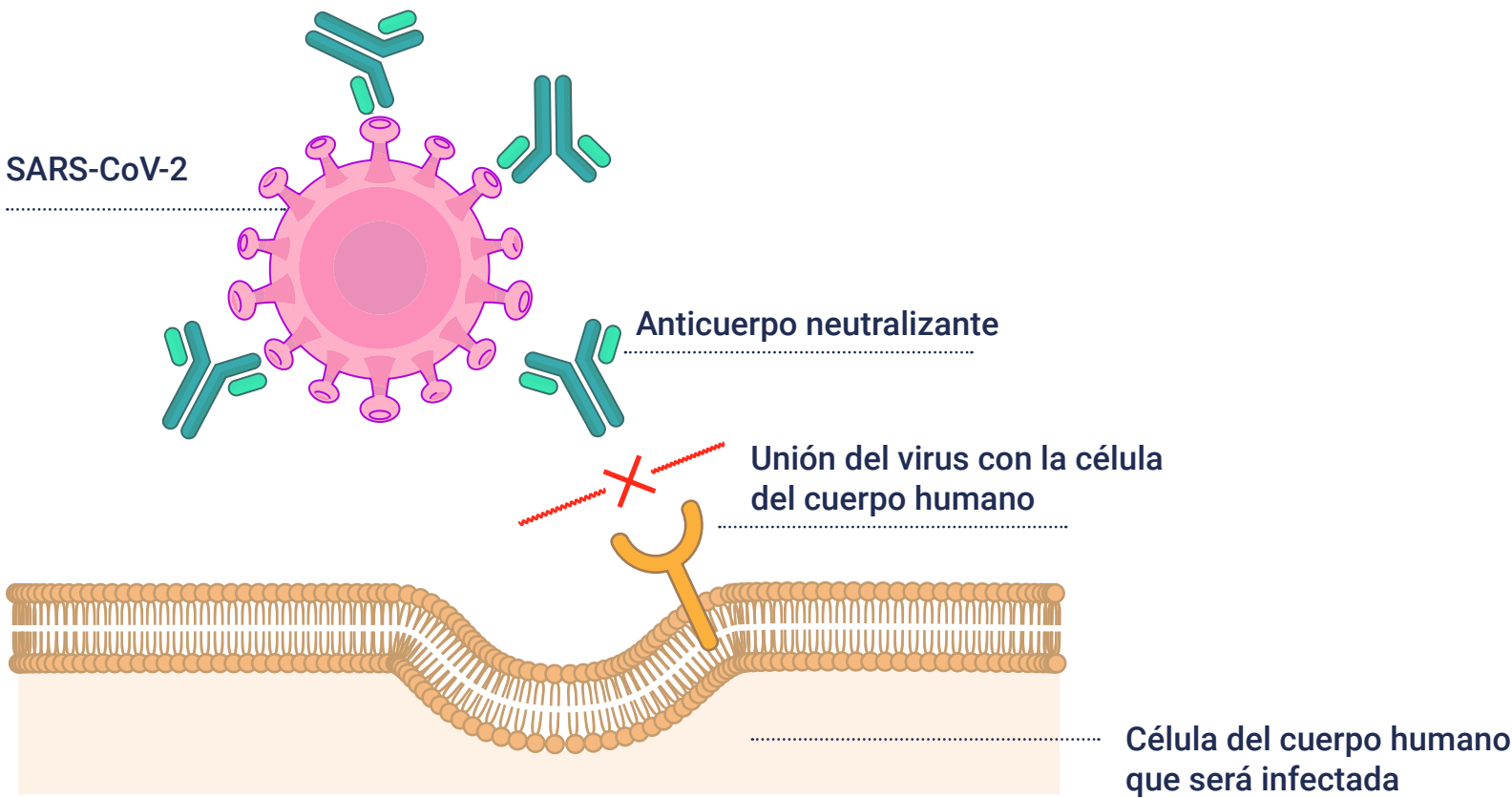
mediada por anticuerpos (Antibody Dependent Enhancement- ADE por sus siglas en inglés).

Un ejemplo de amplificación de infección mediada por anticuerpos es la infección por dengue clásico y dengue hemorrágico. La Dra Josefina Zakzuk Sierra, explicó que una persona infectada con dengue desarrolla anticuerpos contra esta infección, pero si esa persona vuelve a ser

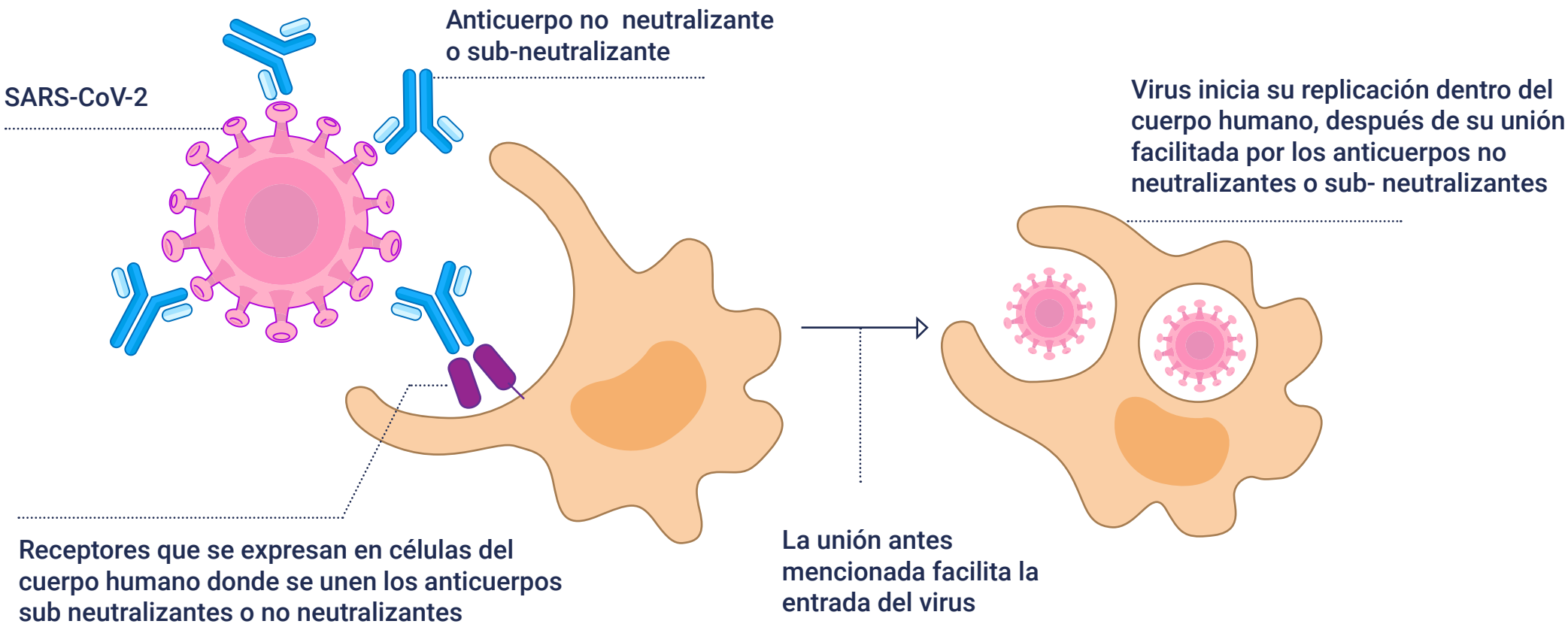
contagiada, la infección es mucho más severa, esto se denomina “patogenicidad exacerbada por anticuerpos” o amplificación de la infección

*Josefina Zakzuk, médica. Ph.D en Ciencias Biomédicas. Profesora asociada del Instituto de Investigaciones Inmunológicas de la Universidad de Cartagena*

Los anticuerpos neutralizantes no permiten que el virus se una al receptor para poder entrar al cuerpo humano y replicarse en él



Los anticuerpos no neutralizantes o subneutralizantes permiten que el virus se una al receptor para poder entrar al cuerpo humano y replicarse en él

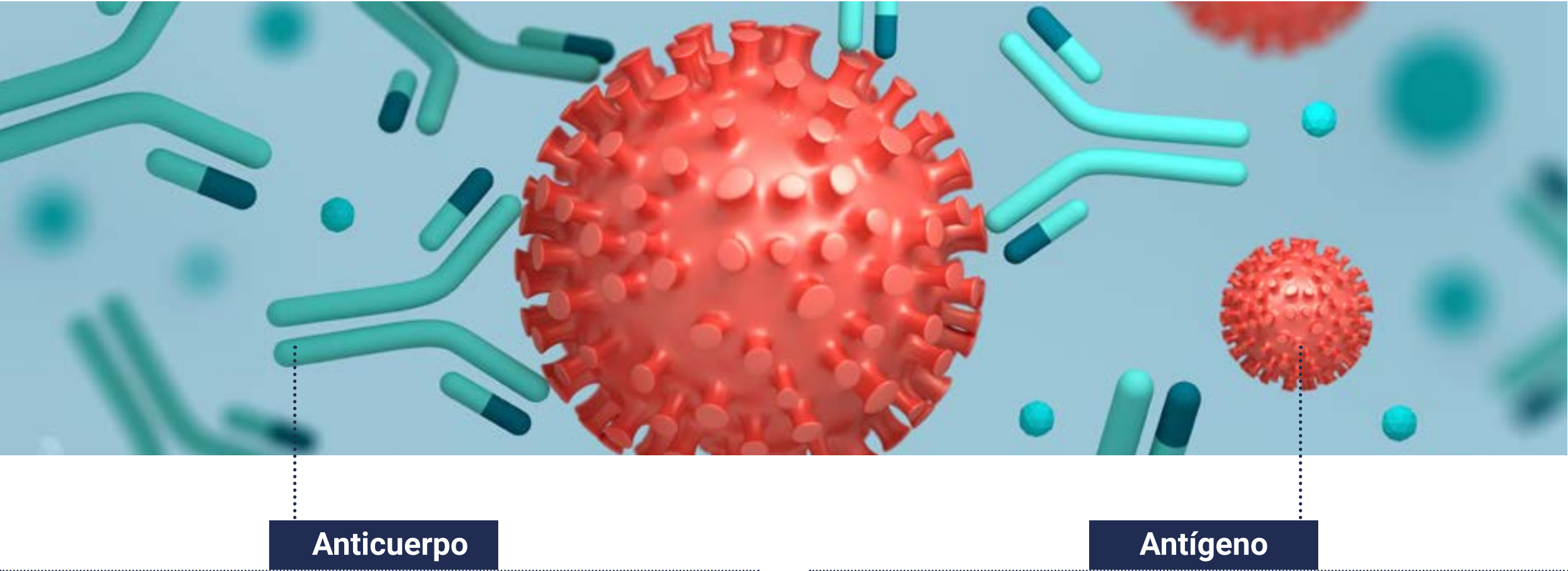


Fuente: Adaptado de Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020;20(6):339–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>



Antes de abordar aspectos relacionados con la respuesta inmunológica, es importante conocer la diferencia entre un antígeno y un anticuerpo (**Ver Tabla 2**):

**Tabla 2. Diferencia entre anticuerpo y antígeno**



Es una proteína que forma parte del sistema inmune y circula por la sangre del individuo, reconoce sustancias extrañas (antígenos por ejemplo) y las neutraliza dando protección al cuerpo humano<sup>(3)</sup>.

**Ejemplos: Inmunoglobulina G e Inmunoglobulina M**

Sustancia que provoca una respuesta de defensa en un individuo, como consecuencia de su acción <sup>(3)</sup>.

**Ejemplos: bacterias, hongos y virus**

Son diferentes las maneras que el cuerpo humano usa para defenderse contra la entrada de un virus. Entre estas, se encuentra aquella que es mediada por anticuerpos, y hace parte de la inmunidad adaptativa (**ver boletín 6 Covinformato**), es aquí donde las células B o linfocitos B<sup>3</sup> juegan un papel importante, pues son las responsables de producir las inmunoglobulinas (también conocidas como anticuerpos) en el cuerpo humano<sup>(3)</sup>; estas son capaces de reconocer a otras moléculas, como a los antígenos (en el caso de la COVID-19, el virus SARS-CoV-2) generando una respuesta de defensa contra el mismo<sup>(3)</sup>.

Una vez generados los anticuerpos por medio de la inmunidad adaptativa, se pueden generar anticuerpos neutralizantes<sup>(4,5)</sup> que, pueden neutralizar el virus y hacerlo inefectivo dentro del individuo, impidiendo que el virus SARS-CoV-2 genere la enfermedad COVID-19<sup>(4)</sup>.

Fuente IETS a partir de NPTEL, IITs, IISc. Module 2 : Antibodies and Antigens. (part I):1–33. Disponible en: <https://nptel.ac.in/courses/102103038/download/module2.pdf>

<sup>3</sup> Linfocito: es un tipo de célula que hace parte del sistema inmune del individuo y circula por la sangre y en el tejido linfático de los seres vivos. Los dos tipos principales de linfocitos son los linfocitos B y los linfocitos T(16).





Por otro lado, están los anticuerpos no neutralizantes o sub-neutralizantes que también se producen después de una infección viral <sup>(4,5)</sup>, estos se unen a los virus, pero no los neutralizan. La unión de un virus a anticuerpos sub-neutralizantes mejora la capacidad de entrada del virus en las células del huésped, aumentando su replicación, es aquí donde se habla de un fenómeno conocido como amplificación de la infección mediada por anticuerpos (Antibody Dependent Enhancement- ADE por sus siglas en inglés)<sup>(5)</sup>. Esta condición se puede desarrollar en diferentes circunstancias: individuos vacunados, personas que anteriormente desarrollaron una respuesta inmune primaria contra este virus (es decir estuvieron expuestos al virus) o aquellos individuos que tienen una cantidad muy baja de anticuerpos que antes fueron potentes (esta cantidad se obtiene mediante un análisis de laboratorio con una muestra de sangre del individuo que mide tanto la presencia, como la cantidad de anticuerpos)<sup>(4)</sup>.

Existen 2 mecanismos por los cuales se genera dicha amplificación<sup>(4)</sup>:

- 1. Una mayor captación del virus por anticuerpos,** que da como resultado un aumento de la infección viral y su replicación.
- 2. Formación de complejos inmunes (unión de anticuerpo con antígeno),** dentro de los tejidos de las vías respiratorias, aumentando la secreción de sustancias que provocan inflamación, que aumentan la reacción inmune, activando un proceso dentro del tejido de los pulmones, que resultan en un empeoramiento del estado clínico del individuo. Este mecanismo es el que se sugiere como más probable en el caso de la COVID-19 <sup>(4)</sup>.

Dichos mecanismos tienen como consecuencia que se presente de manera más agresiva la enfermedad, de la que se presentaría como producto de una infección primaria o secundaria <sup>(4)</sup>.



### 1.1.3. ¿QUÉ SE SABE SOBRE LA AMPLIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN MEDIADA POR ANTICUERPOS EN LA ACTUALIDAD?

Puesto que el fenómeno conocido como amplificación de la infección mediada por anticuerpos (ADE) aún no se conoce con plena certeza en el marco de COVID-19, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) realizó una revisión rápida de literatura científica disponible hasta el mes de noviembre de 2020 sobre dicho fenómeno, bajo un contexto de inmunización en humanos y la relación con las plataformas de vacunas en enfermedades causadas por virus<sup>(5)</sup>. Para ampliar información sobre las plataformas de las diferentes vacunas en COVID-19 revisar el boletín 2 Covinformato.

En esta revisión, no se encontraron estudios clínicos que evaluaran de manera directa este fenómeno como resultado y su relación con los tipos de vacunas para COVID-19. Sin embargo, se identificó evidencia para otras enfermedades ([ver anexo](#)), cuya metodología puede sugerir la existencia (o ausencia) de una posible relación entre la aplicación de una vacuna y la presencia de la amplificación de la infección. Para más información sobre los diferentes tipos de estudios en investigación dirigirse al **boletín 4 Covinformato**.

**Un anticuerpo tiene una afinidad por un antígeno específico. Sin embargo, cuando un anticuerpo, generado contra cierto antígeno, tiene una alta afinidad hacia un antígeno diferente, se llama reactividad cruzada entre antígenos <sup>(6)</sup>.**

Consecuente con los resultados de la vacuna del dengue y para virus sincitial respiratorio, que pueden atribuirse o no a los anticuerpos que adquiere el individuo, los autores demuestran que predecir la asociación de la vacunación con el fenómeno de amplificación es complejo <sup>(4,5)</sup>.

En conclusión, el IETS refiere que se hace necesario la realización de estudios que evalúen la detección del fenómeno de amplificación mediada por anticuerpos dentro del campo de la vacunación frente a SARS-COV-2, para poder realizar recomendaciones que estén en contexto con la situación sanitaria mundial actual <sup>(5)</sup>.



## 1.2. RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE AL SARS-COV-2

Al 14 de diciembre de 2020 hay 59 vacunas candidatas en evaluación clínica que se encuentran en diferentes fases **(tabla 3)** <sup>(7,8)</sup>, para lograr su aprobación. Este registro por fases permite la trazabilidad de los diferentes ensayos realizados por cada una de las vacunas y los resultados obtenidos en términos de seguridad y eficacia.

- **La fase 1**, es en la que usualmente se evalúa la seguridad relacionada con las dosis de las vacunas o medicamentos y las vías de administración de estos.
- **La fase 2** es aquella en la que se continúan los estudios con un grupo más grande de individuos para monitorear la seguridad, esta se realiza después de que se considere que una vacuna o medicamento es seguro, según los resultados en la fase 1.
- **La fase 3** evalúa tanto eficacia como seguridad de la vacuna<sup>(9)</sup>.

Tabla 3. Estados de las vacunas al 14 de diciembre de 2020



Fuente IETS a partir de New York Times. Coronavirus Vaccine Tracker [Internet]. 14 de Diciembre. 2020.  
Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

Las vacunas que al 14 de diciembre se encuentran en fase 3 se describen en la siguiente **(tabla 4)** <sup>(7)</sup>

Tabla 4. Vacunas en Fase 3 contra el virus SARS- CoV-2 hasta el 14 de diciembre

Fabricante	Nº	Países donde se lleva a cabo el estudio	Número estimado de participantes	Momento de la dosis
Sinovac	4	Brasil, Turquía, Indonesia y China.	28000 participantes	Día 0- día 14
Instituto de Biología de Wuhan	3	Perú, Marruecos y Emiratos Árabes	21600 participantes	Día 0- día 21
Instituto de Biología de Beijing	2	Emiratos Árabes y Argentina	18000 participantes	Día 0- día 21
Bharat Biotech	2	India	25800 participantes	Día 0- día 28
Universidad de Oxford/AstraZeneca	4	Brasil, EEUU, Rusia e India.	30000 participantes	Aplicación 1 sola dosis
Cansino/Instituto de Beijing de la biotecnología	2	Pakistán y Rusia	40000 participantes	Aplicación 1 sola dosis
Instituto de Investigaciones Gamaleya	3	Rusia y Bielorrusia	42100 participantes	Día 0- día 21
Empresas farmacéuticas de Janssen	2	Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú, Filipinas, Sudáfrica, Ucrania, Estados Unidos	60000 participantes	Aplicación 1 sola dosis



Fabricante	Nº	Países donde se lleva a cabo el estudio	Número estimado de participantes	Momento de la dosis
Novavax	2	EEUU	15000 participantes	Día 0- día 21
Anhui Zhifei Longcom Biofarmacéutico / Instituto de Microbiología, Academia China de Ciencias	1	China	29000 participantes	Día 0 – día 28- Día 56
Moderna/NIAID	1	EEUU	30000 participantes	Día 0- día 28
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	1	Argentina, Brasil, Alemania, Sudáfrica, Turquía, Estados Unidos	44 000 participantes	Día 0- día 21
Medicago Inc	1	Canadá	30612 participantes	Día 0- día 21
Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	2	Japón	500 participantes	Día 0- día 14
Cureva	2	Alemania	36500 participantes	Día 0- día 28
Instituto de Biología Médica, Academia de Ciencias Médicas China	2	Brasil y Malasia	34020 participantes	Día 0- día 28

No\* Número de ensayos clínicos por vacuna. El número de participantes se obtuvo a partir de la suma de cada uno de los protocolos registrados.  
Fuente IETS a partir de DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 8 December 2020. OMS <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> y New York Times. Coronavirus Vaccine Tracker [Internet]. 14 de Diciembre. 2020. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

El 2 de diciembre de 2020<sup>(10)</sup>, la farmacéutica Pfizer Inc, patrocinada por BioNTech, anunció que la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) en el Reino Unido otorgó una autorización temporal para el uso de emergencia de su vacuna de ARNm (BNT162b2), contra COVID-19, la aplicación de la vacuna se priorizará de acuerdo con las poblaciones identificadas en la guía del Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización<sup>4</sup>, seguido de esto, el 11 de diciembre la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó su uso de emergencia <sup>(11)</sup> , entre tanto, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) continúa realizando evaluación para definir la autorización en diciembre de 2020<sup>(12)</sup>.


1.2.1. RESULTADOS DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE LAS VACUNAS MÁS AVANZADAS

El 8 de diciembre se publicó el análisis interino sobre seguridad y eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contra el SARS-CoV-2 <sup>(13)</sup>, las características y resultados se describen a continuación **Tabla 5** y **Tabla 6**

<sup>4</sup> Grupo técnico que asesora todo lo que implica las vacunas e inmunización, brinda orientación sobre temas de investigación, adopción y farmacovigilancia, así como todo lo que tiene que ver con fortalecimiento de sistemas de salud en temas de inmunización, formulando recomendaciones sobre cómo proceder con la inmunización de una población(17).



Tabla 5. Características principales de los estudios vacuna ChAdOx1 nCoV-19

Vacuna	Control	Lugar de realización y características individuos	Dosis de vacuna aplicada ChAdOx1 nCoV-19
<div></div> <div><b>ChAdOx1 nCoV-19</b> Universidad de Oxford junto con la empresa <b>farmacéutica</b> <b>AstraZeneca</b></div>	Vacuna conjugada meningocócica de los grupos A, C, W e Y o <b>solución salina</b>	<b>COV001 Reino Unido fase 1/2</b> <ul style="list-style-type: none"><li>1077 voluntarios sanos</li><li>18-55 años</li></ul>	D1: Dosis de 5x10 <sup>10</sup> partículas virales (dosis estándar)
		<b>COV002 Reino Unido fase 2/3</b> <ul style="list-style-type: none"><li>10673 individuos sanos con alto riesgo profesional de exposición como personal de salud y cuidadores en centros de salud</li><li>18 años o más</li></ul>	D1: dosis baja de 2.2x10 <sup>10</sup> partículas virales D2: dosis de 5x10 <sup>10</sup> partículas virales (dosis estándar)
		<b>COV003 Brasil fase 3</b> <ul style="list-style-type: none"><li>10002 individuos con alto riesgo profesional de exposición como personal de salud y cuidadores en centros de salud, así como individuos con enfermedades preexistentes pero estables</li><li>18 años o más</li></ul>	D1: dosis de 3.5 x10 <sup>10</sup> partículas virales D2: dosis de 6.5 × 10 <sup>10</sup> partículas virales 12 semanas de diferencia
		<b>COV005 Sudáfrica fase 1/2</b> <ul style="list-style-type: none"><li>2096 adultos sanos</li><li>18 - 65 años</li></ul>	D1: dosis de 3.5 x10 <sup>10</sup> partículas virales D2: dosis de 6.5 × 10 <sup>10</sup> partículas virales 4 semanas de diferencia  *Un pequeño subgrupo de 44 participantes recibió una vacuna de dosis media (21 en la primera dosis y 23 en la segunda dosis)

D1: primera dosis D2: segunda dosis; aquellos que tienen D1 y D2 quiere decir que se le aplicaron esas 2 dosis a un mismo sujeto con un intervalo de tiempo definido

Fuente IETS a partir de Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, 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. :1–13.

Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad vacuna ChAdOx1 nCoV-19

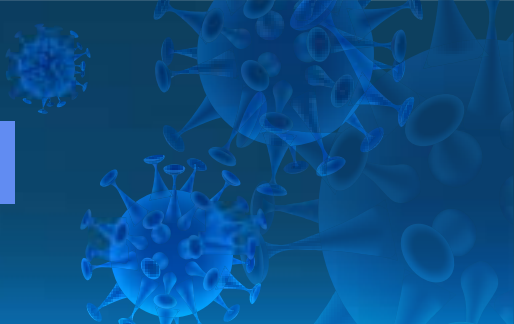
Eficacia	Resultados de eficacia COV002 y COV003 5807 recibieron ChAdOx1 nCoV-19 5829 recibieron el control	Resultados de seguridad
<p>Casos sintomáticos* confirmados (PCR positivos) de COVID-19</p> <p>*Temperatura mayor o igual a 37,8°C, tos, dificultad para respirar o anosmia (pérdida del olfato) o disgeusia (pérdida del gusto)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Eficacia general de la vacuna 70,4% (IC95% CI 54,8–80)</b><ul style="list-style-type: none"><li>• 30 (0,5%) casos en el grupo de la vacuna</li><li>• 101 (1,7%) casos en el grupo control+</li></ul></li><li>• En los participantes que recibieron dos dosis de vacuna (una inicial de dosis estándar con una de refuerzo con la misma dosis estándar), la eficacia de la vacuna fue 62,1% (IC del 95%<sup>5</sup> 41,0-75,7).</li><li>• En los participantes que recibieron una primera dosis baja, la eficacia fue mayor al 90%(IC del 95% 67,4-97)</li><li>• Los resultados de eficacia del 90% con una primera dosis baja, en el Reino Unido, son diferentes con otros hallazgos del estudio, cuyos intervalos de confianza son muy amplios, por lo que se necesitan más datos para confirmar estos hallazgos. Los autores hacen referencia a que este mismo comportamiento se ha visto con otras vacunas, donde una dosis inicial baja puede conducir a respuestas más altas de inmunidad a una segunda vacuna de refuerzo; se considera que es necesario más investigación para determinar el mecanismo que explica esta respuesta.</li><li>• En aquellos participantes que recibieron dos dosis estándar, la eficacia demostrada de la vacuna fue consistente entre Reino Unido con una eficacia del 60.3% y la eficacia demostrada en Brasil de 64.2%, por lo que dicho resultados pueden ser generalizados en entornos con diferentes tiempos de aplicación para la dosis de refuerzo unos con un tiempo entre dosis de 12 semanas como lo fue en Reino Unido y otros con un tiempo entre dosis de 6 semanas como lo fue en Brasil.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 175 eventos adversos<sup>6</sup> serios en 168 participantes, 84 eventos en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 91 en el grupo control. Para ver el detalle de estos eventos <a href="#">ver Anexo.</a></li><li>• Tres de estos eventos se clasificaron como posiblemente relacionados con la aplicación de la vacuna o control:<ul style="list-style-type: none"><li>• Un caso relacionado con un desorden de la sangre en el grupo de control en la fase 1/2 del Reino Unido (10 días después de la vacuna MenACWY)</li><li>• Un caso de mielitis transversa 14 días después de la vacunación de refuerzo de ChAdOx1 nCoV-19 como posiblemente relacionado con la vacunación</li><li>• Eventos adversos graves potencialmente relacionado con la vacuna 2 días después de la vacunación en Sudáfrica en una persona que registró fiebre superior a 40°C, pero que se recuperó rápidamente.</li></ul></li><li>• Hubo dos casos adicionales de mielitis transversa que originalmente se informaron como potencialmente relacionados, pero luego se determinó que es poco probable que estén relacionados con la vacunación por un comité independiente de expertos en neurología.</li></ul>

Fuente IETS a partir de Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, 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. :1–13.

<sup>5</sup> Intervalo de confianza: es una estimación estadística que se usa para determinar un posible rango de valores o intervalo, en el que, con una determinada probabilidad (ej. IC 95%), el valor del parámetro que andamos buscando se encuentre dentro de esos rangos en el caso de IC95%, si se repiten las mediciones del parámetro cierto número de veces, quiere decir que en el 95% de los casos el valor que buscamos se encontrara dentro de los rangos del intervalo de confianza(18).

<sup>6</sup> Evento adverso: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento<sup>(19)</sup>






1.2.1.1. VACUNA BNT162B2

El 10 de diciembre la empresa farmacéutica Pfizer Inc patrocinada por BioNTech SE(14), publica los resultados de eficacia y seguridad, a continuación se describen las características y resultados en la **tabla 7**, **tabla 8** y **tabla 9**.

Tabla 7. Características del estudio vacuna BNT162b2

Vacuna	Control	Lugar de realización y características individuos
<div></div> <p>BNT162b2, esta vacuna incluye la aplicación de 2 dosis de 30 microgramos (día 0- día 21)</p> <p><b>Pfizer Inc patrocinada por BioNTech SE</b></p>	<p>Placebo</p>	<p>Adultos sanos o con enfermedades que se encontraban estables, por ej. virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B o infección el virus de la hepatitis C, con edades desde los 16 años en adelante.</p> <p><b>43.548 fueron asignados en centros de atención de diferentes países del mundo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Estados Unidos 130 centros de atención</li><li>• Argentina 1 centro de atención</li><li>• Brasil 2 centros de atención</li><li>• Sudáfrica 4 centros de atención</li><li>• Alemania 6 centros de atención</li><li>• Turquía 9 centros de atención</li></ul> <p>En la fase 2-3, se logró la aplicación en 43448 participantes, donde 21720 recibieron BNT162b2 y 21728 recibieron placebo.</p>

Fuente IETS a partir de Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Marc GP, Moreira ED, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2034577 available: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>

Tabla 8. Resultados de seguridad vacuna BNT162b

Reactogenicidad <sup>7</sup> local (8183 participantes) Eventos que se presentan en el sitio de la inyección	Participantes con edad igual o mayor a 16 años hasta los 55 años	Participantes mayores de 55 años
Dolor lugar de la inyección	83% después de la primera dosis y 78% después de la segunda dosis	71% informó dolor después de la primera dosis; 66% después de la segunda dosis
Resultados generales	<ul style="list-style-type: none"><li>Las reacciones locales fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada y se resolvieron en 1 a 2 días.</li><li>Los individuos que recibieron vacuna informaron más reacciones locales que los que recibieron placebo (dolor leve a moderado en el lugar de la inyección dentro de los 7 días posteriores a la inyección).</li></ul>	
Reactogenicidad sistémica Relacionados con la aplicación de la vacuna que se expresan con signos o síntomas en todo el cuerpo (8183 participantes)	Participantes con edad igual o mayor a 16 años hasta los 55 años	Participantes mayores de 55 años
Fatiga	59%	51%
Dolor de cabeza	52%	39%
Fiebre (temperatura, ≥38 ° C)	16% después la segunda dosis	11% después de la segunda dosis
Resultados generales	<ul style="list-style-type: none"><li>Los eventos con mayor frecuencia fueron informados por los participantes de 16 a 55 años.</li><li>La fatiga se presentó en el 23% y el dolor de cabeza en el 24% de los participantes jóvenes del grupo al que se le aplicó placebo, comparado con 17% y 14% respectivamente en los participantes de más de 55 años que fueron asignados al grupo placebo.</li><li>La frecuencia de cualquier evento sistémico después de la primera dosis fue del 0,9%</li><li>Dos participantes, cada uno en los grupos de vacuna y placebo informaron temperaturas +superiores a 40 ° C.</li></ul>	
Eventos adversos (análisis de eventos adversos en los 43.252 participantes)	<ul style="list-style-type: none"><li>Cuatro eventos adversos graves se informaron con la administración de la vacuna BNT162b2: lesión en el hombro relacionada con la administración de la vacuna, enfermedad de los ganglios linfáticos de axila derecha, desorden eléctrico del corazón y parestesia pierna derecha (sensación de hormigueo).</li><li>Murieron dos participantes del grupo de BNT162b2 y cuatro participantes del grupo placebo, sin embargo, ninguna de estas muertes se relacionó con la aplicación de la vacuna o el placebo.</li></ul>	

Fuente IETS a partir de Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Marc GP, Moreira ED, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2034577 available: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>

<sup>7</sup> Reactogenicidad: es la capacidad que tiene una vacuna o un fármaco aplicado en el ser humano y que produce reacciones adversas después de la aplicación(20).



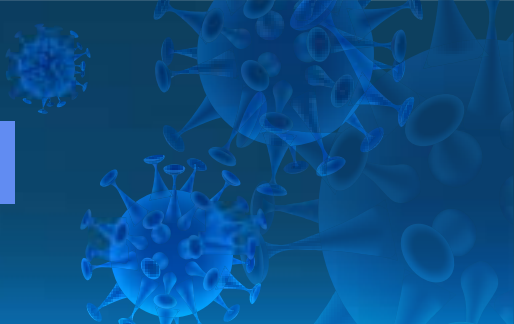


Tabla 9. Resultados de eficacia vacuna BNT162b2

Eficacia	Número de casos COVID-19 que se presentaron después de la segunda aplicación de la vacuna, entre 36.523 participantes analizados que no tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2 existente o previa	Número de casos COVID-19 que se presentaron después de la segunda aplicación de la vacuna, entre los 40.137 participantes analizados con y sin evidencia de infección previa por SARS CoV-2.
Presencia de la enfermedad COVID-19	Vacuna: 8 casos entre los primeros 7 días Placebo: 162 casos entre los primeros 7 días	Vacuna: 9 casos entre los primeros 7 días Placebo:169 casos entre los primeros 7 días
Eficacia general	95%	95,6%

Fuente IETS a partir de Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Marc GP, Moreira ED, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2034577 available: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>

### 1.3. HABLANDO CON EL EXPERTO

- Aquellas personas que ya han sido infectadas no deben descuidar las medidas de protección por dos razones fundamentales: existen varias cepas del virus (lo cual puede provocar una nueva infección) y no se sabe si la inmunidad es duradera en el tiempo.
- No se trata de ser el primer país en vacunarse sino de ser un país que recibe vacunas seguras.

En entrevista con la doctora Josefina Zakzuk Sierra<sup>(8)</sup> se aclaran algunos conceptos sobre inmunidad y respuesta amplificada. La Dra. Zakzuk mencionó frente a la generación de inmunidad (capacidad de un organismo de resistir una infección) que se conocen dos formas de lograrla: puede darse a través de la generación de anticuerpos o a través de la respuesta celular (linfocitos T).

Una manera sencilla de saber si alguien está inmunizado (protegido) es a través de la medición

de anticuerpos. Sin embargo, estudios previos para otros SARS-CoV han mostrado que, no necesariamente el tener anticuerpos asegura que se tengan anticuerpos neutralizantes. Según la Dra. Zakzuk, por el tiempo que llevamos con la pandemia no se tienen datos para asegurar que las personas que han sido infectadas requieren o no vacunación, los resultados que se tienen de la inmunidad de las personas que han sido infectadas, no son mayores a siete meses.

**Por último, algunas de las recomendaciones que hace la doctora Zakzuk están dirigidas a aquellas personas que han sido infectadas, pues no deben descuidar las medidas de protección por dos razones fundamentales: existen varias cepas del virus (lo cual puede provocar una nueva infección) y no se sabe si la inmunidad es duradera en el tiempo.**





**El presente análisis fue desarrollado por el siguiente equipo:**

Kelly Estrada-Orozco, Nathalie Ospina Lizarazo, Diana Marcela Segura, Margoth Cristina Pinilla Forero, Aura Victoria Gutiérrez Rabá, José David Millán Cano, Zenaida Cucaita Vergara, Lorena Mesa Melgarejo.

**Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. En el marco del Contrato No. 9677 – 2020 con el Ministerio de Salud y Protección Social.**

Para mayor información sobre el contenido de este boletín puede contactarnos a través del correo: [sintesis@iets.org.co](mailto:sintesis@iets.org.co) o celular 318 335 55 25

**Referencias bibliográficas**

1. Cliver DO. Viruses: Introduction. Encycl Food Microbiol Second Ed. 2014;722–6.
2. Modrow S., Falke D., Truyen U. SH. Viruses with Single-Stranded, Positive-Sense RNA Genomes. Mol Virol Springer, Berlin, Heidelberg. 2013;
3. NPTEL, IITs, IISc. Module 2 : Antibodies and Antigens. (part I):1–33. Available from: <https://nptel.ac.in/courses/102103038/download/module2.pdf>
4. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. Nature [Internet]. 2020;584(7821):353–63. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2538-8>
5. Cortes K, Diaz D, Cortes A, Estrada-Orozco K. Revisión sistemática rápida: Evaluación de amplificación de la infección mediada por anticuerpos (antibody- dependent enhancement) en diferentes plataformas de vacunas. Instituto de Evaluación Tecnológica en S.
6. Bonilla-zavala R, Bonilla-zavala R. Importancia de las pruebas cruzadas y de la búsqueda de anticuerpos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2006;44:43–6.
7. WHO Covid-19. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines-December 8. Who [Internet]. 2020;3. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines%0Dhttps://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines%0D>
8. New York Times. Coronavirus Vaccine Tracker [Internet]. 14 de Diciembre. 2020. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
9. OMS OP de la S-. Fases de desarrollo de una vacuna. OMS, Organ Panam la Salud -. 2020;
10. Pfizer. Pfizer and biontech achieve first authorization in the world for a vaccine to combat COVID-19. 2 Diciembre 2020 [Internet]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-achieve-first-authorization-world>
11. FDA. FDA Takes Key Action in Fight Against COVID-19 By Issuing Emergency Use Authorization for First COVID-19 Vaccine. 2020; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>
12. EMA. Update on assessment of the BioNTech and Pfizer BNT162b2 vaccine marketing authorisation application [Internet]. 15 December 2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-assessment-biontech-pfizer-bnt162b2-vaccine-marketing-authorisation-application>
13. Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Articles 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. :1–13.
14. 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 [Internet]. 2020 Dec 10; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
15. Strickberger MW. The structure and organization of genetic material. Integr Comp Biol. 1986;26(3):769–80.
16. National Cancer Institute (NIH) lymphocyte [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lymphocyte>
17. Organización Panamericana de la Salud (PAHO). Términos de referencia del Grupo Técnico Asesor (GTA) de la OPS sobre enfermedades prevenibles por vacunación [Internet]. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14086:tag-onvdp-tor&Itemid=40296&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14086:tag-onvdp-tor&Itemid=40296&lang=es)
18. O'Brien SF, Yi QL. How do I interpret a confidence interval? Transfusion. 2016 Jul;56(7):1680–3.
19. WHO. Más que palabras . Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente Informe Técnico Definitivo Enero de 2009. Oms [Internet]. 2009;1–160. Available from: [http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps\\_full\\_report\\_es.pdf](http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf)
20. Gómez Campderá JA, Rodríguez Fernández R. Farmacovigilancia de la vacunación antivariola. An Pediatr. 2003;59(SUPPL. 1):47–53.

