

Importancia de la vigilancia poscomercialización en las vacunas contra SARS-CoV-2

Importance of post-marketing surveillance of SARS-CoV-2 vaccines

Alex Omar Franco Lacato^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6653-4142>

Nataniel Aldo Chaparro Mérida² <https://orcid.org/0000-0003-4214-7134>

Oliver Pérez Martín³ <https://orcid.org/0000-0002-8117-4939>

¹Hospital Universitario San Juan de Dios. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

²Hospital Clínico Viedma. Cochabamba, Bolivia.

³Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: francosssx@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La vacunación ha sido una de las intervenciones sanitarias más costo-efectivas, por su impacto en el control de las enfermedades inmunoprevenibles. La pandemia ocasionada por SARS-CoV-2 condujo al desarrollo mundial de más de doscientas vacunas en diferentes fases de investigación con diversas plataformas.

Objetivo: Caracterizar la evaluación del control de calidad de las vacunas contra SARS-CoV-2 y los eventos adversos de las aprobadas contra otros agentes patógenos en las diferentes etapas del ensayo preclínico y clínico.

Métodos: Se realizó una búsqueda en Google Académico y PubMed/Medline de artículos publicados entre 1969 y marzo de 2021. Se seleccionaron los de mayor relevancia.

Desarrollo: Las vacunas se desarrollaron en un corto tiempo ante la pandemia de COVID-19, sin comprometer el adecuado control de los ensayos clínicos. Aunque resultan seguras, no están exentas de eventos adversos; por ello se debe vigilar su seguridad durante el proceso de poscomercialización. Muchas de ellas han comprometido su seguridad.

Conclusiones: Las vacunas deben poseer inmunogenicidad, eficacia y seguridad comprobadas. Los eventos adversos pueden surgir en cualquier etapa de la investigación; por tanto, resulta fundamental la vigilancia en la fase de poscomercialización.

Palabras clave: vacuna; SARS-CoV-2; COVID-19; eventos adversos; virus.

ABSTRACT

Introduction: Vaccination has been one of the most cost-effective health interventions, due to its impact on the control of immunopreventable diseases. The pandemic caused by SARS-CoV-2 led to the worldwide development of more than two hundred vaccines in different phases of research with diverse platforms.

Objective: To characterize the quality control assessment of vaccines against SARS-CoV-2 and adverse events of those approved against other pathogens at different stages of preclinical and clinical trials.

Methods: We searched Google Scholar and PubMed/Medline for articles published between 1969 and March 2021. The most relevant articles were selected.

Development: Vaccines were developed in a short time in the face of the COVID-19 pandemic, without compromising the adequate control of clinical trials. Although they are safe, they are not free of adverse events; therefore, their safety should be monitored during the post-marketing process. Many of them have compromised their safety.

Conclusions: Vaccines should possess proven immunogenicity, efficacy and safety. Adverse events can arise at any stage of research; therefore, post-marketing surveillance is essential.

Keywords: vaccine; SARS-CoV-2; COVID-19; adverse events; virus.

Recibido: 06/04/2021

Aceptado: 31/05/2021

Introducción

En la segunda semana de diciembre de 2019 se diagnosticaron pacientes con neumonía atípica en Wuhan, provincia de Hubei, China.⁽¹⁾ Se identificó un nuevo coronavirus, inicialmente denominado nCoV-2019. A mediados de enero de 2020 se hizo público el genoma: se definió como “síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2” (SARS-CoV-2) y la enfermedad que provocó se nombró COVID-19.⁽²⁾ Este virus se propagó por China continental y el resto del mundo;⁽³⁾ y el 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró una pandemia.⁽⁴⁾ La situación epidemiológica resultaba preocupante; según la OMS, hasta el 10 de enero de 2021, se habían reportado en el mundo 88 387 352 casos de COVID-19 y más 1 919 204 defunciones.⁽⁵⁾

En la mayoría de los países se implementaron varias estrategias para frenar la transmisión, entre ellas el distanciamiento físico; pero evitar el contagio, paradójicamente, dejaba a los individuos sin inmunidad contra el SARS-CoV-2 y, por tanto, susceptibles a nuevos rebrotes. La comunidad científica sugirió que la COVID-19 se convertiría en una enfermedad endémica. Los trabajadores de la salud, los ancianos y las personas con patologías subyacentes eran altamente vulnerables.⁽⁶⁾

No existía ningún medicamento antiviral específico para el tratamiento. Los síntomas se trataron con oxigenoterapia, si la infección era aguda o grave; también se utilizaron fármacos de investigación y terapéuticos. Sin embargo, nada detuvo la alta mortalidad del SARS-CoV-2 y los esfuerzos se centraron en la creación de vacunas preventivas.^(3,7)

La inmunización profiláctica se considera la intervención de salud pública más efectiva porque reduce los costos en tratamientos, hospitalizaciones y evita las incapacidades. Además, disminuye la morbilidad y la mortalidad de varias enfermedades infecciosas como la viruela, la poliomielitis, la rabia, el sarampión y la peste.^(8,9,10)

La fabricación, la distribución y la administración de una vacuna contra el SARS-CoV-2 constituyeron un desafío; por ejemplo, para los países en vías de desarrollo garantizar la estabilidad y la actividad de este producto con la cadena de frío significó un alto costo.⁽¹¹⁾ En 2020 ya había 66 vacunas en desarrollo clínico y 176 en fase preclínica;⁽¹²⁾ pero solo seis, las desarrolladas por

AstraZeneca en asociación con la Universidad de Oxford, BioNTech en asociación con Pfizer, Gamaleya, Moderna, Janssen de Johnson & Johnson y Sinopharm, en asociación con el Instituto de Beijing, se autorizaron por las entidades regulatorias.⁽¹³⁾

La seguridad de este producto biológico fue primordial. La vigilancia contempló la notificación de varios casos, su investigación epidemiológica, clínica, y de laboratorio para concluir con la identificación de los eventos adversos. En consecuencia, el objetivo de este artículo fue caracterizar la evaluación del control de calidad de las vacunas contra SARS-CoV-2 y los eventos adversos de las aprobadas contra otros agentes patógenos en las diferentes etapas del ensayo preclínico y clínico.

Métodos

Se realizó una búsqueda en Google Académico y en la base de datos PubMed/Medline de las publicaciones hechas entre 1969 y 2021. Se utilizaron los términos vacuna, SARS-CoV-2, COVID-19, virus y eventos adversos. Se utilizó EndNote X9 como paquete informático de gestión de referencias, y se obtuvo una base bibliográfica de 1009 textos, entre revisiones, artículos originales, estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se seleccionaron los artículos de mayor relevancia y novedad para el objetivo planteado, todos en idioma inglés.

Desarrollo

La seguridad y la eficacia de una vacuna pueden afectarse por fallas menores. Las regulaciones específicas de cada país, y un conjunto de patrones internacionales, establecidos por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), resultan básicos para la investigación clínica y garantizan los estándares globales de química, fabricación y control.⁽¹⁴⁾

Los parámetros internacionales de calidad sustentan la validez científica de los datos de los ensayos clínicos, la seguridad y la inmunogenicidad de los productos vacunales, y la aprobación de las agencias reguladoras. Los ensayos clínicos constituyen un requisito para el patrocinador, el fabricante y el financiador de la

investigación. Si se omiten, conllevan a implicaciones legales, éticas y científicas.⁽¹⁵⁾

Las vacunas se aprueban en un país por una Autoridad Regulatoria Nacional, una organización como la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Aunque la Autoridad Regulatoria Nacional tiene competencias altamente técnicas, no siempre cumple con los requisitos de la OMS;⁽¹⁶⁾ por ejemplo, las de Estados Unidos, Europa y Japón se consideran más exigentes; en cambio, las de India, Corea del Sur, Brasil, Cuba e Indonesia se califican como funcionales, pero menos rigurosas.

Cuando la vacuna se aprueba por una Autoridad Regulatoria Nacional puede presentarse a la precalificación de la OMS. Esta revisa nuevamente los datos clínicos, de laboratorio y fabricación; inspecciona si es necesario, y emite su conformidad siempre que el producto cumpla con los requisitos establecidos.⁽¹⁷⁾ Con las autorizaciones de uso de emergencia y comercialización, los países cuyas autoridades regulatorias carecían de la capacidad técnica para revisar los expedientes, otorgaron licencias para las vacunas contra SARS-CoV-2 sin el permiso de la OMS; incluso, compraron vacunas directamente a los fabricantes.⁽¹⁸⁾

El correlato de protección constituye un biomarcador aplicado a las vacunas y asociado a menos riesgo de infección; mas no todas lo poseen.^(19,20) Por ejemplo, un título de anticuerpos de 1:40, determinado por inhibición de la hemaglutinación, se considera óptimo para solicitar la licencia de las vacunas contra la influenza, cuyos agentes virales varían cada año.^(21,22,23)

Durante la pandemia no se sabía si las respuestas inmunes protectoras eran duraderas. Se asumieron como imprescindibles los anticuerpos neutralizantes contra la glicoproteína S; pero se prestó menos atención a la respuesta de linfocitos T.⁽²⁴⁾ Sin embargo, la experiencia con otros coronavirus estacionales sugirieron que las respuestas inmunes adaptativas al SARS-CoV-2 podrían proteger contra la reinfección.⁽²⁵⁾

Los sucesos atribuidos a la inmunización se describen como un acontecimiento médico luego de recibida la inyección, aunque no necesariamente poseen una relación causal con ella.⁽²⁶⁾ Los eventos adversos de interés especial, graves o no graves, se consideran de importancia científica; requieren seguimiento continuo por parte del personal médico, y más investigaciones para su caracterización y comprensión.⁽²⁷⁾ Asimismo, se relacionan con las vacunas, sus plataformas específicas o la enfermedad. Deben evaluarse constantemente porque pueden cambiar el perfil de riesgo/beneficio.

Las vacunas contra SARS-CoV-2 podían potenciar otras enfermedades y agravar las infecciones subsiguientes.⁽²⁸⁾ La vigilancia de las autoridades regulatorias otorgó seguridad a los usuarios, de acuerdo con los mecanismos biológicos de los eventos adversos y la determinación de su casualidad o causalidad.

Las reacciones adversas después de la vacunación se detectan en los ensayos clínicos en sus fases I, II y III; pero las más raras y tardías, por lo general, se manifiestan luego de la aprobación, en la fase IV.⁽²⁹⁾ La FDA autorizó el uso de emergencia de vacunas restringidas y recomendó un seguimiento de dos meses a los voluntarios de los ensayos clínicos de fase III.⁽³⁰⁾

También preocupa la seguridad y la eficacia de las vacunas en poblaciones especiales: niños, embarazadas, personas con patologías subyacentes y quienes toman medicamentos que pueden influir en la inmunización. Las vacunas basadas en ácidos nucleicos constituyen una nueva plataforma, por tanto, no existen datos sobre la seguridad en los niños o durante el embarazo. Se han aprobado vacunas para el ébola, basadas en adenovirus (Ad26 y Ad5), pero tampoco se dispone de información importante para su uso durante la concepción.⁽³¹⁾

Aunque los menores de 16 años se excluyeron de los ensayos de fase III de vacunas contra SARS-CoV-2; Pfizer-BioNTech, Sputnik V y Moderna probaron sus vacunas en poblaciones pediátricas, y examinaron la seguridad y la inmunogenicidad en grupos más grandes de poblaciones especiales.⁽³²⁾

No se han aplicado vacunas autorizadas en humanos de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN). La vigilancia activa se considera fundamental en la evaluación de los programas de inmunización para completar los perfiles de seguridad. Un ejemplo histórico de reacciones adversas fue el síndrome de Guillain Barré, el cual se detectó después de la inoculación generalizada contra la influenza porcina de 1976.⁽³³⁾ Asimismo, luego de la vacunación contra la parotiditis, la rubéola y el sarampión (vacuna PRS), se presentaron casos de autismo, pero no se demostró ninguna relación con dicha vacuna.⁽³⁴⁾

Igualmente, el repentino síndrome de muerte infantil se atribuyó a una reacción adversa. El estudio retrospectivo de *Osawa* y otros⁽³⁵⁾ relacionó la vacunación contra la tosferina de células enteras y *Haemophilus influenzae* de tipo b con los hallazgos *posmortem* de 57 casos; y aunque no se estableció un vínculo directo entre ambos sucesos, se socavó el programa de inmunización. En 1985 *Roberts*⁽³⁶⁾ responsabilizó de una muerte gemelar a una inyección contra la difteria, la tosferina y el tétanos (vacuna DPT).

En 1966 se administró una vacuna inactivada con formaldehído contra el virus sincitial respiratorio (VSR) a lactantes y niños en cuatro estudios de Estados

Unidos. Los pequeños vacunados se expusieron al virus en la comunidad, y los seronegativos incrementaron la frecuencia y la severidad de las infecciones respiratorias del tracto inferior.⁽³⁷⁾ La enfermedad se presentó de forma mejorada con fiebre, sibilancias y bronconeumonía, y conllevó a más hospitalizaciones (80 % en los receptores de la vacuna inactivada con formaldehído, versus 5 % los controles entre los niños infectados).⁽³⁸⁾ De hecho, dos lactantes inmunizados murieron a consecuencia de la posterior infección por VSR.⁽³⁷⁾

La vacuna inactivada con formaldehído contra el sarampión se administró en un programa de tres dosis en la década de 1960, pero solo protegió a corto plazo contra el sarampión y su empeoramiento (sarampión atípico).⁽³⁸⁾ Los sujetos inoculados se contagiaron con el virus, y presentaron una erupción extraña, neumonitis y depósito de eosinófilos e inmunocomplejos. El sarampión atípico es consecuencia de la previa inducción de una respuesta de linfocitos TCD4⁺ de fenotipo Th2 no protector, y la ausencia de anticuerpos neutralizantes.⁽³⁹⁾

Cuando se detectan eventos adversos graves en ensayos clínicos, se deben aplicar pruebas adicionales y definir si son causales o no. La primera vacuna contra el rotavirus, una vacuna tetravalente reordenada, se autorizó en Estados Unidos en 1998. Aunque previno la gastroenteritis en los lactantes, se notificó invaginación intestinal, una forma dolorosa de obstrucción abdominal.⁽⁴⁰⁾ De 10 054 lactantes vacunados, cinco presentaron esta complicación, en comparación con un caso en 4633 placebos, una diferencia estadística no significativa. Obviar este efecto adverso como grave garantizó la licencia; sin embargo, en su primer año de uso se notificaron 15 casos de invaginación intestinal en lactantes vacunados, en contraste con solo cuatro casos en los siete años anteriores a la inoculación; esto provocó la suspensión de la vacuna en 1999.⁽⁴⁰⁾

En Suiza durante la primera década de 2000, *Mutsch* y otros⁽⁴¹⁾ identificaron que la parálisis de Bell se debía a la aplicación de la vacuna intranasal inactivada contra la influenza, NasalFlu, Berna Biotech, posteriormente retirada para su uso clínico. A diferencia de las vacunas parenterales, NasalFlu contenía virosomas y mutantes de *Escherichia coli* (LTK3) como adyuvante; los estudios sugirieron un mecanismo inmunológico inducido más que una toxicidad directa a la vacuna. La expresión de gangliósidos GM1 en las neuronas sensoriales olfatorias se considera una vía de entrada de enterotoxinas, usadas como adyuvantes intranasales, las cuales producen inflamación del nervio facial por mecanismos poco conocidos.⁽⁴²⁾

La primera vacuna contra el dengue, Dengvaxia de Sanofi Pasteur, fue una vacuna viva atenuada que se administró en tres dosis. Su uso en humanos se autorizó a nivel mundial y redujo significativamente los casos en los grupos

inmunizados.⁽⁴³⁾ La inoculación se indicó solo en individuos de 9 a 45 años que habían padecido dengue. Después de un programa masivo de vacunación en Filipinas en 2017, hubo varios casos graves y se relacionaron con la vacuna; pero se desconocía la seroprevalencia del dengue en esta población, la cual se estima entre un 80 y un 85 %.⁽⁴⁴⁾

Esto se explica por el fenómeno de amplificación dependiente de anticuerpos, asociado con la inmunopatogénesis de los cuadros más severos (fiebre hemorrágica y síndrome de choque por dengue). La amplificación dependiente de anticuerpos se produce por una infección previa con alguno de los serotipos del dengue o con virus vacunales, relevantes en el contexto de la inmunidad preexistente.⁽⁴⁵⁾

Con respecto a la seguridad de las vacunas contra SARS-CoV-2, *Yip* y otros⁽⁴⁶⁾ demostraron en estudios *in vitro* que los macrófagos humanos pueden infectarse por el coronavirus, debido a la amplificación dependiente de anticuerpos mediado por IgG.

La gravedad de la pandemia obligó a las agencias regulatorias, de manera excepcional, autorizar el uso masivo de las vacunas. Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia fueron locales: dolor, enrojecimiento e inflamación en el sitio de inyección. Se informaron también fiebre, fatiga, cefalea, mialgia y artralgia durante las 24 y 48 horas después de la vacunación, y se presentaron con mayor frecuencia e intensidad tras la segunda dosis.⁽⁴⁷⁾

Además, se describieron reacciones infrecuentes (la anafilaxia) en las vacunas de Pfizer y Moderna, y eventos adversos extremadamente raros como la trombocitopenia trombótica inmune, inducida por las vacunas de AstraZeneca y Janssen de Johnson & Johnson. La vacunación contra el SARS-CoV-2 constituyó una medida de prevención importante para frenar la pandemia. El balance de riesgo/beneficio favoreció la inmunización, la cual garantizó la seguridad de los individuos ante los riesgos de la infección.

Conclusiones

Cada vacuna debe tener una inmunogenicidad, eficacia y seguridad comprobadas; aunque se pueden identificar reacciones adversas en cualquiera de las etapas de su desarrollo. De ahí la importancia de mantener la vigilancia en el período poscomercialización, que permite conocer las reacciones adversas y la efectividad del producto.

Referencias bibliográficas

1. Silveira MM, Moreira G, Mendonca M. DNA vaccines against COVID-19: perspectives and challenges. *Life Sci.* 2021;267:118919. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118919>
2. Bhagavathula AS, Aldhaleei WA, Rovetta A, Rahmani J. Vaccines and drug therapeutics to lock down novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of clinical trials. *Cureus.* 2020;12(5):e8342. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.8342>
3. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol.* 2020;83:104327. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104327>
4. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2020;74(1):168-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>
5. World Health Organization (WHO). COVID-19 weekly epidemiological update. WHO; 2021 [acceso 15/02/21]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338703/nCoV-weekly-sitrep12Jan21-eng.pdf>
6. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):615-32. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>
7. Ghaebi M, Osali A, Valizadeh H, Roshangar L, Ahmadi M. Vaccine development and therapeutic design for 2019-nCoV/SARS-CoV-2: Challenges and chances. *J Cell Physiol.* 2020;235(12):9098-109. DOI: <https://doi.org/10.1002%2Fjcp.29771>
8. Tran BX, Boggiano VL, Nguyen LH, Latkin CA, Nguyen HLT, Tran TT, *et al.* Media representation of vaccine side effects and its impact on utilization of vaccination services in Vietnam. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1717-28. DOI: <https://doi.org/10.2147/ppa.s171362>
9. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, *et al.* International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):32. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0120-5>

10. Harrison EA, Wu JW. Vaccine confidence in the time of COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(4):325-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00634-3>
11. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 vaccine race: challenges and opportunities in vaccine formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(6):225. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01744-7>
12. World Health Organization (WHO). Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. WHO; 2020 [acceso 15/02/21]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/a-future-for-children/novel-coronavirus-landscape-covid-19.pdf>
13. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, *et al.* Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet.* 2021;391(10278):1023-34. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00306-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00306-8)
14. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med.* 2021;27(2):205-11. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01230-y>
15. Diemert DJ, Bottazzi ME, Plieskatt J, Hotez PJ, Bethony JM. Lessons along the critical path: developing vaccines against human helminths. *Trends Parasitol.* 2018;34(9):747-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.07.005>
16. Baylor NW, Marshall VB. Regulation and testing of vaccines. In: Plotkin SA, Orenatein WA, editors. *Vaccine.* 4 ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 1427-46.
17. Jain AB, Mollet A, Szucs TD. Regulatory watch: structural and procedural characteristics of international regulatory authorities. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(9):594. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.135>
18. Phelan AL, Eccleston-Turner M, Rourke M, Maleche A, Wang C. Legal agreements: barriers and enablers to global equitable COVID-19 vaccine access. *Lancet.* 2020;396(10254):800-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31873-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31873-0)
19. Plotkin SA. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. *Vaccine.* 2020;38(9):2250-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.046>
20. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang M-L, *et al.* Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans

during a fishery vessel outbreak with a high attack rate. *J Clin Microbiol.* 2020;58(11):e02107-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.02107-20>

21. Cox RJ. Correlates of protection to influenza virus, where do we go from here? *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(2):405-8. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.22908>

22. Weiss CD, Wang W, Lu Y, Billings M, Eick-Cost A, Couzens L, *et al.* Neutralizing and neuraminidase antibodies correlate with protection against influenza during a late season A/H3N2 outbreak among unvaccinated military recruits. *Clin Infect Dis.* 2020;71(12):3096-102. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1198>

23. Trombetta CM, Montomoli E. Influenza immunology evaluation and correlates of protection: a focus on vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(8):967-76. DOI: <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1164046>

24. Bao Y, Ling Y, Chen YY, Tian D, Zhao GP, Zhang XH, *et al.* Dynamic anti-spike protein antibody profiles in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis.* 2021;103:540-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.014>

25. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, *et al.* Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med.* 2020;26(11):1691-3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>

26. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med.* 2014;6(6):708-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/emmm.201403876>

27. Kochhar S, Salmon DA. Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance. *Vaccine.* 2020;38(40):6194-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.013>

28. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Scienc.* 2020;368(6494):945-6. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb8923>

29. Knipe DM, Levy O, Fitzgerald KA, Mühlberger E. Ensuring vaccine safety. *Scienc.* 2020;370(6522):1274-5. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abf0357>

30. Krause PR, Gruber MF. Emergency use authorization of Covid vaccines-safety and efficacy follow-up considerations. *N Engl J Med.* 2020;383(19):e107. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmp2031373>

31. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet.* 2020;396(10262):1595-606. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32137-1)

32. Sencer DJ, Millar JD. Reflections on the 1976 swine flu vaccination program. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):29-33. DOI: <https://doi.org/10.3201%2F1201.051007>
33. DeStefano F, Shimabukuro TT. The MMR Vaccine and Autism. *Annu Rev Virol.* 2019;6(1):585-600. DOI: <https://doi.org/10.1146%2Fannurev-virology-092818-015515>
34. Osawa M, Nagao R, Kakimoto Y, Kakiuchi Y, Satoh F. Sudden infant death after vaccination: survey of forensic autopsy files. *Am J Forensic Med Pathol.* 2019;40(3):232-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/paf.0000000000000494>
35. Roberts S. Vaccination and cot deaths in perspective. *Arch Dis Childh.* 1987;62(7):754-9. DOI: <https://doi.org/10.1136%2Fadc.62.7.754>
36. Kim HW, Canchola J, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, *et al.* Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):422-34. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>
37. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(3):189-95. DOI: <https://doi.org/10.1128%2FCVI.00609-15>
38. Griffin DE. Measles vaccine. *Viral Immunol.* 2018;31(2):86-95. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0143>
39. Polack FP, Auwaerter PG, Lee S-H, Nousari HC, Valsamakis A, Leiferman KM, *et al.* Production of atypical measles in rhesus macaques: evidence for disease mediated by immune complex formation and eosinophils in the presence of fusion-inhibiting antibody. *Nat Med.* 1999;5(6):629-34. DOI: <https://doi.org/10.1038/9473>
40. Zanardi LR, Haber P, Mootrey GT, Niu MT, Wharton M. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatrics.* 2001;107(6):e97. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.e97>
41. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, *et al.* Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med.* 2004;350(9):896-903. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa030595>
42. Fujihashi K, Koga T, van Ginkel FW, Hagiwara Y, McGhee JR. A dilemma for mucosal vaccination: efficacy versus toxicity using enterotoxin-based adjuvants. *Vaccine.* 2002;20(19-20):2431-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00155-x](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00155-x)
43. Halstead SB. Which dengue vaccine approach is the most

promising, and should we be concerned about enhanced disease after vaccination? There is only one true winner. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(6):a030700. DOI: <https://doi.org/10.1101%2Fcsbperspect.a030700>

44. Dayrit MM, Mendoza RU, Valenzuela SA. The importance of effective risk communication and transparency: lessons from the dengue vaccine controversy in the Philippines. *J Public Health Policy.* 2020;41(3):252-67. DOI: <https://doi.org/10.1057/s41271-020-00232-3>

45. Lambert P-H, Ambrosino DM, Andersen SR, Baric RS, Black SB, Chen RT, *et al.* Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine.* 2020;38(31):4783-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.064>

46. Yip MS, Leung NHL, Cheung CY, Li PH, Lee HHY, Daëron M, *et al.* Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virol J.* 2014;11(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422x-11-82> 47. Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, Charan J, Dhingra S, Mitra P, *et al.* Adverse events reported from COVID-19 vaccine trials: a systematic review. *Indian J Clin Biochem.* 2021;36(4):427-39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-021-00968-z>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.