

# Vacunas para Covid-19: seguridad, elaboración y distribución

Nathaly Isabel Bonilla Medrano[1], Daniel Simancas-Racines[1], Camila Montesinos-Guevara [1].

1. Universidad UTE. Centro de Investigación de Salud Pública y Epidemiología Clínica (CISPEC). Facultad de Ciencias de la Salud "Eugenio Espejo". Quito, Ecuador.

Doi: <https://doi.org/10.23936/pfr.v6i2.206>

PRÁCTICA FAMILIAR RURAL | Vol.6 | No.2 | Julio 2021 | Recibido: 19/06/2021 | Aprobado: 29/07/2021

## Como citar este artículo

Bonilla, N., Simancas-Racines, D., Montesinos-Guevara, C. Vacunas para Covid-19: seguridad, elaboración y distribución. *Práctica Familiar Rural*. 2021 Julio; 6(2)

Compartir en:



## Resumen

Debido a la emergencia sanitaria global causada por la pandemia del COVID-19, tanto la comunidad científica como organizaciones públicas y privadas, juntaron recursos para el desarrollo de vacunas contra la COVID-19. Normalmente, el proceso de creación y aprobación de una vacuna suele tardar varios años, por lo que, organizaciones internacionales como la FDA han otorgado una Autorización por Uso de Emergencia (EUA) para poder agilizar su distribución. El proceso de creación de una vacuna tiene la fase preclínica y las fases clínicas, en las cuales, se analizan su seguridad, eficacia e inmunogenicidad. Sin embargo, no es suficiente la manufactura de la vacuna, sino también garantizar el monitoreo en su seguridad (pos-aprobación), distribución global y una apropiada divulgación científica a cerca de la misma. Para una apropiada campaña de vacunación, es importante determinar las limitaciones socio-económicas y demográficas de cada país, al igual que los problemas de inequidad en la distribución de vacunas globalmente. Esta revisión, resume la literatura existente acerca de la seguridad de las vacunas que actualmente se suministran en el Ecuador, además, busca informar a los lectores sobre la elaboración de las vacunas y de los retos que enfrenta la inmunización contra el COVID-19.

**Palabras clave:** vacunas, seguridad, Covid-19, Sars-CoV-2.

## Vaccines for Covid-19: safety, production and distribution

### Abstract

Due to the global health emergency caused by the COVID-19 pandemic, the scientific community and public/private organizations gathered resources for vaccine research and development. Vaccine development and approval usually take several years, but international organizations such as the FDA have provided an Emergency Use Authorization (EUA) to be able to accelerate its distribution. The process of vaccine development includes a preclinical phase and clinical phases, in which their safety, efficacy and immunogenicity are analysed. However, it is not enough to develop a vaccine, but to guarantee its safety surveillance (post-licensure), global distribution and an appropriate scientific divulgation. For an appropriate vaccination campaign, it is important to determine the socio-economic and demographic limitations of each country, as well as, inequity issues in terms of the global distribution of vaccines. This review summarizes the existing literature about the safety of the vaccines that are currently being supplied in Ecuador. In addition, it seeks to inform readers about vaccine development and the challenges faced by COVID-19 immunization.

**Key words:** vaccines, safety, Covid-19, Sars-CoV-2.

## Introducción

SARS-CoV-2 es el virus patógeno responsable de la enfermedad COVID-19, la cual, se manifiesta en humanos e hizo su aparición en Diciembre del 2019 en Wuhan, China (1). Desde entonces, la transmisión y contagio de este virus se expandió internacionalmente, de tal manera, que en Marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró pandemia por COVID-19 (2). El virus SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los coronavirus, algunos de ellos (ej. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, and HCoV-HKU1) son conocidos por ser causantes de los resfriados comunes en seres humanos (3). Al contrario, los recientemente descubiertos SARS-CoV (2002) y MERS-CoV (2012), han demostrado ser capaces de generar enfermedades más serias (4). Al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 presenta proteínas que recubren su membrana viral, las cuales son conocidas como proteína S (5) y ocupan un papel principal en la entrada del virus a las células del huésped (6). Por lo cual, la proteína S se ha convertido en el blanco principal en la investigación y elaboración de vacunas, así como también ha sido la base para varias de las vacunas que se encuentran ya en circulación.

COVID-19 es una enfermedad altamente transmisible con consecuencias clínicas (ej. Neumonía viral, síndrome de dificultad respiratoria aguda, complicaciones cardiopulmonares, etc.) que pueden poner en riesgo la vida de las personas, especialmente, de aquellas con un sistema inmunológico comprometido, desregulado

(personas > 65 años) o que presentan comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, diabetes, etc) (7, 8). Por esta razón, el desarrollo de vacunas es un factor determinante en la prevención de cuadros clínicos graves en personas infectadas y en la reducción del índice actual de mortalidad y morbilidad causadas por esta enfermedad (9,10). Adicionalmente, la distribución de vacunas en la población es esencial para contribuir al control de la transmisión viral (11, 12). Sin embargo, el camino para el descubrimiento y fabricación de vacunas seguras y eficaces presenta varios retos, como lo es el seguimiento de ensayos preclínicos/clínicos o el cumplimiento de medidas de seguridad establecidas por organismos internacionales. Así como se presentan barreras y limitaciones en la distribución equitativa de las vacunas y en la determinación de la población a recibir las dosis de inmunización (13).

En la edición previa de esta revista, se abordó el tema de las vacunas en circulación para el COVID-19 (14). Tomando en cuenta lo descrito en la edición anterior, esta revisión literaria busca aportar información más detallada acerca de la seguridad de las vacunas para COVID-19, explicar el procedimiento detrás de la fabricación y aprobación de las vacunas y analizar las barreras que existen en las campañas de vacunación.

## ¿Seguridad o reactividad?

La seguridad de las vacunas contra el SARS CoV-2 es un tema de relevancia, ya que influye en la aceptación pública sobre la vacunación. Entender el proceso de desarrollo de las vacunas aprobadas hasta el momento podría ayudar a mejorar su recepción en las campañas de vacunación. Para que una vacuna sea aprobada, se deben realizar varios análisis que demuestren su efectividad y seguridad (15, 16). Sin embargo, vacunas ya aprobadas pueden llegar a mostrar “reactividad”, siendo este término comúnmente confundido con la seguridad de la vacuna. Para poder entender y determinar la seguridad de las vacunas, es necesario esclarecer estos términos:

### Reactividad

El término “reactividad” se refiere a la respuesta natural del sistema inmunológico de un individuo después de haber sido vacunado, el individuo puede manifestar sintomatología física (reacciones adversas) de leve a moderada (ej. dolor en el sitio de inyección, enrojecimiento en la piel, etc.) y no suele durar más de 48 horas (17). La reactividad de una vacuna es analizada y medida en los ensayos clínicos, según los efectos inflamatorios y percepción sintomatológica del paciente (18, 19). Además, es importante considerar que la respuesta inmunológica del paciente a la vacuna depende de otros factores como presentar comorbilidades (ej. Diabetes, cardiopatías, etc.), factores genéticos, de edad, sexo, masa corporal, entre otros (16, 17).

Para que las vacunas sean aprobadas por entidades como la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) o la Agencia Europea de Medicina (EMA), sus fabricantes deben presentar los datos sobre reactividad durante el proceso de los ensayos clínicos para conocer los posibles efectos adversos en las personas inmunizadas (20). Comúnmente, se puede esperar síntomas de reactividad locales (enrojecimiento, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón), sistémicos (fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, etc.) o ambos (17,18). La reactividad reportada en los ensayos clínicos de vacunas para COVID-19 que ya se encuentran en distribución, varía según el tipo de vacuna (18). En el Ecuador, actualmente existen tres vacunas en circulación (Tabla 1), las cuales son de las farmacéuticas BioNTech/Pfizer, AstraZeneca y Sinovac.

**Tabla 1.- Descripción y Reactividad de las vacunas autorizadas en el Ecuador**

Vacunas (Fabricante)	Número de dosis	Población a inmunizar	Reactividad: Reacciones adversas (leves a moderadas) más comunes	
			Locales	Sistémicas
BioNTech/Pfizer (21,22,23)	2 con 21 días de intervalo entre ambas	≥ 12 años	Dolor, enrojecimiento, hinchazón	Fatiga, escalofríos, dolor de cabeza
Oxford-AstraZeneca (24,25,26,27)	2 con un intervalo de 8 a 12 semanas entre ambas	≥ 18 años	Dolor/Sensibilidad en el sitio de inyección	Fatiga, escalofríos, dolor de cabeza, dolor muscular
Sinovac (28, 29, 30)	2 con un intervalo de 2 a 4 semanas entre ambas	≥ 18 años	Dolor en el sitio de inyección	Fatiga

### Seguridad

La seguridad es un término que hace referencia al conjunto de efectos adversos que se pueden manifestar en una persona después de haber sido inmunizada, especialmente en cuanto a las complicaciones graves y a largo plazo en la salud de las personas (17,18). Para establecer que un medicamento o vacuna son seguros, su proceso de creación tiene varias etapas, en las cuales, la severidad de los efectos adversos es medida en cada una de ellas (31). Durante la fase preclínica (Estudios in-vitro e in-vivo) se evalúa la eficacia y seguridad de la vacuna, de acuerdo a los resultados es posible continuar a la fase I de los ensayos clínicos en personas (32,33). Detalles de este proceso se explicarán más adelante, sin embargo, cabe recalcar que la seguridad (efectos adversos) es monitoreada en cada fase de los ensayos clínicos para finalmente determinar si su uso es seguro. Se debe considerar que una vacuna aprobada puede ser segura pero puede causar Reactividad (17,18,32). En la Tabla 2 se resume la evidencia de las vacunas para el COVID-19 que han sido aprobadas y se encuentran en distribución (34,35), junto con sus efectos adversos serios encontrados en los ensayos clínicos y post-aprobación.

**Tabla 2.- Datos de efectos adversos serios en las vacunas aprobadas y distribuidas en el Ecuador**

Vacunas (Fabricante)	Incidencia de reacciones adversas serias * (%)	Efectos adversos detectados en ensayos clínicos	Efectos adversos detectados Pos-aprobación
BioNTech/Pfizer (21, 23)	0.6	Linfadenopatía (1 caso), arritmia ventricular (1 caso)	Miocarditis, Eventos alérgicos como Anafilaxis (36, 37, 38)

Oxford-AstraZeneca (24,25, 39)	0.15 (42)	Trombosis (1 caso), Eventos Anafilaxis (1 caso), Neuralgia (2 casos)	Trombóticos (39, 40,41)
Sinovac (28)	1.04 (42)	Hipersensitividad-Urticaria (1 caso)	Datos no disponibles

\*La incidencia de reacciones adversas serias (%) está basada en los datos y número de participantes en las fases de los ensayos clínicos (fase I,II,III indistintamente). En cada una de las fases hay un número diferente de participantes, por lo que el resultado estadístico representa solo un estimado de lo real.

## Fases de los ensayos clínicos

Actualmente existen alrededor de 196 vacunas para COVID-19 en investigación, indistintamente de la fase en la que se encuentran (43). Para garantizar un proceso de elaboración transparente, eficaz y seguro, cada vacuna deberá cumplir una serie de pasos bajo estándares previamente establecidos (44, 45, 46). Los cuales se pueden dividir de la siguiente manera: Etapa exploratoria, ensayos preclínicos, ensayos clínicos (dividido en 3 fases), aprobación y vigilancia post-autorización (47,48).

### Etapa exploratoria

En esta etapa, se busca y estudia los elementos biológicos (antígenos) que serán utilizados para la elaboración de la vacuna y cuyo objetivo principal será desencadenar la respuesta inmunológica deseada (49). Todos estos estudios están establecidos en laboratorios y pueden apoyarse de investigaciones científicas previas relacionadas al campo de la inmunización (47,49).

### Ensayos Preclínicos

Con estudios *in vivo* e *in vitro*, el objetivo principal de esta etapa, es medir la toxicidad o efectos altamente peligrosos después de la inoculación con la vacuna, también se busca establecer la capacidad de esta en la activación del sistema inmune (inmunogenicidad) (50,51). Los resultados que se obtienen en esta etapa son clave para proseguir a las fases de ensayos clínicos en personas.

### Ensayos Clínicos

Los ensayos clínicos consisten en el estudio de la vacuna en seres humanos, lo ideal es realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados, se los puede dividir en 3 fases (52):

Fase I.- Se prueban los efectos de la vacuna en un pequeño grupo de participantes saludables (generalmente entre 20 a 100 personas) para determinar la inmunogenicidad y establecer la dosis a recibir (50).

Fase II.- Se prueban los efectos de la vacuna en un grupo más grande de voluntarios (cientos de personas), y puede incluir una población con más heterogeneidad (ej. Personas con comorbilidades, edades diversas, etc.) (50,53). El objetivo de esta fase es delimitar la dosis de la vacuna, su seguridad, efectos secundarios (reactogenicidad) y en algunos casos también su eficacia (53).

Fase III.- Se prueban los efectos de la vacuna en miles de participantes, los cuales, pueden presentar condiciones médicas subyacentes o provenir de distintos contextos sociales o étnicos (50,52). El objetivo de esta fase es determinar la efectividad y seguridad (efectos adversos inusuales) de la vacuna, y usualmente dura de 1 a 4 años (53).

### Aprobación

Después de haber finalizado las tres fases de los ensayos clínicos con resultados favorables, los fabricantes envían los resultados a entidades regulatorias de la elaboración de medicamentos como la FDA o la EMA. Si la evidencia científica demuestra que los beneficios superan los riesgos, la vacuna será aprobada, (50).

### Vigilancia post autorización

Después de la autorización, organismos como la FDA, CDC y los mismos fabricantes, monitorean los efectos adversos de la vacuna. El número de participantes es mayor que el número incluido en las anteriores fases de ensayos clínicos (miles de personas) y puede incluir a personas con diversas condiciones, como enfermedades autoinmunes. El objetivo de esta fase de vigilancia es detectar algún efecto adverso raro (1/10000 de ocurrencia) y monitorear la duración de la inmunogenicidad en las personas vacunadas (50, 53).

Generalmente, el proceso de elaboración de vacunas suele tomar años, pero debido a la emergencia sanitaria por el COVID-19, diversas fases se han realizado en forma paralela, mientras se ha buscado garantizar el cumplimiento de las pautas para la seguridad y efectividad de las vacunas (47, 50, 54). Cabe mencionar que para acelerar el uso y distribución de las vacunas, éstas tienen una Autorización por Uso de Emergencia (EUA), la cual, se otorga como aprobación provisional a productos médicos que aún no han sido formalmente autorizados por agencias regulatorias. Usualmente esta medida se aplica frente a la existencia de peligros químicos, biológicos, nucleares, etc (55). Sin embargo, la aprobación y distribución de las vacunas también dependen de las políticas gubernamentales de cada nación (56). Por disposición del Ministerio de Salud del Ecuador, actualmente en el país está autorizada la distribución de tres vacunas: BioNTech-Pfizer, Oxford-AstraZeneca y Sinovac (57).

## Aceptación a las vacunas y su distribución

Para contrarrestar los efectos de la pandemia se pretende alcanzar una inmunidad de rebaño, la cual sería posible si se llegase a vacunar aproximadamente el 70% de la población (58). Es importante tomar en cuenta que pese a los esfuerzos internacionales para la investigación, desarrollo y manufactura de las vacunas contra el COVID-19, aún existen retos para su apropiada distribución y recepción entre el público, especialmente debido a la desconfianza y desinformación (59, 60, 61).

### Aceptación a las vacunas

De acuerdo a la OMS, la aceptación o rechazo a las vacunas depende del lugar, contexto político, enfermedad y tipo de vacuna (62,63). Se ha reportado también que factores sociodemográficos como el estado económico, creencias político-religiosas o la edad podrían influir en la aceptación o desconfianza hacia las vacunas (63,64,65). Actualmente, varias campañas de vacunación contra el COVID-19 se llevan a cabo en distintos países del mundo, sin embargo, la desconfianza y desinformación entre el público ponen en riesgo el alcance y el tiempo que toma la inmunización (66). La principal causa de la vacilación o rechazo hacia las vacunas son las preocupaciones referentes a su seguridad y eficacia (63,64,67-69); especialmente por la rapidez en su desarrollo y por la falta de comunicación de los procesos que existen detrás de la investigación y fabricación de una nueva vacuna (63,68), así lo demuestran encuestas realizadas a personas de diferentes grupos socio-económicos y demográficos en los Estados Unidos (63), Irlanda/Reino Unido (64) e Israel (69).

Por lo tanto, las campañas de vacunación deberían motivar a sectores sociales específicos y otorgar una información gradual y clara acerca de las vacunas actualmente autorizadas y en desarrollo, para fomentar la confianza en las campañas de vacunación y en las decisiones que toman los entes rectores de la salud.

### **Distribución de las vacunas**

Como parte de los retos que tiene la inmunización contra el COVID-19, está el proceso de distribución de las vacunas, el cual incluye la producción, suministro global, sistemas de compra y planificación (60,70). Dado que la pandemia genera una gran demanda en la manufactura y suministro de vacunas alrededor del mundo, el tráfico creado ocasiona escasez en la producción y distribución, lo que contribuye a una repartición inequitativa de las vacunas (65). Además, es importante mencionar que los acuerdos para la adquisición de vacunas contra COVID-19 por países de ingresos altos, como en el caso de la vacuna de BioNTech-Pfizer, acaparó casi el 70% de dosis disponibles en 2021 (71). Todo esto contribuye a que países de ingresos bajos y medios se queden atrás en la distribución y compra de vacunas (59,60,65). Por lo que la OMS junto a otros organismos internacionales formaron la iniciativa COVAX, la cual contribuye a la investigación y desarrollo para vacunas contra el COVID-19, y busca acortar la brecha en la desigualdad de distribución de las vacunas (72). Por ejemplo, COVAX compra las dosis de vacunas de Oxford-AstraZeneca y las reparte a países de bajos-medios recursos (72), como es el caso del Ecuador (73). Actualmente, en el Ecuador se han inoculado alrededor de 2 788 245 dosis de vacunas de BioNTech-Pfizer, Oxford-AstraZeneca y Sinovac (74), lo cual representa alrededor del 11 % de la población que ha recibido una sola dosis y cerca del 6% de las personas que han sido completamente vacunadas (segunda dosis) (75). Comparado con otros países como el Reino Unido y Chile que han llegado a vacunar a más del 50% de su población, el Ecuador todavía tiene varios retos que enfrentar para mejorar el alcance y la rapidez en su campaña de vacunación (75).

La adquisición y plan de inmunización dependen principalmente de las políticas gubernamentales de cada nación. Por lo cual, factores como la densidad poblacional, organización urbana-rural, condiciones sanitarias, infraestructura, situación socio-política y económica del país, influyen en las campañas de vacunación nacionales (59,60,65). Poblaciones vulnerables como adultos mayores (>65 años) que tienen discapacidades físicas, personas sin acceso a la tecnología (computadoras, internet), o personas de escasos recursos económicos, tienen un menor acceso a la primera dosis de la vacuna contra COVID-19 (76). La movilización también juega un papel importante en la distribución de vacunas, ya que dificultades en el transporte entre áreas rurales y urbanas limitan las campañas de vacunación (77). Asimismo, el uso de transporte público genera ansiedad en las personas que acuden a los centros de vacunación y temen contagiarse en el trayecto (68). Consecuentemente, la identificación de las limitaciones socio-económicas y demográficas de cada país es importante para una eficiente campaña de vacunación.

### **Conclusión**

Debido a la pandemia de COVID-19, la comunidad científica y organizaciones privadas y públicas han colaborado ampliamente en el intercambio de recursos y conocimiento para la producción de vacunas, de manera que sea posible contrarrestar los efectos de la pandemia. Sin embargo, su control no solo depende de la investigación y fabricación de vacunas, sino también de una buena comunicación hacia las poblaciones y de la generación de políticas de salud que garanticen un acceso equitativo a las vacunas. Debido a la brecha que existe entre la investigación científica y su divulgación a la población, además de la inestabilidad política de varios gobiernos, es más difícil fomentar un ambiente de confianza en las campañas de vacunación. La seguridad de las vacunas es un tema de preocupación para la mayoría de personas que dudan en vacunarse, por lo que una explicación gradual de los conceptos básicos de las vacunas y sus procesos de fabricación podrían preparar a la población antes y durante las campañas de inmunización para su aceptación. Finalmente, es importante que toda campaña reconozca las vulnerabilidades (población, infraestructura, etc.) que tiene cada país para poder abordarlas a tiempo y alcanzar la inmunización de la población de la manera más efectiva posible.

### **Referencias bibliográficas**

1. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265–9
2. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Situation report-51. 2020. (Available [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10))
3. D.X. Liu, J.Q. Liang, T.S. Fung, Human coronavirus-229E,-OC43,-NL63, and-HKU1, Reference Module in Life Sciences, 2020 , B978-0-12-809633-8.21501-X.
4. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. Vol. 170, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1–25.
5. P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.R. Si, Y. Zhu, B. Li, C.L. Huang, H.D. Chen, J. Chen, Y. Luo, H. Guo, R.D. Jiang, M.Q. Liu, Y. Chen, X.R. Shen, X. Wang, X.S. Zheng, K. Zhao, Q.J. Chen, F. Deng, L.L. Liu, B. Yan, F.X. Zhan, Y.Y. Wang, G.F. Xiao, Z.L. Shi, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature* 579 (2020) 270–273.
6. J. Shang, Y.Wan, C. Luo, G. Ye, Q. Geng, A. Auerbach, F. Li, Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 117 (2020) 11727–11734.
7. Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395:e52.
8. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V., Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 96, *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 753–8.
9. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis* 2010; 201: 1607–10.
10. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. 2020;(January).
11. WHO. WHO target product profiles for COVID-19 vaccines. Geneva: World Health Organization, 2020. 8 Bose S, Adapa S, Aeddula NR, et al. Medical management
12. Doherty M, Buchy P, Standaert B, Giaquinto C, Prado-Cohrs D. Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(52):6707–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.025>
13. Lydon P, Schreiber B, Gasca A, Dumolard L, Urfer D, Senouci K. Vaccine stockouts around the world: are essential vaccines always available when needed? *Vaccine*. 2017;35(17):2121–2126.
14. Gaus, D. COVID-19: vacunas. *Práctica Familiar Rural*. 2021 marzo; 6(1)
15. How are vaccines developed? [Internet]. Who.int. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>
16. Stern PL. Key steps in vaccine development. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2020;125(1):17–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.01.025>
17. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Da Silva FT. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *npj Vaccines* [Internet]. 2019;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>
18. Kamidani S, Rostad CA, Anderson EJ. COVID-19 vaccine development: a pediatric perspective. Vol. 33, *Current opinion in pediatrics*. NLM (Medline); 2021. p. 144–51.
19. Lewis DJM, Lythgoe MP. Application of “systems vaccinology” to Evaluate Inflammation and Reactogenicity of Adjuvanted Preventative Vaccines. *J Immunol Res*. 2015;2015.
20. Submitting Study Datasets for Vaccines to the Office of Vaccines Research and Review [Internet]. Fda.gov. [cited 2021 Jun 4]. Available from: <https://www.fda.gov/media/112581/download>

21. 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.
22. CDC. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine overview and safety [Internet]. Cdc.gov. 2021 [cited 2021 Jun 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html>
23. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting FDA Briefing Document. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Fda.* 2020;1–53.
24. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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.
25. Ramasamy M, Minassian AM. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine administered in a prime-boost regimen in older adults (COV002): a phase 2/3 single blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; published online Nov 18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1).
26. EMA. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. Europa.eu. [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca/safety-updates-section>
27. The Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine: what you need to know [Internet]. Who.int. [cited 2021 Jun 8]. Available from: [https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know?gclid=Cj0KCOjwh\\_eFBhDZARIsALHjIKd9vumrV9jwWbCun4renwdOh8ezA5EfiWo9j8FAwx2\\_c8QVue4TGy4aAq22EALw\\_wcB](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know?gclid=Cj0KCOjwh_eFBhDZARIsALHjIKd9vumrV9jwWbCun4renwdOh8ezA5EfiWo9j8FAwx2_c8QVue4TGy4aAq22EALw_wcB)
28. Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, 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):181–192. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4
29. World Health Organization, e Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), SAGE Working Group, on COVID-19 Vaccines. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac. 2021;(May):1–7. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338484/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338484/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
30. SINOVAR. Novel Coronavirus Inactivated Vaccine-Kerlai Fu [Internet]. Sinovac.com. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <http://www.sinovac.com/product/showproduct.php?id=66>
31. World Health Organization. Vaccine Safety Basics. World Heal Organ [Internet]. 2013;207. Available from: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tech\\_support/Vaccine-safety-E-course-manual.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Vaccine-safety-E-course-manual.pdf?ua=1)
32. Yasinskaya Y. Safety Assessment in Clinical Trials and Beyond Medical Officer Division of Anti-infective Products Center for Drug Evaluation and Research. [Internet]. 2014. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Safety-Assessment-in-Clinical-Trials-and-Beyond.pdf>
33. Comité Asesor de Vacunas. Contraindicaciones y precauciones. 2015;Sección I(Capítulo 3):1–12. Available from: <http://vacunas.aep.org/documentos/manual/cap-3>
34. CDC. Safety of COVID-19 Vaccines [Internet]. Cdc.gov. 2021 [cited 2021 May 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html>
35. Safety of COVID-19 Vaccines [Internet]. Who.int. [cited 2021 May 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/safety-of-covid-19-vaccines>
36. Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *JAMA.* Published online January 21, 2021.
37. CDC. Selected adverse events reported after COVID-19 vaccination [Internet]. Cdc.gov. 2021 [cited 2021 Jun 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.htm>
38. Albert E, Aurigemma G, Saucedo J, Gerson DS. Myocarditis following COVID-19 vaccination. *Radiol case reports* [Internet]. 2021;(xxxx):10–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34025885%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8130498>
39. The Lancet. Supplement to: Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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 [cited 2021 Jun 9]. Available from: [http://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1/attachment/75bfff1ea-804f-4c66-adc1-2f7d0f9b4550/mmc1.pdf](http://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(20)32661-1/attachment/75bfff1ea-804f-4c66-adc1-2f7d0f9b4550/mmc1.pdf)
40. EMA. COVID-19 vaccine safety update. 2021 [Internet]. 2021;(January):1–4. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-january-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-january-2021_en.pdf)
41. Statement of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) COVID-19 subcommittee on safety signals related to the AstraZeneca COVID-19 vaccine [Internet]. Who.int. [cited 2021 Jun 9]. Available from: [https://www.who.int/news/item/19-03-2021-statement-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-covid-19-subcommittee-on-safety-signals-related-to-the-astrazeneca-covid-19-vaccine](https://www.who.int/news/item/19-03-2021-statement-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-covid-19-subcommittee-on-safety-signals-related-to-the-astrazeneca-covid-19-vaccine)
42. Kai X, Xiao-Yan T, Miao L, Zhang-Wu L, Jiang-Nan C, Jiao-Jiao L, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review. *Chinese J Contemp Pediatr.* 2021;23(3):221–8.
43. Zimmer C, Corum J, Wee S-L. Coronavirus vaccine tracker. *The New York times* [Internet]. 2021 May 25 [cited 2021 May 27]; Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
44. World Medical Association. Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Scientific Requirements and Research Protocols. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2013;79(4):373. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
45. Council OFTHE. Clinical trials regulation. *Pharmaceut Med* [Internet]. 2014;2014(April):55–7. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf)
46. WHO Registry Criteria [Internet]. Who.int. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/registry-criteria>
47. Levine H. The 5 stages of COVID-19 vaccine development: What you need to know about how a clinical trial works [Internet]. Johnson & Johnson. 2020 [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.jnj.com/innovation/the-5-stages-of-covid-19-vaccine-development-what-you-need-to-know-about-how-a-clinical-trial-works>
48. Center for Biologics Evaluation, Research. Vaccine Development – 101 [Internet]. *Fda.gov.* 2021 [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/vaccine-development-101>
49. Vaccine development, testing, and regulation [Internet]. *Historyofvaccines.org.* [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>
50. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring [Internet]. Europa.eu. [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring#development--section>
51. Office of the Commissioner. Step 2: Preclinical Research [Internet]. *Fda.gov.* 2019 [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-2-preclinical-research>
52. Vaccine testing and approval process [Internet]. Cdc.gov. 2020 [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/test-approve.html>
53. Office of the Commissioner. Step 3: Clinical research [Internet]. *Fda.gov.* 2019 [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
54. Slaoui M, Hepburn M. Developing Safe and Effective Covid Vaccines — Operation Warp Speed’s Strategy and Approach. *N Engl J Med.* 2020;1701–3. doi: 10.1056/NEJMp2027405
55. Office of the Commissioner. Emergency Use Authorization [Internet]. *Fda.gov.* 2021 [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
56. Accad. Naz. Lincei. COVID-19: Equitable distribution of vaccines. 2020. <https://www.lincci.it/it/article/equitable-distribution-vaccines>.
57. Ministerio de Salud Pública [Internet]. Gob.ec. [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/2-millones-de-vacunas-del-laboratorio-sinovac-llegaran-a-ecuador-entre-marzo-y-abril-de-2021/>

