



Documento

Versión 2.6
7 enero 2021

Vacuna frente al COVID-19

Juan J. Picazo

Catedrático Emérito de Microbiología Médica.
Facultad de Medicina.
Universidad Complutense (Madrid)



Sociedad Española
de Quimioterapia:
infección y vacunas



Juan J. Picazo

Vacuna frente al COVID-19

Versión 2.6
7 enero 2021

Catedrático Emérito de Microbiología Médica. Facultad de Medicina. Universidad Complutense (Madrid)

1. INTRODUCCIÓN

Hay aspectos de la infección por COVID-19, que no conocemos en profundidad. La enorme afectación que produce en las personas mayores se ha venido achacando al fenómeno de la inmunosenescencia, que indica que con la edad, la respuesta inmune es menos eficaz que afecta a la producción de células T por el timo. Se ha señalado también que la infección por Citomegalovirus, más frecuente en el anciano, en el que encontramos una seroprevalencia del 80%, podría conducir a un incremento de la respuesta frente al CMV produciendo una todavía menor respuesta inmune a nuevas infecciones virales, proporcionando una mayor susceptibilidad a lo que se ha denominado "tormenta de citoquinas" (Kadambari 2020).

La esperanza puesta en las vacunas ha conducido al desarrollo mundial de más de 200 vacunas en diferentes estados de investigación y al avance en novedosas formas de nuevas vacunas muy prometedoras que implican nuevas selecciones de antígenos y nuevas plataformas que no se habían ensayado antes en humanos. La enorme morbilidad y mortalidad por esta pandemia en todo el mundo ha forzado la investigación en vacunas de una manera nunca antes experimentada, acortando los procesos de investigación y obligando a las entidades aprobadoras nacionales y supranacionales a realizar un seguimiento de los ensayos en directo para acelerar su disponibilidad. En cualquier caso, los científicos, los reguladores y los sanitarios deben permanecer firmes en su compromiso para mantener los estándares científicos, éticos y regulatorios necesarios para garantizar la seguridad y eficacia de las vacunas (Graepel et al., 2020).

No hace falta subrayar que este campo está en constante movimiento y actualización. Por ello, publicarlo en una revista de la forma habitual hace que los datos incluidos puedan quedar obsoletos cuando el artículo sale publicado. Aprovechando las propiedades y el alcance de las plataformas informáticas en internet, hemos decidido publicarlo en formato "on line" y en la parte superior del documento aparecerá la versión ac-

tualizada correspondiente que anula a la anterior. Confiamos que con esta fórmula este documento se encuentre periódicamente actualizado y cumpla su objetivo de informar fielmente a las profesiones sanitarias. La inclusión de datos y evidencias se realizará exclusivamente de publicaciones científicas o de presentaciones en órganos reguladores con el debido rigor, con una revisión por pares adecuada ("peer review") evitando siempre que podamos la inclusión de "noticias" que pudieran conducirnos a error. Como señalamos al final de este trabajo, el papel que los sanitarios han tenido y tienen (Bloom et al 2020) en el manejo de esta pandemia es crucial y la información que proporcionen será decisiva para que la población que desea la vacuna cuanto antes, elimine las dudas, los miedos y los titubeos naturales y podamos conseguir niveles de vacunación óptimos que nos permitan alcanzar lo más rápidamente posible una protección de grupo. Todos queremos volver a vivir la vida de antes de la pandemia. Esta puede ser la forma.

2. EL VIRUS

Se trata de un virus con membrana que encierra un ARN positivo de una sola hélice, una proteína replicasa no estructural y proteínas estructurales, la proteína pico (S), de envoltura (E), de membrana (M) y nucleocápside (N).

Los anticuerpos neutralizantes y la respuesta inmune celular tiene como objetivo principal la proteína pico (S), porque se ha demostrado que esta proteína es responsable del reconocimiento del receptor celular, y de la unión y de la entrada del virus a la célula receptora. La proteína pico (S) se compone de dos subunidades S1, que reconoce y se une a los receptores celulares (fundamentalmente al enzima convertidor de angiotensina, aunque en menor medida por la vía del CD4147 descrita por Wang en 2020) y la subunidad S2 que permite la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular del huésped. Se sabe que específicamente una parte de la proteína S1, concretamente el Dominio de Unión al Receptor (RBD) es el responsable de la unión a los receptores de la célula infectada

y por lo tanto se trata de uno de los más importantes objetivos del desarrollo de vacunas (He et al., 2005). En efecto, la unión del RBD de la S1 al receptor ACE2 pone en marcha un cambio de la conformación de la proteína S2 que da lugar a la inserción de un péptido en la membrana de la célula huésped (Sainz et al., 2005). Por otra parte, se ha demostrado que la inmunización de ratones con RBD da lugar a respuesta de anticuerpos y de células inmunes frente al virus (Zakhartchouk et al., 2007).

Se ha publicado una excelente revisión sobre este tema por Lanying Du y colaboradores (2009)

3. LAS VACUNAS

Sabemos que hay en investigación un gran número de vacunas en todo el mundo, hasta el punto de que realizar un seguimiento exacto de todas ellas sea complicado. La OMS dispone de una página web en la que se resumen las vacunas conocidas y su estado de investigación (OMS. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines). Aquí revisaremos aquellas vacunas que previsiblemente y de forma más inmediata estén disponibles en nuestro país.

La aprobación de una vacuna en España depende de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), que dispone de unos mecanismos de aprobación específicos para la vacuna frente al COVID-19 (EMA-2020).

3.1. ASPECTOS GENERALES

La eficacia de una vacuna y la cobertura vacunal son dos conceptos fundamentales en general y en cualquiera que se trate. Una vacuna no protegerá a la población si no produce una respuesta inmune suficiente frente a los antígenos protectores, es decir, aquellos antígenos que son fundamentales para que el virus penetre en la célula y la infecte. Por otra parte, para que la población quede protegida debe vacunarse en un número suficiente para que se produzca la protección de grupo, que dependerá de la población vacunada y de la población que haya padecido la infección (sintomática o asintomática), de la eficacia y duración de su inmunidad, así como de la capacidad del virus para reproducirse (R_0). El trabajo de Bartsch y colaboradores estudia este tema en profundidad (Bartsch et al., 2020). Al final de este documento se revisa brevemente el interesante tema de la protección de grupo.

La respuesta inmune tanto humoral como celular a las vacunas es muy importante. Esta última se ha puesto en evidencia en la respuesta ante los virus como patógenos intracelulares (Plotkin 2010). La reducción de esta respuesta es indicativa de gravedad de la enfermedad, y su impacto resulta de especial interés en el mantenimiento de una protección a largo plazo (Cox et al., 2020). En 2003, se demostró que en la infección por SARS-Cov, las células T de memoria se mantenían durante al menos 6 años, y no así las células B (Tang et al., 2011). Se ha demostrado que estas células T continúan reaccionando frente al SARS-CoV-2 al menos 17 años más tarde (Le Bert et al., 2020). La respuesta inmune frente a las vacunas y la edad

ha sido también motivo de múltiples trabajos indicando que la respuesta disminuye con la edad, debido al fenómeno de inmunosenescencia (Soiza 2020). Hay que resaltar sin embargo, que este fenómeno no es bien conocido (Gustafson 2020) y encontramos a veces una inmunidad frente a la infección muy positiva en personas mayores de 70 años.

En cuanto a la vacunación de las embarazadas, hay que indicar que a pesar de que existe alguna información, las vacunas frente al COVID-19 no han sido analizadas en embarazadas, por lo que no se recomienda la vacunación rutinaria en estos casos. Si la mujer está en alto riesgo de infección, puede comentarlo con su médico y decidir en consecuencia (GOV-UK. Guidance).

La seguridad de las vacunas es un aspecto fundamental, que no sólo puede afectar a esta vacuna sino a todas ellas. Existen como sabemos grupos de personas que a pesar de la evidencia disponible no son proclives a la vacunación. Cualquier problema que surja con esta vacuna produciría una mayor inquietud y hay que recordar que no existe un sustituto mejor para certificar la seguridad de una vacuna que los ensayos clínicos bien planteados, doble ciego, prospectivos y aleatorizados (Kostoff 2020). Dada la gravedad de la pandemia, la autorización apresurada de alguna vacuna es contemplada con preocupación por las autoridades sanitarias de todo el mundo (Krause et al., 2020; Anywaine et al, 2020; Puthumana 2020, Spinola 2020).

El trabajo de Edwards y Orenstein (Edwards 2020) resume de forma clara y breve los procesos a seguir en las distintas fases del ensayo clínico, así como aquellas preguntas que se deben contestar para el empleo apropiado de estas vacunas y que deben de contestarse a través de un sistema de vigilancia estricto:

- Duración de la protección y necesidad de dosis de recuerdo (boosters)
- Efectividad en grupos de población no estudiados durante los ensayos clínicos
- Los eventuales efectos adversos ¿están relacionados de forma causal con la vacuna?
- Cuál es el impacto de la vacunación en la comunidad (protección de grupo) Jeyanathan y cols (Jeyanathan 2020) indican muy certeramente aquellas estrategias a considerar para la vacunación del COVID-19:

1. La selección del o los antígenos

En este punto hay un acuerdo general en las vacunas en marcha: La proteína S del virus proporciona anticuerpos protectores que neutralizan al virus y evitan la infección, dando lugar a una respuesta celular que parece muy necesaria (Du 2009, Li 2009, Yang 2020). La inclusión además de algunas enzimas virales muy conservados en las diferentes cepas puede también proporcionar una mayor protección frente a este y otros posibles virus (Ahmed 2020). Por otra parte, en un importante estudio realizado en 76 países de seis continentes analizando un total de 30.983 genomas del virus se ha observado una bajísima capaci-

dad de mutación del RBD que indica que le diferencia del virus de la gripe o del VIH. El SARS-CoV-2 con esta muy baja capacidad de mutación favorece la elaboración de una vacuna efectiva (Alouane 2020) Esta baja capacidad de mutación (inusual en los virus ARN), parece debida a la presencia de una proteína no estructural, nsp14 que elimina los nucleótidos incorporados erróneamente, evitando que los errores sean permanentes, y contribuyendo a que la capacidad de error de estos virus sea inferior a la de otros virus ARN (Rausch 2020, Denise 2011, Eckerle 2010). No hace falta subrayar aquí la enorme trascendencia que para el empleo de vacunas frente a estos virus tienen estos datos. Sin embargo, cabe subrayar que las mutaciones son siempre posibles dando lugar a eventuales variantes de escape (especialmente en virus ARN) (Shah et al., 2020), por lo que la vigilancia epidemiológica en los posibles cambios en la estructura de estos virus tras la incorporación de las vacunas será esencial. Es posible la aparición de variantes del virus, y recientemente se ha detectado una nueva en el Reino Unido (VUI-202012/01), que no parece afectar a la eficacia de la vacuna, dada la integridad del RBD (Gu 2020).

Es importante resaltar que los virus están en constante mutación y que lo hacen de forma aleatoria. A pesar de que algunos tienen mecanismos para evitar estos errores (mutaciones), los errores se producen. Algunos de ellos son incompatibles con la vida del virus y esta variante desaparece. La gran mayoría son errores menores que no conducen a una gran alteración del virus (variantes) y otras veces sufren cambios importantes (nueva cepa). En el caso de la variante VUI-202012/01, se trata de un cambio menor, inferior al 1% de la proteína S, y que por lo tanto no parece que afecte a la inmunogenicidad de la vacuna. En cualquier caso, la comprobación de que se trate de una variante de escape de la vacuna exige datos "in vitro" de la incapacidad del suero de un convaleciente o de un post-inmunizado para neutralizar esta variante. Plante y cols. 2020, han empleado un panel de muestras de sueros para verificar si la variante G614 es tan sensible como la cepa original a la neutralización, encontrando que es igualmente sensible, por lo que de momento se aleja el temor de una variante de escape a la vacuna (Plante 2020, Baric 2020). Habrá que analizar la evolución futura ante la presión selectiva.

2. Las plataformas de vacunación deben considerar que la respuesta inmune adecuada debe incluir anticuerpos neutralizantes así como una respuesta celular.

La clasificación realizada es:

- Virus vivo atenuado. No parece recomendable su uso
- Virus inactivado. Proporcionaría una respuesta inmune frente a todo el virus
- Vacunas recombinantes incluidas en virus vectores

Estas vacunas administran los genes de la proteína viral (proteína pico o proteína S). Se elige como vector a una cepa de Adenovirus no patógena para el hombre, y recientemente se utiliza una cepa específica para el chimpancé, con la que la humanidad no ha tenido contacto. Por ello, no habrá inmunidad frente a este Adenovirus (que destruiría la vacuna) y podría eventualmente repetirse la dosis.

d. Vacunas basadas en ácidos nucleicos (ADN o ARN)

Estas novedosas plataformas consisten en moléculas de ARN no replicativo, recubierta de una capa de nanopartículas lipídicas que protege al ARN (este ácido nucleico es muy susceptible a la degradación) que codifica la proteína del virus (en este caso, la proteína pico o proteína S). Dado que el ARN en sí mismo no es inmunogénico, la repetición de dosis es perfectamente posible. Las vacunas COVID-19 ARNm dan instrucciones para que nuestras células hagan una pieza inofensiva de lo que se llama la "proteína de pico", que se encuentra en la superficie del virus que causa COVID-19. Las vacunas COVID-19 ARNm se administran en la parte superior del músculo del brazo. Una vez que las instrucciones (ARNm) están dentro de las células musculares, las células las utilizan para hacer la pieza de proteína. Después de que se hace la pieza de proteína, la célula descompone las instrucciones y se deshace de ellas. A continuación, la célula muestra la pieza de proteína en su superficie. Nuestros sistemas inmunitarios reconocen que la proteína no nos pertenece y comienzan a construir una respuesta inmune y a producir anticuerpos, como lo que sucede en la infección natural contra COVID-19. Al final del proceso, nuestro organismo ha aprendido cómo protegerse frente a una futura infección (CDC vacunas frente a covid-19).

3. Las vías y el régimen de vacunación

La vía aceptada prácticamente por todas las vacunas es la inyección intramuscular. Algunas vacunas necesitan una segunda dosis para proporcionar una respuesta booster adecuada. No obstante, se ha planteado también la vacunación intranasal como vía eficiente para controlar la presencia del virus en las vías altas respiratorias y por lo tanto su capacidad de infección a otras personas (Hassan et al., 2020).

Ha producido controversia en el Reino Unido la orden del 30 de diciembre de 2020 de retrasar la segunda dosis de la vacuna (Oxford/Astra Zeneca o Pfizer/BioNTech) con objeto de conseguir en UK el mayor número de vacunados con una sola dosis. El argumento empleado es que "priorizar las primeras dosis de vacuna para tantas personas como sea posible persigue proteger al mayor número de personas en riesgo en general en el menor tiempo posible y tendrá mayor impacto en la reducción de la mortalidad, enfermedades graves y hospitalizaciones y en la protección del Servicio Nacional de Salud y servicios de salud equivalentes". La Asociación Británica de Médicos indica que la decisión es irracional y completamente injusta y causará enormes problemas logísticos en todos los Centros de Vacunación (Mahase E-1). En España, en estos momentos, se ha rechazado esta posibilidad.

La posibilidad de añadir un adyuvante para mejorar la respuesta inmune.

En cuanto al acceso prioritario a las vacunas, la Unión Europea ha señalado los siguientes grupos:

- Trabajadores sanitarios
- Personas de más de 60 años

- Personas en riesgo por su estado de salud
- Trabajadores esenciales, fuera del sector sanitario
- Personas que no pueden mantener las distancias sociales
- Grupos socioeconómicos vulnerables y otros grupos en mayor riesgo

3.2. VACUNAS

Con objeto de hacer más breve esta revisión, expondremos los datos de las vacunas que en estos momentos previsiblemente se encontrarán en nuestro país en breve. Dado que se trata de un documento "vivo", iremos añadiendo las nuevas vacunas que se incorporen.

Parece oportuno recordar aquí, que todo fármaco (me atrevería a decir que todo en la vida) no está exento de algún riesgo. En el caso de las vacunas, este riesgo se minimiza todo lo posible a través de ensayos en fase 1, en fase 2 en fase 3, e incluso en fases tras comercialización. Este exquisito control se debe a que estos productos de administran a personas habitualmente sanas, que no aceptarían (como es lógico) que un fármaco les produjera un efecto no deseado, y por otra parte en la mayoría de los casos los receptores son niños, en los que estos efectos serían especialmente inaceptables. En el caso de esta enfermedad, se ha producido en la población un gran desasosiego, como es lógico, con la esperanza puesta en la vacunación. Por ello, el proceso de aprobación se ha realizado de forma novedosa y acelerada, implicando a las Agencias Reguladoras (que son en último término las que aprueban las vacunas) en todo el proceso de investigación. Estas Agencias han tenido acceso a todas las etapas de los ensayos y esto explica que puedan evaluar de modo acelerado las vacunas. La Vigilancia Epidemiológica tras la incorporación de las vacunas será igualmente fundamental.

Hay datos muy interesantes que comparan la inmunogenicidad y la eficacia de varias de las vacunas existentes en primates no humanos. Para aquellos interesados, hay una buena revisión publicada (Mukhopadhyay 2020).

Como es habitual, las vacunas (como cualquier otro fármaco) deben administrarse con precaución a personas que hayan mostrado reacción a algún otro fármaco. Por ello, tras la administración de cualquiera de estas vacunas es recomendable mantener al vacunado en observación por una posible reacción durante unos 15 minutos. La EMA ha puesto en marcha un programa de control post-autorización, para evaluar la seguridad de las vacunas frente al COVID-19, preparando una infraestructura para el control de las coberturas, la seguridad y su efectividad.

3.2.1 BNT162B2 – BioNTech / PFIZER (COMIRNATY)

Se trata de una vacuna desarrollada conjuntamente por BioNTech en Mainz (Alemania) y por Pfizer en USA que consiste en una molécula de ARN mensajero que codifica la proteína S (Spike) del virus, estabilizada, envuelta en una nanopartícula

lipídica. Tiene la particularidad de la necesidad de conservarse a temperaturas de -60°C a -80°C , aunque soporta 5 días a temperaturas de 2°C a 8°C .

Fase 1: Se trata de evaluar la dosis óptima en individuos de 18 a 55 años y de 65 a 85 años, que reciben de forma aleatorizada la vacuna BNT162b2 en dosis de 10, 20 ó 30 μg de la vacuna o placebo con otra dosis a los 21 días (Walsh et al., 2020). Los resultados permiten la elección de esta vacuna para continuar a la fase 2.

Fase 1/2: Con la participación de 45 individuos aleatorizados con placebo para recibir dos dosis (separadas 21 días) de 10 μg , 20 μg ó 30 μg de la vacuna BNT162b1 que codifica al Dominio que se Une al Receptor (RBD) de la proteína pico del virus (Mulligan et al., 2020). Los efectos adversos fueron más frecuentemente locales con dolor en el sitio de la inoculación, especialmente tras la dosis de refuerzo. Los efectos adversos sistémicos ligeros a moderados se produjeron dentro de los 7 días tras cada dosis, consistentes en cansancio y cefaleas. Escalofríos, dolor muscular y articular aparecieron en individuos que recibieron la vacuna, más frecuentemente tras la segunda dosis y en vacunados con la dosis más elevada (100 μg), al igual que la fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), más frecuente en dosis mayores (30 μg), que desapareció generalmente a las 24 horas. No se detectaron efectos adversos de grado 4 y la mayoría de las reacciones locales sucedieron entre el día 2 y el día 7 tras la vacunación.

El título de anticuerpos neutralizantes dirigidos frente al Dominio que Une al Receptor (RBD) que hemos comentado con anterioridad, se analizaron tras la primera y la segunda dosis de 10 μg y 30 μg con resultados que comparativamente con los obtenidos de pacientes con COVID-19 fueron desde 8 veces hasta más de 45 veces superiores tras la segunda dosis, demostrando la gran inmunogenicidad de la vacuna. Un estudio ulterior para conocer la respuesta de inmunidad celular demostró que dos dosis de esta vacuna confirmaban importantes concentraciones de anticuerpos (IgG) frente al RBD así como una sólida respuesta de células T y de citoquinas que los autores sugieren podría proteger frente a la infección por múltiples mecanismos (Sahin et al., 2020). El 95,2% de los participantes incluyendo los que recibieron 10 μg de BNT162b1, desarrollaron respuesta específica celular CD4+T frente a RBD, demostrando además la importancia de la segunda dosis de refuerzo. En base a los resultados del estudio pivotal de Walsh, Frenck, Falsey y Kichin, se selecciona a BNT162b2 como candidato para evaluar la seguridad y la eficacia en la Fase 2/3.

Con fecha 10 de diciembre de 2020 se ha publicado en el N Engl J Med el trabajo de Polack y cols., y la Food and Drug Administration (FDA) de USA ha realizado y emitido públicamente via Youtube (y otros canales) el 162 Meeting of The Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee en la que se han revisado para su aprobación los últimos datos de la vacuna de Pfizer y muy concretamente los resultados de la Fase 3 (Polack, FP, Jansen K y Gruber W). Se trata de datos por lo tanto muy actuales y que han sufrido el *peer review* de la Agencia Reguladora y de varios expertos convocados a la reunión y que por ello sugerimos a los interesados su revisión.

Señalaremos a continuación algunos de los datos que consideramos más relevantes.

Este ensayo en **Fase 3** se ha realizado en individuos de 16 años o mayores, con una concentración de la vacuna **BNT162b2 de 30 µg**, en dos dosis administradas con al menos 21 días entre ellas. La presentación es en un vial para 5 dosis. La vacuna debe almacenarse ente -60°C y -80°C , aunque puede mantenerse durante 5 días a 2°C - 8°C . Esta fase 2/3 se ha realizado en un total de más de 43.448 individuos de 16 años o más de edad.

En la reciente publicación (Polack FP) y en la misma reunión, la FDA (Wollersheim S, FDA/CBER), ha revisado los datos aportados, con las siguientes conclusiones:

En lo referente a seguridad, se observó una más frecuente reactogenicidad tras la dosis 2, ligera o moderada, y remarcablemente menos frecuente y menos grave en los individuos adultos vacunados de más de 55 años de edad. Las reacciones locales fueron frecuentes en ambos grupos de edad (dolor ligero en el lugar de la inoculación). En cuanto a las reacciones sistémicas se observaron episodios de fiebre en el 15,8% de los individuos entre 18-55 años de edad, siendo muy infrecuentes en los mayores de esta edad (1,4%), especialmente cansancio y cefaleas. Tras la segunda dosis, la frecuencia en mayores de 55 años tras la vacuna apareció en el 10,9% de los vacunados. Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) apareció tras esta segunda dosis en el 16% de los jóvenes vacunados y en el 11% de los mayores. Todos estos efectos aparecieron en los primeros 2 días tras la vacunación y desaparecieron poco tiempo después. Un caso posiblemente relacionado con la vacuna consistió en dolor en el hombro. El control de la seguridad de la vacuna continuará durante los dos años posteriores a la administración de la segunda dosis.

En cuanto a la eficacia, la FDA ha resaltado que la totalidad de los datos sometidos a través del procedimiento de urgencia (EUA) ha obtenido los resultados esperados. En el análisis final de eficacia tras 7 días después de la dosis 2 ha sido del 95% (95% CI 90,3; 97,6) en participantes sin evidencia previa de la infección por COVID-19. Esta eficacia es consistente entre todos los subgrupos analizados, igual o superior al 93%. Concretamente en el subgrupo de hipertensos la eficacia fue del 94,6%. Aunque el número de casos tras la primera dosis es limitado, la eficacia de COVID-19 grave tras la primera dosis fue del 88,9%. La eficacia en subgrupos por comorbilidad (procesos malignos, cardiovasculares, Enfermedad Crónica Pulmonar, diabetes, obesidad, e hipertensión) es igualmente muy importante (95,3%)

Obviamente, necesitaremos contar con más datos tras lo proyectos de Farmacovigilancia que los países, y que la propia Compañía están realizando, muy especialmente en cuanto a los efectos adversos y a la duración de la protección. La seguridad y eficacia en niños y en embarazadas no se conoce en estos momentos. Procede indicar aquí el trabajo de Edlow y colaboradores (Edlow 2020), que estudian 64 embarazadas con PCR positiva frente a SARS-CoV-2, algunas de ellas con enfermedad grave (el 16%), y un 3% con enfermedad crítica en las que no se detectó la presencia del virus en la sangre del cordón ni en la placenta, concluyendo que no hay evidencia de transmisión vertical de la enfermedad. En cualquier caso, la eficacia y la seguridad de las vacunas en embarazadas es una prioridad.

Tras dos reacciones en individuos que padecían alergias graves, las autoridades sanitarias británicas han desaconsejado la inmunización mediante la vacuna de Pfizer a pacientes con historia de reacciones graves a fármacos y/o alimentos. La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) ha emitido un comunicado (SEAIC 2020), en el que se indica que no se puede generalizar la evitación de vacuna a todas aquellas personas que han tenido reacciones graves con medicamentos y/o alimentos, y que cualquier persona alérgica debe informar a su médico de su alergia antes de la administración de cualquier fármaco, para que se pueda valorar la necesidad de remitir a un alergólogo.

La Agencia Europea de Medicinas (EMA) en su reunión del Comité para Productos Médicos de uso Humano (CHMP) el día 21 de diciembre de 2020 para estudiar la aprobación de esta vacuna, ha recomendado conceder una autorización condicional de comercialización de la vacuna Comirnaty, desarrollada por BioNTech y Pfizer, para prevenir la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) en personas a partir de 16 años de edad. El dictamen científico de la EMA allanaba el camino para la primera autorización de comercialización de una vacuna COVID-19 en la UE por parte de la Comisión Europea, con todas las salvaguardias, controles y obligaciones que ello implica. Efectivamente, la Comisión Europea ha aprobado la comercialización de la vacuna, por lo que Europa y por tanto, España dispondrán inmediatamente de ella. Comienza ahora una estrategia compleja para la distribución de esta primera vacuna. Las normas para el uso apropiado han sido publicadas por Pfizer-BioNTech (PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE).

Para su correcta administración conviene revisar las normas (PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE) y recordar los siguientes puntos:

1. Actúe con cuidado, evite el transporte innecesario (el tiempo de transporte de la vacuna descongelada es limitado)
2. Gire el vial cuidadosamente. NO AGITE (Invierta el vial antes y después de la dilución 10 veces)
3. Trabaje sólo con un vial cada vez para evitar errores
4. Mantener la cadena del frío es esencial. Los viales descongelados no pueden volver a congelarse
5. Las condiciones de mantenimiento son:
 - 6 meses a $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$.
 - 5 días a 2 - 8°C .
 - 6 horas a un máximo de 25°C (diluido).
 - 2 horas a un máximo de 25°C (concentrado).
6. Asegúrese de que los viales concentrados están separados de los diluidos

Necesita conservarse a temperaturas de -60°C a -80°C , aunque soporta 5 días a temperaturas de 2°C a 8°C . El vial contiene 5 dosis. Necesita diluir el concentrado antes de su administración. Se administra en dos dosis intramusculares con 21 días o más de separación.

3.2.2 ARNm-1273 – MODERNA

La vacuna ARNm-1273 de Moderna, conceptualmente es muy similar a la anterior, se trata de una molécula de ARN mensajero que codifica al antígeno S-2P que incluye la glicoproteína, su lugar de anclaje a la membrana viral y el sitio de unión S1-S2. EL ARNm está envuelto en una cápsula nanoproteica de 4 lípidos que protege al ARNm de su degradación.

Conviene resaltar que necesita conservarse a temperaturas de -20°C , aunque soporta 30 días a temperatura de 5°C . El vial contiene 10 dosis. Una vez abierto el vial debe usarse dentro de las siguientes 6 horas. No necesita diluirse.

Fase 1

Se vacunaron 45 adultos sanos con 2 dosis (separadas por 28 días) con concentraciones de 25 μg , 100 μg y 250 μg , para determinar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna. Los efectos adversos sistémicos fueron más relevantes, como era de esperar, tras la segunda dosis, y especialmente con las dosis mayores. Hay que subrayar que no aparecieron casos de efectos adversos graves. Tras la segunda dosis se puso en evidencia una respuesta neutralizante en todos los vacunados. Las dosis de 25 μg y de 100 μg . dieron lugar a una respuesta de células CD4-T (Jackson et al., 2020).

En otro estudio (Anderson et al., 2020), se utilizaron dos dosis, de 25 μg y de 100 μg . Se produjeron efectos adversos moderados o leves que incluían cansancio, escalofríos, cefalea, mialgia y dolor en el sitio de la inyección, más frecuentes tras la segunda dosis. La dosis de 100 μg dio lugar a mayores títulos de anticuerpos neutralizantes que apoyaron el empleo ulterior de esta dosis en la fase 3.

La vacuna dio lugar a una importante respuesta de células CD4 en todas las edades estudiadas con la dosis de 100 μg y en las edades de 56 a 70 años con la dosis de 25 μg . La aparición de anticuerpos neutralizantes en adultos mayores es muy positiva por mostrar un correlato de protección (Plotkin 2010). Para su obtención, en este trabajo de Anderson y cols., se ha demostrado la importancia de una segunda dosis de la vacuna en individuos de edades superiores a los 65 años. No es necesario insistir aquí del interés de obtener respuestas protectoras en las personas mayores, más expuestas a infecciones de mayor gravedad, muy especialmente en aquellas con enfermedades crónicas en las que cabe esperar una respuesta inmune peor (Andrew et al., 2017). En efecto, en este trabajo la fragilidad de algunos pacientes con procesos crónicos se evaluó utilizando una FI validada basada en una evaluación geriátrica integral de 39 impedimentos de salud y funcionales.

El estudio realizado en primates no humanos (macacos rhesus) ha proporcionado también información sobre la respuesta inmune a 10 y 100 μg de ARNm-1273 (Corbet et al. 2020), con la producción de anticuerpos y de células inmunes. Un dato muy interesante en cuanto a la posibilidad de contagiar de los vacunados es que tras la administración de la vacuna con dosis de 100 μg , no se detectó la replicación del virus en las fosas nasales en ninguno de los ocho animales vacunados tras dos días de la inoculación de virus vivo en las fosas

nasales. Esta investigación si se confirma puede tener un gran impacto en el descenso de la infección, por lo que la vigilancia epidemiológica de la presencia del virus en fosas nasales de los vacunados sería clave para complementar la protección proporcionada por la protección de grupo.

Ha despertado gran interés la muy reciente publicación de Widge y cols (Widge et al., 2020), en la que se evalúa la duración de la respuesta inmune tras la vacunación con ARNm-1273. Una de las grandes inquietudes en estas vacunas es la duración de la protección tras su administración, y en esta publicación se describe la inmunidad tras 119 días de la primera administración y 90 días tras la segunda en el contexto de la fase 1 (Jackson et al., 2020). En todos los participantes, tras 3 meses de la segunda dosis a la dosis de 100 μg se hallaron elevados niveles de anticuerpos neutralizantes, que se mantuvieron en el día 119, demostrando potencial para proporcionar una inmunidad humoral mantenida, así como una respuesta celular CD4 tipo 1 T_H , 43 días tras la primera dosis. Se indican los resultados de un análisis previo del ensayo en fase 3 que con la dosis de 100 μg muestra un 94,5% de eficacia.

Fase 2 y 3

El 17 de diciembre de 2020, la Food and Drug Administration (FDA) ha mantenido una reunión (163 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Products Advisory Committee), que se hizo pública a través de Internet, en la que se pudieron revisar con los responsables científicos de Moderna, los resultados preliminares del ensayo en fase 3 de su vacuna ARNm-1273, cuya grabación puede reproducirse a través del link que aportamos (Zaks T, Moore MJ, Miller JM, Martin D.).

En lo referente a la seguridad (Zaks 2020) se insiste en los importantes datos de que el ARNm no se auto-replica, no entra en el núcleo ni se integra con el ADN, y que el proceso de fabricación está libre de células, no contiene productos humanos o de animales, no contiene conservantes ni adyuvantes. La vacuna se almacena en un congelador normal (-20°C), se mantiene durante 30 días en la nevera (5°C) y a la temperatura de la habitación alrededor de 12 horas. El vial contiene 10 dosis, que una vez que se emplea la primera debe consumirse en 6 horas y que no necesita dilución. Los estudios en pediatría y en embarazadas están pendientes de su aprobación. El mecanismo de acción de esta vacuna es muy similar a la expuesta para la vacuna BNT162B2 (Moore 2020).

El estudio de seguridad (Estudio 301), recientemente publicado (Baden 2020) es la Fase 3, aleatorizada, ciega para el observador, controlada con placebo y se basa en la aleatorización de 30.420 participantes, la mitad, 15.210 reciben **dos dosis intramusculares de 100 μg de la vacuna**, y la otra mitad reciben 2 inyecciones intramusculares de solución salina (Martin 2020). A las 9 semanas de la exposición a la segunda dosis, se realiza una evaluación preliminar, encontrando efectos adversos locales tras la primera dosis con dolor ligero a moderado en el sitio de la inyección en el 87% de los vacunados entre 18 a <65 años y en el 74% de los >65 años, y con la segunda inoculación de 93% y de 80% respectivamente, a diferencia de los valores con el placebo de 19% y de 13% respectivamente.

Estos efectos adversos fueron transitorios, comenzando alrededor de las 15 horas de la vacunación y desapareciendo en la mayoría de los vacunados a los 2 días, sin secuelas.

En cuanto a los resultados de eficacia (Miller 2020), los estudios en animales de experimentación ya demostraban que se trataba de una vacuna muy inmunogénica, dando lugar a protección en ratones, hámsteres y primates no humanos, sin desarrollar una enfermedad respiratoria incrementada y con respuesta celular frente al virus. El estudio 301, enfocado a su eficacia, inmunogenicidad y seguridad, ha demostrado anticuerpos neutralizantes a partir del día 29, que se incrementan a partir del día 43. Hay que resaltar que el 23% de los participantes sufrían 1 o más factores de riesgo (diabetes, obesidad, enfermedad crónica respiratoria o enfermedad crónica respiratoria). El 25% de los participantes tanto en el grupo de la vacuna (3.790) como en el de placebo (3.831) eran trabajadores sanitarios. La vacuna mostró una eficacia del 94,1% (<0.0001), encontrando los valores más altos de eficacia en vacunados de 70 años o más, con o sin comorbilidades (100%), con 0 casos en los 630 vacunados y 7 casos en los 688 que recibieron placebo, y los más bajos en los vacunados entre 65 y 70 años con o sin comorbilidades (82,4%). Es importante resaltar que la aparición de casos graves de COVID-19, en estos resultados de la Fase 3 demuestran 0 casos en los 14.134 vacunados y 30 casos en los 14.073 que recibieron placebo (eficacia del 100%). El impacto de este resultado en la prevención de casos graves puede ser muy significativo, dado que estos casos suponen una mayor carga del uso de los servicios sanitarios, de complicaciones y de fallecimientos. Es interesante resaltar que a los 14 días o más de la primera dosis, se diagnosticaron 11 casos sintomáticos de COVID-19 en los receptores de la vacuna, y 225 en los que recibieron placebo, demostrando cierta efectividad de la vacuna tras una sola dosis, que se incrementa con la segunda. La FDA americana acaba de aprobar con fecha 18 de diciembre 2020 la vacuna en USA (FDA Moderna 2020), por lo que en USA están disponibles 2 vacunas frente al COVID-19.

La Comisión Europea con fecha 6 de enero de 2021 y siguiendo la evaluación de la EMA ha aprobado la autorización de comercialización condicional de la vacuna ARNm-1273 de MODERNA como la segunda vacuna disponible en Europa frente al COVID-19. La EMA ha publicado un documento (EMA-Moderna), que incluye información importante para pacientes y para profesionales.

Necesita conservarse a temperaturas de -20° C, aunque soporta 30 días a temperatura de 5°C. El vial contiene 10 dosis. Una vez abierto el vial debe usarse dentro de las siguientes 6 horas, y se mantiene a la temperatura de la habitación alrededor de 12 horas. Se administra en dos dosis intramusculares el día 1 y a los 28 días de la primera.

3.2.3. ChAdOx1 – Universidad de Oxford/Astra Zeneca (ASTRA_ZENECA COVID 19 VACCINE)

El diseño de esta vacuna es diferente a las dos anteriores.

Se trata de una vacuna recombinante que utiliza un virus como vector, que expresa los antígenos del virus. Esta plataforma da lugar a una importante respuesta de células T sin necesidad de adyuvante. Hay dos vectores que se han empleado fundamentalmente, el Ad5 y el ChAd. En este caso, se emplea el ChAd, Adenovirus del Chimpancé, que presenta la gran ventaja de que la inmunidad en el humano es mínima o nula, por lo que se puede evitar que la inmunidad preexistente frente al vector pudiera inutilizar la vacuna, que incluye el codón optimizado para la proteína S del Covid-19. Existe una amplia experiencia de la utilización de este vector para la administración de vacunas.

Con respecto al Coronavirus, esta vacuna tiene un antecedente muy interesante en la producida frente a un Coronavirus anterior, el MERS-CoV (Folegatti et al., 2020). En la fase 1 publicada, se administraron 3 diferentes dosis de partículas virales de adenovirus de simio como vector de la glicoproteína pico de la superficie de MERS. A pesar del número pequeño de sujetos inmunizados (propio de una fase 1), se demostró un mayor número de acontecimientos adversos en los individuos que recibieron dosis más elevadas. El seguimiento de los inmunizados se realizó por 12 meses, con resultados de 92% de respuesta de anticuerpos que persistió tras un año después de la vacunación, con una elevada frecuencia de células T secretoras de interferón γ . El incremento de las células T se comprobó durante un año en títulos superiores a 4 veces el anterior a la vacuna, frente a S2 y a RBD. Con el COVID-19, hay una experiencia de inmunogenicidad en animales en la que se demostró inmunogenicidad de anticuerpos específicos y de células T con una y dos dosis (Graham et al., 2020).

Con esta vacuna, en humanos, la Fase 1/2 incluyó a 1.077 participantes, en muchos de los cuales se empleó de forma profiláctica paracetamol para evitar posibles efectos adversos leves o moderados. El análisis ajustado de su empleo demostró reducciones significativas en el dolor local, sensación febril, escalofríos, dolor muscular y malestar general. Se produjeron respuestas humorales de IgG frente a la proteína pico, que incrementaron con la dosis de recuerdo, los anticuerpos neutralizantes fueron positivos en el 91% de los individuos tras la primera dosis y en el 100% de ellos tras la segunda dosis, y las respuestas celulares de células T específicas frente a la proteína pico en el día 14 tras la primovacuna (Folegatti y Ewer et al., 2020).

En un estudio ulterior, en Fase 2/3, se incluyeron también adultos mayores de 70 años, población que se encuentra en mayor riesgo de padecer una enfermedad grave por inmunosenescencia y por el incremento de posibilidades de padecer enfermedades crónicas, por lo que debe ser grupo prioritario de vacunación. Es de resaltar que los efectos adversos en esta población mayor fueron menos frecuentes que en los adultos jóvenes (Ramasamy MN). A los 14 días tras la segunda dosis, el 99% de los participantes mostró respuesta de anticuerpos neutralizantes. Las células T obtuvieron su pico a los 14 días de la primera dosis. Esperamos que la publicación de la fase 3, nos proporcione más datos de la respuesta inmunitaria, especialmente de células T.

Voysey y colaboradores han publicado en la revista *Lancet* un trabajo sobre la seguridad y eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 en el que se reúnen las experiencias de 4 estudios aleatorizados y controlados en diferentes países: Brasil (COV003 en fase 3) Sudáfrica (COV005 en fase 1/2) y Reino Unido (COV001 en fase 1/2 y COV002 en fase 2/3). Hay que resaltar que menos del 4% de los participantes eran mayores de 70 años de edad, a pesar de la importancia que la edad tiene en esta infección, y que sólo una minoría presentaba comorbilidades. La ventaja de este análisis es que consigue reunir a un total de 11.636 participantes, la mayoría entre 18 a 55 años de edad (87,8%), la desventaja es que, al tratarse de varios estudios no completamente homogéneos, los resultados son más difíciles de evaluar (Knoll MD 2020); por ejemplo en un estudio se administró, por error, una primera dosis con la mitad de la segunda dosis. Según estos datos combinados, la eficacia vacunal tras más de dos semanas desde la segunda dosis fue del 70,4%, con 5.829 participantes vacunados y 5.829 en el grupo control. Otro dato interesante es que esta vacuna pudiera ser eficaz en un 59% frente a las infecciones asintomáticas (Mahase-2 2020).

Un dato sorprendente de este estudio es que la eficacia fue sustancialmente menor en el grupo que recibió dos dosis elevadas de antígeno (62,1%), que en la que se administró una dosis de la mitad en la primera inoculación (90%).

Necesitaremos más datos de esta vacuna, que expliquen estos resultados y que incluyan una población más importante de mayores de 70 años.

La Medicines and Healthcare Product Regulatory Agency de UK, acaba de comunicar la autorización temporal de esta vacuna el 30 de diciembre, concluyendo que la vacuna es segura y efectiva (Mahase-3 2020). Esta vacuna está pendiente de aprobación por la EMA, que espera mayor información de los ensayos clínicos en marcha para este mes de enero de 2021, y de los datos del amplio ensayo clínico que se está realizando en USA, que se esperan para el primer trimestre de este año 2021. En UK se ha otorgado una autorización temporal de esta vacuna en el contexto de la emergencia en la que nos encontramos, que es diferente de la autorización de comercialización condicional que la Agencia Europea está evaluando, con todas las salvaguardas, controles y obligaciones que ello impone y que garantizan que la vacuna dispone de los rigurosos estándares de seguridad, eficacia y calidad. (<https://www.ema.europa.eu/en/news/update-rolling-review-astrazenecas-covid-19-vaccine>, accedido el 4 de enero de 2021).

4. PROTECCIÓN DE GRUPO

La Protección de Grupo, también se ha denominado inmunidad de Grupo, aunque algunos consideramos que este nombre heredado de hace tiempo (Topley 1913) no es correcto, ya que no se basa en la respuesta inmune del individuo sino en la protección que este tiene al verse rodeado de personas que no tienen la infección por estar inmunizadas (bien por haber pasado la infección y disponer de una respuesta inmune frente

al virus o por haber sido inmunizadas por la vacunación). Ya hemos señalado al revisar los aspectos generales de la vacunación, que esta protección se relaciona con el número de reproducción del virus (capacidad infectiva), la eficacia vacunal, y la cobertura vacunal. Hemos señalado antes que la eficacia de las vacunas de las que ya disponemos es superior al 70% e incluso al 80% exigible, por lo que queda pendiente la cobertura vacunal.

En efecto, para que esta protección se produzca es por lo tanto necesario que una gran parte de la población esté vacunada (padecer la infección no es una alternativa, dados los efectos e incluso la mortalidad de ello) (Aschwanden 2020, Anderson RM 2020).

No es el objetivo de esta publicación entrar en detalle en este tema, pero conviene indicar que efectivamente se trata de la protección indirecta que proporciona un número suficiente de individuos inmunes a la infección, y me gustaría subrayar aquí la palabra suficiente, y que se aplica a aquellas infecciones con reservorio únicamente humano, ya que si hubiese otros reservorios, la inmunización de la población tendría escasa protección de grupo (los humanos podrían infectarse a través de otros reservorios).

Por ello, la fabricación de vacunas en cantidades suficientes y la concienciación de la población de la importancia de vacunarse, no sólo como protección individual sino para proteger a otros que no pudieran vacunarse es fundamental. Aquí, la labor de todos es importantísima, tratando de huir de los bulos y de las creencias. Estamos en el siglo XXI y debemos basarnos en los datos científicos, y en este caso en los resultados de los ensayos clínicos bien planteados y honestamente realizados, hechos públicos para que puedan ser revisados a fondo por expertos en este tema. Los sanitarios y los medios de información tenemos, como siempre, una gran responsabilidad.

CONCLUSIONES

La humanidad se enfrenta a uno de los retos infecciosos más importantes de su historia, con más de 75 millones de infectados y casi 2 millones de fallecidos al día de hoy (casi 4.000 Boeing 747 o 12.000 Airbus 319 estrellados con todos los pasajeros fallecidos). ¿Quién compraría un billete de avión si esto fuera así? Y sin embargo hay personas (una minoría) que compra un billete para el COVID-19 trasgrediendo las normas elementales de protección. La llegada de vacunas efectivas en un tiempo récord podría ser la forma de enfrentarse a este reto. Conviene recordar aquí que conseguir estas vacunas en tan poco tiempo no es producto de la suerte sino de años de investigación básica en múltiples áreas (biología, bioquímica, inmunología, virología, investigación del cáncer, etc.), que nos han conducido a este momento.

El seguimiento de los resultados de las vacunaciones es fundamental para entender la eficacia, la posible disminución de la respuesta inmune con el tiempo y los posibles efectos adversos. A fecha de hoy, más de 2 millones de personas han sido vacunadas en USA y en el Reino Unido con las vacunas de

Pfizer y de Moderna, y por lo tanto tenemos experiencias de la seguridad y del mantenimiento de la respuesta inmune de ambas vacunas en el mundo real. La vigilancia de los efectos de estas vacunas es posible y muy necesaria. La publicación de estos datos, debidamente contrastados, es una prioridad.

Quedan todavía algunas incógnitas que se irán desvelando. Las posibles mutaciones del virus que afecten a la inmunidad proporcionada por estas vacunas son posibles, pero no parecen probables, debido a la elección de los antígenos incluidos, la proteína S y muy especialmente del RBD que parecen afectarse mínimamente por estas mutaciones. La duración de la protección habrá que evaluarla con el tiempo (aunque hay datos recientes que indican que puede ser duradera, Dan et al, 2020), así como la eventual contagiosidad de los vacunados. En cualquier caso, la inmunovigilancia que deben realizar los países y la industria de las vacunas, tras la inmunización en masa de la población, deben aportar respuestas. Los modelos para evaluar la protección de grupo se basan fundamentalmente en tres factores: la capacidad de reproducción del virus, la eficacia de la vacuna y las coberturas vacunales. En este último factor, la comunidad sanitaria puede aportar información a la población, que permita unos niveles de coberturas suficientes, recordando que la vuelta de la población a los comportamientos previos a la pandemia puede cambiar la protección que los modelos evaluados ofrecen. En otras palabras, las vacunas resolverán muchos problemas pero las medidas generales de protección (distanciamiento social, protección individual, etc.) deberán mantenerse durante un tiempo hasta que se alcancen las coberturas necesarias.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*. 2020 Feb 25;12(3):254.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150947/pdf/viruses-12-00254.pdf>
- Alouane T, Laamarti M, Essabbar A, et al.,. Genomic Diversity and Hotspot Mutations in 30,983 SARS-CoV-2 Genomes: Moving Toward a Universal Vaccine for the "Confined Virus"? *Pathogens*. 2020 Oct 10;9(10):829.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7600297/pdf/pathogens-09-00829.pdf>
- Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 ARNm-1273 Vaccine in Older Adults [published online ahead of print, 2020 Sep 29]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2028436. doi:10.1056/NEJMoa2028436.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556339/pdf/NEJMoa2028436.pdf>
- Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet* 2020; 396: 1614-1616
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2932318-7>
- Andrew MK, Shinde V, Ye L, et al. The Importance of Frailty in the Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza-Related Hospitalization in Elderly People. *J Infect Dis*. 2017;216(4):405-414.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853583/pdf/jix282.pdf>
- Anywaine Z, Whitworth H, Kaleebu P. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccination Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Uganda and Tanzania. *J Infect Dis* 2019 Jun 5;220(1):46-56.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6548900/pdf/jiz070.pdf>
- Ashwanden C. *Nature* 2020, 567:26-28 The false promise of Herd Immunity
<https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-02948-4/d41586-020-02948-4.pdf>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcibr2032888?articleTools=true>
- Baric RS. Emergence of a highly fit SARS-CoV-2 variant. *N Engl J Med* 383:27
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcibr2032888?articleTools=true>
- Bartsch SM, O'Shea KJ., et al. Vaccine efficacy needed for a COVID-19 Coronavirus vaccine to prevent or stop an epidemic as the sole intervention. *Am J Prev Med* 2020; 59:493-503.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361120/pdf/main.pdf>
- Bloom BR, Nowak GJ, Orenstein W. "When Will We Have a Vaccine?" Understanding Questions and Answers about Covid-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2020 Dec 3;383(23):2202-2204.
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp2025331?articleTools=true>
- CDC-Vacunas frente a covid-19
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html>
- Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR. Evaluation of the ARNm-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1544-1555.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7449230/pdf/NEJMoa2024671.pdf>
- Cox, R.J., Brokstad, K.A. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol* 20, 581-582 (2020).
<https://www.nature.com/articles/s41577-020-00436-4.pdf>
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM et al., Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to eight months after infection. *BioRxiv* 18 Diciembre 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.11.15.383323>
- Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, Eckerle LD, Baric RS. Coronaviruses: an ARN proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *ARN Biol*. 2011 Mar-Apr;8(2):270-9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127101/pdf/ARN0802_0270.pdf
- Du, L.; He, Y.; Zhou, Y.; Liu, S.; Zheng, B.-J.; Jiang, S. The spike protein

- of SARS-CoV-A target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Genet.* 2009, 7, 226–236.
<https://www.nature.com/articles/nrmicro2090.pdf>
- Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X, Scherbakova S, Graham RL, Baric RS, Stockwell TB, Spiro DJ, Denison MR. Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLoS Pathog.* 2010 May 6;6(5):e1000896.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865531/pdf/ppat.1000896.pdf>
- Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020 Dec 1;3(12):e2030455.
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2774428>
- Edwards KM, Orenstein WA. Anticipating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine Testing, Licensure, and Recommendations for Use. *J Periatr.* 2020 Sep;224:124–128.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303663/pdf/main.pdf>
- EMA-2020. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf
- EMA-Moderna: Información de la Vacuna Moderna
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information_en.pdf
- FDA Briefing Document. Moderna COVID-19 Vaccine
<https://www.fda.gov/media/144434/download>
- Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2020 May 12;:] [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun 8;:]. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):816–826.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217631/pdf/main.pdf>
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):466]. *Lancet.* 2020;396(10249):467–478.
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931604-4>
- GOV.UK. Guidance. COVID-19 vaccination: a guide for women of childbearing age, pregnant or breastfeeding
<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-women-of-childbearing-age-currently-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding/covid-19-vaccination-a-guide-for-women-of-childbearing-age-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding>
Actualizado a 30 de diciembre de 2020
- Graepel KW, Kochhar S, Clayton EW, et al. Balancing Expediency and Scientific Rigor in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine Development. *J Infect Dis.* 2020 Jul 15; 222(2): 180–182.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239154/pdf/jiaa234.pdf>
- Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ Vaccines.* 2020 Jul 27;5:69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385486/pdf/41541_2020_Article_221.pdf
- Gruber W. BNT162b2 Development Program (10 Diciembre 2020)
<https://www.youtube.com/watch?v=owveMJBtc2I&feature=youtu.be>
- Gu H, Chen Q, Yang G, et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science.* 2020;369(6511):1603–1607.
doi:10.1126/science.abc4730
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7574913/pdf/369_1603.pdf
- Gustafson CE, Kim C, Weyand CM, Goronzy JJ. Influence of immune aging on vaccine responses. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1309–1321.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198995/pdf/main.pdf>
- Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, Fox JM, et al. Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020 Oct 1;183(1):169–184.e13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437481/pdf/main.pdf>
- He Y, Zhu Q, Liu S, Zhou Y, Yang B, Li J, Jiang S. Identification of a critical neutralization determinant of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus: importance for designing SARS vaccines. *Virology* 2005 Mar 30;334(1):74–82.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111853/pdf/main.pdf>
- Jackson LA, Anderson EJ, Roush NG, Roberts PC et al., An ARNm Vaccine against SARS-CoV-2 –Preliminary Report. *New Engl J Med* 2020 Nov 12;383(20):1920–1931
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377258/pdf/NEJMoa2022483.pdf>
- Jansen K. BNT162b2 Vaccine Candidate against COVID-19. Introduction (10 Diciembre de 2020)
<https://www.youtube.com/watch?v=owveMJBtc2I&feature=youtu.be>
- Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020 Oct;20(10):615–632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7472682/pdf/41577_2020_Article_434.pdf
- Kadambari S., Kleneram P Pollard AJ. Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-1: The potential role of immunosenescence and CMV. *Rev Medical Virol* 2020.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404358/pdf/RMV-9999-e2144.pdf>
- Kostoff RN, Briggs MB, Porter AL, Spandidos DA et al., COVID-19 vaccine safety. *Int J Mol Med.* 2020 Nov;46(5):1599–1602.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7521561/pdf/ijmm-46-05-1599.pdf>
- Krause PR, Gruber MF. Emergency Use Authorization of Covid Vaccines – Safety and Efficacy Follow-up Considerations. *N Engl J Med* 2020 Nov 5;383(19):e107.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp2031373?articleTools=true>

– Le Bert, N., Tan, A.T., Kunasegaran, K. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 584, 457–462 (2020).

<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2550-z>

– Li, C.K.-F.; Wu, H.; Yan, H.; Ma, S.-W.; Wang, L.; Zhang, M.; Tang, X.; Temperton, N.J.; Weiss, R.A.; Brenchley, J.M.; et al. T Cell Responses to Whole SARS Coronavirus in Humans. *J. Immunol.* 2008, 181, 5490–5500.

<https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/181/8/5490.full.pdf>

– Mahase E. Covid-19: Moderna applies for US and EU approval as vaccine trial reports 94.1% efficacy. *BMJ.* 2020 Dec 2;371:m4709.

<https://www.bmj.com/content/bmj/371/bmj.m4709.full.pdf>

– Mahase E-1. Covid-19: Order to reschedule and delay second vaccine dose is “totally unfair,” says BMA. *BMJ* 2020;371:m4978

<https://www.bmj.com/content/bmj/371/bmj.m4978.full.pdf>

– Mahase E-2. Covid-19: Oxford vaccine could be 59% effective against asymptomatic infections, analysis shows. *BMJ* 2020;371:m4777.

<https://www.bmj.com/content/bmj/371/bmj.m4777.full.pdf>

– Mahase E-3. Covid-19: UK approves Oxford vaccine as cases of new variant surge. *BMJ* 2020;371:m4968.

<https://www.bmj.com/content/bmj/371/bmj.m4968.full.pdf>

– Martin D. Study 301: ARNm 1273 100 µg. Safety 9 week Median Follow-up. 163 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Products Advisory Committee.

<https://www.youtube.com/watch?v=l4psAfbUtC0&feature=youtu.be>

– Miller JM. ARNm-1273 Efficacy. 163 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Products Advisory Committee.

<https://www.youtube.com/watch?v=l4psAfbUtC0&feature=youtu.be>

– Moore MJ. ARNm Platform and Mechanism of Action of ARNm-1273. 163 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Products Advisory Committee.

<https://www.youtube.com/watch?v=l4psAfbUtC0&feature=youtu.be>

– Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 ARN vaccine

– Mukhopadhyay L, Yadav PD, Gupta N, Mohandas S. Systematic Review Comparison of the immunogenicity & protective efficacy of various SARS-CoV-2 vaccine candidates in non-human primates. *Indian J Med Res* 152, Epub ahead of print

https://www.ijmr.org.in/temp/IndianJMedRes000-3813575_103535.pdf

– BNT162b1 in adults. *Nature* 2020 Oct;586(7830):589-593

<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2639-4.pdf>

– OMS. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. [https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/novel-coronavirus-landscape-covid-19-\(7\).pdf?sfvrsn=a4e55ae3_2&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/novel-coronavirus-landscape-covid-19-(7).pdf?sfvrsn=a4e55ae3_2&download=true)

– PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS)

<https://www.cvdvaccine-us.com/images/pdf/fact-sheet-for-hcp-administering-vaccine-vaccination-providers-full-eua-prescribing-information.pdf#page=11>

– Plante JA, Liu Y, Liu J. et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* (2020).

<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2895-3.pdf>

– Plotkin SA. Correlates of Protection Induced by Vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 Jul; 17(7): 1055–1065.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897268/pdf/0131-10.pdf>

– Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, M.D. et al., Safety and Efficacy of the BNT162b2 ARNm Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034577?articleTools=true>

– Puthumana J ,Egilman AC , Zhang AD, et al. Speed, Evidence, and Safety Characteristics of Vaccine Approvals by the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med* 2020 Nov 10.

http://scholar.google.com/scholar_url?url=https://jamanetwork.com/jouARNIs/jamainteARNImedicine/articlepdf/2772943/jamainteARNI_puthumana_2020_Id_200085_1604629875.29563.pdf&hl=es&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=ApDGX8ebIcQmgGTylmoAQ&scsig=AAGBfmOWdl5n-YIObPG8LkgsJ7L7Rg_66g&noss=1

– Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial [published online ahead of print, 2020 Nov 18]. *Lancet.* 2020.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674972/pdf/main.pdf>

– Rausch JW, Capoferri AA, Katusiime MG, Patro SC, Kearney MF. Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Oct 6;117(40):24614–24616.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547206/pdf/pnas.202017726.pdf>

– Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al., COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T H 1 T cell responses. *Nature* 2020 Oct;586(7830):594–599.

<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2814-7.pdf>

– Sainz B Jr, Rausch JM, Gallaher WR, Garry RF, Wimley WC. Identification and characterization of the putative fusion peptide of the severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus spike protein. *J Virol* 2005 Jun;79(11):7195–206.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1112137/pdf/2521-04.pdf>

– SEIAIC 2020.

<https://www.seaic.org/download/12344/>

– Shah M, Ahmad B, Choi S, Woo HG. Mutations in the SARS-CoV-2 spike RBD are responsible for stronger ACE2 binding and poor anti-SARS-CoV mAbs cross-neutralization. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:3402–3414.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657873/pdf/main.pdf>

– Roy L Soiza, Chiara Scicluna, Emma C Thomson, Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people, Age and Ageing, , afaa274,

<https://doi.org/10.1093/ageing/afaa274>

– Spinola SM, Zimet GD , Ott MA, et al. Human Challenge Studies Are Unlikely to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure Due to Ethical and

- Practical Issues. *J Infect Dis* 2020 Oct 1;222(9):1572-1574
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499586/pdf/jjaa457.pdf>
- Tang F, Quan Y, Xin ZT, Wrarmert J, et al. Lack of Peripheral Memory B Cell Responses in Recovered Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A Six-Year Follow-Up Study. *J Immunol* June 15, 2011, 186 (12) 7264-7268.
<https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/186/12/7264.full.pdf>
- Topley WW, Wilson GS. The spread of bacterial infection. The problem of herd immunity. *J. Hyg (London)* 1923 21(3): 243-249.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2167341/pdf/jhyg00291-0051.pdf>
- 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* 2020; published online Dec 8.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
- Walsh EE, Frencck RW Jr., Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two ARN-Based Covid-19 Vaccine Candidates.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7583697/pdf/NEJMoa2027906.pdf>
- Walsh EE, Frencck R, Falsey AR, Kitchin N et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. *N Engl J Med*. (Preprint)
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.17.20176651v2.full.pdf>
- Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Dec 4;5(1):283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7714896/pdf/41392_2020_Article_426.pdf
- Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 ARNm-1273 Vaccination. *N Engl J Med* (3 Diciembre 2020)
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2032195?articleTools=true>
- Wollersheim S. FDA/CBER
FDA Review on Efficacy and Safety of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Emergency Use Authorization Request. (10 Diciembre 2020)
<https://www.youtube.com/watch?v=owveMJBtc2l&feature=youtu.be>
- Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):572-
<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2599-8.pdf>
- Zaks. Emergency Use Authorization (EUA) Application for ARNm-1273. 163 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Products Advisory Committee.
<https://www.youtube.com/watch?v=l4psAfbUtC0&feature=youtu.be>
- Zakhartchouk AN, Sharon C, Satkunarajah M, et al. Immunogenicity of a receptor-binding domain of SARS coronavirus spike protein in mice: implications for a subunit vaccine. *Vaccine* 2007 Jan 2;25(1):136-43.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7115608/pdf/main.pdf>