

Julián Ruiz-Galiana¹
Rafael Cantón²
Pilar De Lucas Ramos³
Alejandra García-Botella⁴
Alberto García-Lledó⁵
Javier Gómez-Pavón⁶
Juan González del Castillo⁷
Teresa Hernández-Sampelayo⁸
Mari Cruz Martín-Delgado⁹
Francisco Javier Martín Sánchez¹⁰
Manuel Martínez-Sellés¹¹
José María Molero García¹²
Santiago Moreno Guillén¹³
Fernando Rodríguez-Artalejo¹⁴
Emilio Bouza¹⁵

Vacunación anti-COVID-19: La realidad tras los ensayos clínicos

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Ruber Internacional. Madrid

²Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Madrid.

³Emérita. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid

⁴Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

⁵Servicio de Cardiología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

⁶Servicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz-Roja. Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid.

⁷Servicio de Urgencias. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

⁸Servicio de Pediatría y ACES. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid

⁹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Torrejón. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid.

¹⁰Servicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

¹¹Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea. Madrid

¹²Medicina de Familia. Enfermedades Infecciosas. Madrid.

¹³Servicio de E. Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

¹⁴Departamento de Salud Pública. Universidad Autónoma. Madrid.

¹⁵Emérito asistencial, Comunidad de Madrid. Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Ciber de Enfermedades Respiratorias. Madrid

Article history

Received: 8 April 2021; Accepted: 20 April 2021; Published: 28 April 2021

RESUMEN

Tras el comienzo de la vacunación frente a SARS-CoV-2, se está acumulando ya suficiente experiencia clínica, en el mundo real y fuera de los ensayos clínicos, para resolver algunas de las cuestiones que siguen pendientes sobre este problema. El Comité Científico sobre COVID-19 del Colegio de Médicos de Madrid ha discutido y revisado algunos de estos temas con una aproximación multidisciplinar. El documento que sigue es un intento de responder a algunas de dichas cuestiones con la información disponible hasta el momento. Este documento se ha estructurado en preguntas sobre distintos aspectos de las indicaciones, eficacia y tolerancia de la vacunación anti-COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, vacunas, vacunación, tolerancia, efectos adversos, indicaciones

COVID-19 vaccination: the reality after clinical trials

ABSTRACT

After the start of vaccination against SARS-CoV-2, enough clinical experience is already accumulating, in the real world and outside clinical trials, to resolve some of the questions that are still pending about this problem. The Scientific Committee on COVID-19 of the Madrid College of Physicians has discussed and reviewed some of these issues with a multidisciplinary approach. The following document is an attempt to answer some of these questions with the information available so far. This document is structured in questions on different aspects of the indications, efficacy and tolerance of anti-COVID-19 vaccination.

Keywords: COVID, vaccines, vaccination, tolerance, adverse events, indications

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID ha puesto de manifiesto la obsolescencia de los procedimientos más clásicos de transmisión de la información científica. La aparición de originales en revistas médicas de primer nivel suele acompañarse en estos días de la sensación del "deja vue", de lo ya visto o conocido, debido a la existencia de procedimientos de anticipación de la información más dinámicos que los clásicos.

Buen ejemplo de lo que decimos es la información sobre las vacunas y los resultados de las campañas de vacunación,

Correspondencia:
Emilio Bouza
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Ciber de Enfermedades Respiratorias. Madrid
E-mail: emilio.bouza@gmail.com

Todos los autores pertenecen al Comité Científico sobre COVID-19 del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid (ICOMEM)

donde la información en tiempo real y con experiencias de millones de individuos, requiere de una puesta al día continua y casi instantánea.

Los primeros datos, coleccionados fuera de ensayos clínicos, tras la vacunación casi simultánea de millones de seres humanos, complementan la información de los estudios "pivotaes".

El Comité Científico sobre COVID del Colegio de Médicos de Madrid ha discutido y revisado algunos de estos temas con una aproximación multidisciplinar.

Este documento, estructurado en preguntas, trata de ofrecer la información más recientemente disponible sobre cuestiones como las indicaciones de vacunación, eficacia, duración de la protección, efectos adversos y otras.

¿CUANTO TIEMPO TRAS PADECER COVID ES RECOMENDABLE ESPERAR PARA VACUNARSE?

Las reinfecciones por SARS-CoV-2 son posibles, aunque raras, dentro de los 6 meses posteriores a la primoinfección [1, 2]. En un estudio observacional retrospectivo, realizado en la población de Austria, se selecciona a las personas que padecieron COVID-19 en la primera oleada y lo sobrevivieron (febrero a abril de 2020) y se compara el riesgo de padecer COVID-19 durante el periodo que va desde el 1 de septiembre al 30 de noviembre de 2020. Se registraron 40 reinfecciones en 14.840 supervivientes del COVID-19 de la primera oleada (0,27%) y 253.581 infecciones en 8.885.640 individuos del resto de la población general (2,85%) [3]. Esto es concordante con el hecho de que la mayoría de pacientes que han pasado la infección mantienen al menos 6 meses la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgG y neutralizantes. En el trabajo de Dan et al. un 90% de sujetos que han padecido COVID-19 mantienen al menos 3 compartimentos de la memoria inmunológica activos (de los 5 analizados) a los 5 meses de la primoinfección [4].

Frente a esto, los datos con otros Coronavirus muestran que la inmunidad puede ser evanescente y el refuerzo mediante una vacuna puede dar lugar a una inmunidad más eficaz [5].

Las agencias internacionales recomiendan que se vacunen las personas con COVID previo que no tengan contraindicaciones mayores. La duda es el momento y la dosificación de la vacuna a recibir. Se recomienda distanciar la vacuna 3 a 6 meses del final de la primoinfección. En España, en los mayores de 55 años que han padecido COVID-19 se sigue recomendando la vacunación y no se considera imprescindible el distanciamiento de meses desde la primoinfección [6].

Recientemente, se han publicado datos donde los efectos sistémicos postvacunación se presentan en un 33% en los que han pasado la infección, frente a un 19% en los que no la han pasado [7].

¿EN PACIENTES CON COVID-19 PREVIO HACE FALTA VACUNACIÓN PLENA O SOLO UNA DOSIS?

Los ensayos clínicos con las vacunas que precisan la ad-

ministración de dos dosis se llevaron a cabo administrando la vacunación completa a todos los participantes, sin excepción. El número reducido de pacientes que habían padecido previamente COVID-19 también recibieron dos dosis. De estos ensayos clínicos se concluyó que la vacunación completa era eficaz y segura también en el subgrupo de pacientes con evidencia de haber padecido COVID-19.

La duda se ha planteado ante la escasez de vacunas y, por tanto, la conveniencia de ahorrar dosis en el importante número de personas que han padecido COVID-19. El fundamento es que una persona puede estar de hecho ya protegida por los anticuerpos que ha elaborado tras la infección natural, sin necesidad de recibir ninguna dosis de vacuna, o que una dosis pudiera servir de recuerdo y potenciar la respuesta natural. En cualquiera de los dos casos, la segunda dosis no sería necesaria.

Las investigaciones llevadas a cabo muestran que las personas con infección previa por SARS-CoV-2 tienen en su mayoría anticuerpos y que los niveles se multiplican hasta 20 veces tras recibir una dosis de la vacuna [8, 9]. Esto indicaría que con esos niveles no se precisa una segunda dosis [10]. Esta evidencia se ha utilizado como base para abogar por una sola dosis en estas circunstancias [11].

Es preciso señalar, sin embargo, que se desconoce cuál es el nivel necesario de anticuerpos para proteger de la infección y tampoco se sabe cuál es la duración de los anticuerpos generados tras una sola dosis de la vacuna en personas previamente infectadas. La evidencia de protección en los niveles que conocemos se ha conseguido en personas con vacunación completa y que han recibido las dos dosis. Datos recientes procedentes de Reino Unido indican que, tras la primera dosis, se reduce la incidencia de la enfermedad en un 90% [12].

No se puede descartar que en el futuro se confirmen estos datos de la protección conferida por una sola dosis, pero con la información disponible este comité no considera que se pueda establecer una recomendación firme de limitar a una sola dosis la vacunación de personas con COVID-19 previa, independientemente de la edad u otros factores. Hasta que se disponga de datos de eficacia con esa estrategia, para disponer de mayor número de dosis para vacunar a la población de mayor riesgo, parece más seguro retrasar la vacunación de las personas con antecedentes de COVID-19 durante 6 meses y luego realizar la vacunación completa. Además, en un programa de vacunación masiva, puede ser logísticamente más complejo recibir una sola dosis.

¿PUEDE VACUNARSE A PACIENTES DURANTE UNA ENFERMEDAD AGUDA?

En procesos respiratorios agudos distintos al COVID-19, esto depende de la gravedad. La presencia de infección respiratoria leve, sin fiebre o con escasa sintomatología, no supone ninguna contraindicación y, por tanto, no debe ser motivo para retrasar la vacunación. Por otra parte, con carácter general, la presencia de una enfermedad aguda moderada o grave su-

pone una contraindicación temporal para la administración de la vacuna por una doble razón: podría existir confusión entre los síntomas de la enfermedad en curso y los sobreañadidos como consecuencia de la vacuna. Por otra parte, una reacción importante a la vacuna puede agravar la sintomatología de la enfermedad en curso, cualquiera que ésta sea.

En todas las enfermedades crónicas graves se recomienda la vacunación en situación de estabilidad. Una situación especial a considerar sería la de pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes o enfermedad intestinal crónica. Incluso en situación de tratamiento inmunosupresor y con terapias biológicas, la vacunación se encuentra específicamente recomendada, pero en situación de estabilidad. Incluso asumiendo una menor efectividad de la vacuna en pacientes inmunodeprimidos, los tratamientos no deben ser interrumpidos [13-15].

En el caso de las personas con enfermedad por SARS CoV2 en curso, no podemos aportar referencias bibliográficas sobre el posible impacto negativo de la vacunación en ese momento. En principio no parece indicada la vacunación simultánea y debería postponerse la misma de acuerdo con las pautas previamente comentadas.

¿CONTRAINDICA LA VACUNACIÓN UNA HISTORIA DE ALERGIA O ANAFILAXIA PREVIA?

La recomendación actual, es que no se debe excluir de la vacunación antiSARS-CoV-2, de manera generalizada, a las personas alérgicas o que tengan historia previa de reacciones anafilácticas. La mayoría de las personas alérgicas a medicamentos y/o alimentos podrán recibir la vacuna. Excluirlos supondría, además, un impacto grande en conseguir el objetivo final de inmunizar a un porcentaje suficiente de la población para el control de la pandemia [16].

El porcentaje de reacciones alérgicas graves, por ejemplo, con 1.893.360 de dosis administradas de la vacuna de Pfizer, fue de 11,1 casos por millón de dosis y el 71% ocurrió dentro de los 15 minutos siguientes a la vacunación [17].

Tanto la vacuna de Pfizer como la de Moderna, tienen entre sus componentes polietilenglicol (PEG) y no contienen trazas ni de huevo, ni de antibióticos. Si la persona ha presentado una reacción alérgica grave previa al PEG, entonces está contraindicada la administración de estas vacunas [18]. La vacuna de Astra-Zeneca, lleva como excipiente polisorbato 80, también conocido como Tween 80, que tiene reacción cruzada con el PEG y puede causar también reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE [18, 19].

Para la población general, se recomienda observación de 15 minutos tras la administración de la vacuna y disponer de medicación y medios para el tratamiento de un episodio alérgico [19].

La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAI) recomienda, para los pacientes alérgicos a alimentos, insectos, látex, o pólenes, sin episodios previos de anafilaxia, una vigilancia postvacunal de 30 minutos. Será de 45

minutos para pacientes con historia de anafilaxia previa, reacción grave a cualquier vacuna distinta a las de ARNm o historia de mastocitosis. Deberá disponerse de los recursos necesarios para actuación inmediata en caso de anafilaxia.

Estaría contraindicada la vacunación en pacientes que han presentado historia de reacción alérgica grave a alguno de los componentes de la vacuna o la primera dosis de la misma. En ambos supuestos, tanto si la reacción tras la primera dosis de la vacuna ha sido moderada como si ha sido grave, no se administrará la segunda dosis y se deberá remitir al paciente a un servicio de alergología para su estudio [20].

¿CÓMO SON LOS EPISODIOS DE COVID-19 QUE SE PRODUCEN ENTRE LA PRIMERA Y LA SEGUNDA DOSIS VACUNAL?

Las vacunas ARNm tienen una eficacia protectora cuando han transcurrido aproximadamente 14 días tras la segunda dosis de más del 90% [21, 22]. Sin embargo, no se conoce bien todavía ni la incidencia ni las características de los episodios de COVID-19 que ocurren en personas que han recibido la primera dosis vacunal y antes de recibir la segunda.

En un hospital de Madrid donde se administraron entre el 9 de enero y el 19 de febrero de 2021, 9.196 primeras dosis de vacuna a un número similar de trabajadores sanitarios, se documentaron 107 episodios que podríamos denominar como "inter-vacunales" (1,16%). De ellos 43 ocurrieron durante los primeros 5 días tras la primera dosis y se considera por tanto que la infección se encontraba en incubación en el momento de la primera dosis vacunal. Los 64 episodios posteriores al 5º día tuvieron un comportamiento relativamente benigno, con un solo caso de neumonía, ningún ingreso hospitalario y ningún fallecimiento (Bouza E, comunicación personal).

Datos muy recientes, procedentes de Israel, muestran que de 4.081 trabajadores sanitarios vacunados en la primera semana de la campaña, 22 (0,54%) tuvieron posteriormente COVID-19 probado. La gran mayoría eran casos muy precoces tras la primera dosis vacunal [23].

Los episodios de COVID-19 ocurridos entre la primera y la segunda dosis vacunal parecen seguir un patrón de comportamiento clínico menos agresivo que la forma convencional. Pueden producirse en pacientes con una clara y eficiente respuesta de anticuerpos [22].

¿QUÉ SABEMOS DE LA APARICIÓN DE ADENOPATÍAS AXILARES Y SUPRACLAVICULARES TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS ARNm?

La aparición de adenopatías locales en los sujetos a los que se les ha administrado vacunas ARNm SARS-CoV2 fue ya documentada en los ensayos clínicos, con una frecuencia en torno al 15% en los de la vacuna de Moderna y menor en los de la vacuna de Pfizer, tal como se resume en los documentos del CDC [21, 24, 25]. Probablemente la menor incidencia comunicada en estos ensayos con la vacuna de Pfizer se debía a la diferente for-

ma de recoger este efecto adverso. Su aparición está relacionada con el mecanismo inmunógeno de la vacuna [26], que determina la activación de linfocitos Th con crecimiento y proliferación de los folículos germinales, tal y como también se ha observado en ensayos llevados a cabo en animales, con suero de convalecientes [27]. Aunque, por tanto, su aparición sería esperable, es evidente que su incidencia es superior a la observada con otras vacunas. La presencia de estas adenopatías axilares, detectables por exploración física o técnicas de imagen, está suponiendo un problema sobre todo cuando se pone de manifiesto en mujeres durante los programas de cribado de cáncer de mama y, más aún, en aquellas en seguimiento por esta enfermedad. En un estudio retrospectivo de publicación muy reciente, llevado a cabo en 23 mujeres que fueron sometidas a técnicas de imagen de mama, el 13% de las mujeres vacunadas presentaban adenopatías axilares clínicamente visibles, pero hasta en un 43% se observaban con técnicas de imagen, ya fuera mamografía, y sobre todo, resonancia magnética [28]. Esto hace necesario disponer de pautas a seguir en mujeres vacunadas cuando se detecta la presencia de adenopatías. La sociedad americana de imagen de mama ha establecido que en el caso de los programas de cribado, una adenopatía ipsilateral aparecida inmediatamente después de la vacuna y cuya duración no exceda las 6 semanas no requiere más estudio. Si la adenopatía persiste por más de dos semanas, y en todos los casos de mujeres en seguimiento por cáncer de mama, se debe continuar estudio con ecografía. En todo caso, se recomienda que la vacunación no sea demorada en mujeres en seguimiento por cáncer de mama ni tampoco constituya un obstáculo para los programas de cribado. Las mujeres con antecedentes recientes de cáncer de mama deben ser vacunadas en el brazo contralateral para reducir situaciones de confusión [29, 30].

¿CÓMO SE DIFERENCIA LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS FRENTE A LA VACUNA DE LA PRODUCIDA POR LA INMUNIDAD NATURAL? ¿SON LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS BUENOS MARCADORES DE LA PROTECCIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD?

La infección natural por SARS-CoV-2 genera una respuesta de anticuerpos frente a las diferentes proteínas del virus entre las que se incluyen la nucleocápside (N) y la espícula (S). Las vacunas actuales aprobadas y disponibles hasta la fecha en España

se basan en la producción de anticuerpos frente a la subunidad S1 de la espícula. Por ello, en una persona que no ha estado en contacto previo con el virus, los únicos anticuerpos que podremos detectar, una vez que ésta ha sido vacunada, serían los que se generan frente a la proteína S1. En los vacunados con infección previa, se detectan también anticuerpos antiproteína N, situación que también se produciría en los individuos no vacunados con infección previa por SARS-CoV-2 (Tabla 1).

Es importante señalar que no todas las pruebas serológicas disponibles en el mercado detectan IgG frente a las mismas proteínas, incluso, en algunas de ellas, los anticuerpos medidos son simultáneamente frente a la proteína N y la proteína S, por lo que es importante conocer el tipo de ensayo utilizado para interpretar adecuadamente los resultados.

Dada la eficacia de las vacunas que se han aprobado, en el momento actual no se recomienda comprobar la respuesta inmunitaria mediante la medición de anticuerpos. En aquellos casos en los que se han medido las tasas de anticuerpos, la respuesta varía de unos individuos a otros, no pudiendo correlacionarse los títulos individuales con el grado de protección frente a la enfermedad. Como dificultad añadida, no existen, por el momento, unidades internacionales de referencia por lo que la expresión de los títulos de anticuerpos puede también variar dependiendo de la casa comercial que se emplee. No obstante, al menos con las vacunas ARNm, los niveles de anticuerpos serían muy similares con independencia de haber pasado o no previamente la COVID-19. En un estudio reciente (aún pendiente de evaluar por pares) se midieron los anticuerpos frente a la proteína S en individuos vacunados, dividiendo la población analizada en dos grupos, los que habían pasado la COVID-19 y los que no la habían pasado. En la población que no había pasado la COVID-19 se comprobó como aumentaban los anticuerpos con la segunda dosis siendo los niveles similares a los que habían pasado la COVID-19 y solo habían recibido una dosis de vacuna. Al final de la segunda dosis, los niveles de anticuerpos en ambos grupos fueron muy similares [31].

¿CUÁLES SON LOS DATOS DE PROTECCIÓN DE VACUNAS DISTINTAS A LAS DE ARNm?

En España están autorizadas, de momento, dos vacunas basadas en vectores de adenovirus: la vacuna AZD1222 (AstraZeneca) y la vacuna Ad26.COV2.S de Janssen y Johnson and Johnson.

Tabla 1	Comparación del patrón de respuesta de anticuerpos tras la infección natural y tras la vacunación		
	IgG	IgG	IgG
	anti-espícula S1	anti-nucleocápside N	anti-espícula S + anti-nucleocápside N
Infección natural	+	+	+
Infección natural + vacunado	+	+	+
Vacunado	+	-	+

La vacuna de Astra-Zeneca (AZD1222) está basada en un vector vírico recombinante no replicante (adenovirus) que expresa la proteína S de SARS-CoV-2. Su eficacia, medida en una población de 11.636 adultos enrolados en 4 estudios, con edades comprendidas mayoritariamente entre 18 y 55 años, y con una menor proporción (12%) de enfermos mayores de esa edad, mostró una eficacia global del 70% a los 14 días de la segunda dosis [32]. En el subgrupo de pacientes que recibieron una primera inyección con la mitad de dosis y una segunda con dosis completa, la protección fue mayor del 90% [21, 33].

Tras los ensayos clínicos, van apareciendo datos de la eficacia de esta vacuna en la práctica diaria. Uno de esos trabajos (todavía en pre-impresión) compara el impacto de las vacunas de Pfizer-BioNTech y OxfordAstraZeneca en evitar ingresos hospitalarios en base a los registros de 5,4 millones de habitantes de Escocia. La primera dosis de la vacuna de Pfizer redujo el ingreso hospitalario en la población vacunada en un 85% y la de Oxford-AstraZeneca en un 94% a los 28-34 días post-vacunación. El análisis mantiene los resultados cuando se hace referencia a la población de más de 80 años [34].

La vacuna de Janssen (Johnson and Johnson), Ad26.COV2.S, se basa en un vector de adenovirus del serotipo 26 (Ad26) recombinante e incompetente para la replicación que codifica una proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de longitud completa y estabilizada.

Inicialmente, en un ensayo multicéntrico, de fase 1-2a, se incluyeron adultos sanos de entre 18 y 55 años (cohorte 1) y posteriormente a mayores de 65 años (cohorte 3) para que recibieran la vacuna Ad26.COV2.S o un placebo, estudiando respuesta inmunológica y tolerancia. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron fatiga, cefalea, mialgia, dolor en el lugar de la inyección y fiebre.

Se detectaron títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus salvaje en el 90% de los casos en el día 29 después de la primera dosis de la vacuna. Además, se detectaron respuestas de células T CD4+ en más del 60% de los participantes [35]. Esta vacuna es la primera en la que una sola dosis es suficiente [36].

La vacuna de Janssen ha sido recientemente autorizada por la FDA y la EMA en base a los datos del estudio en fase 3 (ENSEMBLE) que ha demostrado que la vacuna es eficaz en un 85% en la prevención de la enfermedad grave y en la reducción de la hospitalización y muerte relacionadas con COVID-19, a partir de los 28 días posteriores a la vacunación. El estudio ENSEMBLE enroló 43.783 participantes, con un 34% de mayores de 60 años. Esta vacuna se mantiene estable durante dos años a -20°C, y un máximo de tres meses en refrigeración rutinaria a temperaturas de 2 a 8°C.

En este estado de cosas, se producen en la segunda semana de abril de 2021 informaciones que vamos a tratar de resumir y que suponen un grave contratiempo en el programa de vacunación a nivel mundial y particularmente Europeo y Español, tanto para la vacuna de Astra Zeneca como para la de Janssen.

Schultz et al., desde Noruega, comunican al *New England Journal of Medicine* que en un total de 132.686 profesionales sanitarios, de menos de 65 años, que habían recibido la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) se produjeron cuadros de trombosis con trombocitopenia en 5 personas. Los cuadros ocurrieron dentro de los primeros 10 días tras la administración de la primera dosis [37]. Los afectados, predominantemente mujeres, tenían entre 32 y 54 años y presentaron un cuadro de trombosis en lugares poco habituales tales como los senos venosos cerebrales o el territorio esplácnico. Cuatro sufrieron hemorragias cerebrales graves. Todas las pacientes tenían altos niveles de anticuerpos contra los complejos polianiónicos del factor 4 plaquetario, sin haber tenido una exposición previa a la heparina. Fallecieron 3 de las 5 pacientes y los autores proponen el nombre de trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna (VITT) para esta enfermedad.

En la misma revista, ve la luz otro artículo, procedente de Alemania y Austria que relata cuadros VITT en vacunados con la vacuna ChAdOx1 nCov-19 de AstraZeneca. Describen los casos de 9 mujeres y 2 hombres, de edades comprendidas entre 22 y 49 años, que comenzaron entre 5 y 16 días tras la primera dosis vacunal con uno o más accidentes trombóticos, con la excepción de un enfermo que se presentó con una hemorragia intracraneal. De los pacientes con trombosis, 9 eran en los senos venosos cerebrales, 3 en territorio esplácnico, 3 tuvieron embolización pulmonar y 4 otras formas de trombosis. Fallecieron 6 de los 11 pacientes.

Los autores ofrecen una hipótesis patogénica del cuadro y sugieren la posibilidad de hacer despistaje de pacientes en riesgo entre aquellos con niveles altos de anticuerpos anti factor plaquetario 4 (PF-4) [38].

El día 13 de abril de 2021, las agencias sanitarias estadounidenses, tras la advertencia de la compañía Johnson & Johnson, pararon con carácter inmediato la administración de la vacuna anti-COVID-19. La razón fue el conocimiento de que 6 receptoras de esa vacuna habían desarrollado un episodio de trombosis con trombocitopenia, entre los días 8 y 13 tras la administración de la vacuna que parece idéntico al VITT. El total de vacunados era de 6,8 millones de personas y el riesgo por tanto de padecer esta complicación fue muy pequeño. El cuadro se presentó, de nuevo, en mujeres de entre 18 y 48 años de edad.

Al igual que las vacunas mencionadas, la vacuna del Instituto Gamaleya de Rusia, usa también una plataforma viral.

La FDA y el CDC recomiendan a los ya vacunados con las vacunas mencionadas buscar atención médica si tienen cefalea grave, dolor abdominal, dolor en las piernas o disnea, dentro de las tres semanas siguientes a la vacunación [39].

Considerando lo anterior y pendientes de más información, este Comité sigue pensando que la situación de la pandemia exige completar la vacunación de la población lo antes posible y por tanto, es difícil renunciar a la administración de vacunas que son necesarias pese a estos riesgos y siempre de forma voluntaria. Creemos que dadas la rareza del cuadro

descrito, es posible, por ejemplo, evitar el uso de vacunas con vector de adenovirus a mujeres en la edad media de la vida. Las personas que ya han recibido la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca, según los datos actuales, podrían perfectamente recibir su segunda dosis sin riesgo de sufrir esta complicación y deberían completar el programa vacunal. Los datos del Reino Unido, donde el uso de esta vacuna ha sido masivo, deben proporcionar más luz sobre esta complicación de manera inmediata. En el uso de otros fármacos como la heparina, se asumen estos riesgos mínimos a pesar de existir otras alternativas para la anticoagulación y es posible pensar en pruebas de laboratorio que permitan la anticipación de ese riesgo en grupos especiales de personas. Es indudable que estas consideraciones serán innecesarias si se dispone de cantidades suficientes de vacunas como las ARNm para toda la población pero, en el momento presente, una espera de la disponibilidad universal de esas vacunas en situación de indefensión frente al COVID-19 no estaría justificada ya que los riesgos de adquirir la enfermedad y fallecer de ella serían netamente superiores, además del riesgo de aparición de nuevas variantes que pueden modificar de nuevo el panorama asistencial.

¿QUÉ TIPO DE PROTECCIÓN Y CUÁL ES LA DURACIÓN ESPERADA DE LA MISMA QUE OFRECE LA VACUNA?

El seguimiento de las personas incluidas en los ensayos clínicos ha sido muy corto (mediana aproximada de 60 días, rango hasta 90 días, después de la administración de la segunda dosis) [21, 40]. En este momento, no se dispone de otros datos que permitan determinar la duración de la protección de las vacunas disponibles.

Fuera de la evidencia podemos especular que si la protección de la vacuna es semejante a la de la enfermedad natural, la protección debería ser mas larga de lo que inicialmente se suponía. En este momento, el número de episodios de reinfección por COVID en los pacientes que sufrieron la primoinfección en la primera ola en Austria, como ya comentamos, fue de 40 casos entre 14.840 supervivientes de COVID (0,27%) frente a 253.581 infectados entre los 8.885.640 de austriacos del resto de la población (2,85%). Es evidente que en este terreno son necesarios no sólo más estudios sino la evidencia que proporcione el paso del tiempo.

Respecto al tipo de protección, aunque desde una perspectiva individual la prevención de la enfermedad COVID-19 sea el beneficio clínico más importante de las vacunas, para el control de la pandemia es fundamental que las vacunas confieran beneficios de salud pública sobre el potencial de transmisión de la infección [41, 42]. Los ensayos clínicos de las vacunas frente al COVID-19 comercializadas y en desarrollo, tienen como criterio principal de eficacia, la protección frente a las formas sintomáticas de COVID-19 [41, 43]. Además, como criterios secundarios evalúan otros resultados relacionados con el pronóstico clínico, como la eficacia para prevenir las hospitalizaciones y la enfermedad grave y/o letal [41, 43]. La capacidad de las vacunas para disminuir la dise-

minación viral y el potencial de transmisión no se ha estudiado en estos ensayos [43] pero existen estudios en marcha para determinar este aspecto. Hasta disponer de los resultados de estos estudios, algunos datos preliminares sugieren que es probable que algunas vacunas actualmente disponibles, además de proporcionar protección individual, también pueden reducir la diseminación viral y tener un efecto de bloqueo de la transmisión [44, 45].

La carga viral puede ser un buen indicador subsidiario de la infectividad [46]. Las cargas virales bajas se relacionan con una menor infectividad y con la reducción de la diseminación viral, lo que contribuiría al impacto favorable de la vacuna en la propagación del virus [47]. En 2 publicaciones "pre-print", con datos de estudios observacionales en vida real, realizados en la población de Israel que fue vacunada con BNT162b2, se ha confirmado una reducción significativa de la carga viral en los que contraen COVID-19 después de la vacuna [47, 48]. Esta menor carga viral en vías respiratorias altas les podría hacer menos propensos a infectar a otras personas. Aunque estos datos avalan que la vacuna Pfizer / BioNTech posiblemente reduzca la transmisión, aún no está claro si estas reducciones observadas en la carga viral son suficientes para hacer que una persona infectada sea menos infectiva en la vida real [45].

Estudios muy recientes del CDC estiman que las vacunas ARNm previenen no sólo la enfermedad grave sino la infección, en cifras ajustadas por el lugar del estudio de un 90% para la inmunización completa y del 80% para la inmunización parcial [49].

¿DEBE PERMITIRSE A LOS VACUNADOS O A LOS PREVIAMENTE INFECTADOS, MENOS RESTRICCIONES EN SU CIRCULACIÓN Y CONTACTOS?

La restricción de la libertad de circulación y reunión está amparada por la Convención de Protección de Derechos Humanos y Libertades Individuales de Roma [50], que la permite para evitar la dispersión de enfermedades infecciosas. Desde el inicio de la pandemia ha existido debate sobre el levantamiento de restricciones a personas en las que se pudiera acreditar la inmunidad, ya que, si esas personas no suponen un riesgo de contagio, no existe fundamento para restringir sus derechos [51], a la vez que se daña la economía [52, 53]. Desde ese punto de vista, los pasaportes de inmunidad no serían alternativas a la libre circulación normal, sino un camino intermedio entre las medidas de aislamiento radicales y las aperturas indiscriminadas [53], sobre la base de que en salud pública es obligado optar por la medida menos restrictiva [54].

En contra de estos argumentos se plantea que un pasaporte de inmunidad puede incrementar las desigualdades sociales [52], y facilitar la discriminación en el acceso a servicios y al empleo [55], generando una nueva "élite COVID-19" [56]. Esto podría romper la cohesión social, porque ya no estamos todos contra el virus [57], y agrava el hecho de que el acceso a

la vacuna, aunque sea por causas justificadas, es por sí mismo discriminativo. Es difícil olvidar que los viajes internacionales fueron la vía que facilitó la dispersión de la enfermedad [58], y también las recomendaciones primeras de la OMS contra los pasaportes [59], cuyo valor puede relativizarse ahora, ya que entonces no existían las vacunas y los recursos diagnósticos eran menores.

La campaña de vacunación ha reanimado el debate, más vivo todavía, por el interés de permitir una apertura de actividades, principalmente el turismo, de enorme repercusión económica y social. Sin embargo, la cuestión no debería ser si debe haber "pasaportes de inmunidad", sino decidir qué pruebas o antecedentes pueden permitir levantar qué restricciones, y cuáles deben ser las prioridades para ello [51].

Debemos separar la idea de que la inmunidad (reducción del riesgo de enfermar) supone dejar de ser un potencial transmisor, tanto para quienes han padecido la enfermedad como para los vacunados. Se ha demostrado que las vacunas evitan la muerte y la enfermedad grave, pero aún no sabemos si definitivamente reducen la transmisión [58]. En macacos, la infección previa y la vacunación por SARS-CoV-2 previenen la enfermedad, pero pueden ser portadores y transmisores del virus de forma similar a los no infectados [60, 61]. Si así sucediese en humanos, sólo la RT-PCR o las pruebas antigénicas podrían demostrar el no ser portador, algo que ya se exige en los viajes internacionales. Para establecer un "pasaporte de inmunidad" sería necesario conocer la duración de la respuesta inmune y tener herramientas adecuadas para medirla, de modo que se pudieran establecer "periodos de renovación de licencia". También es necesario considerar el riesgo que supone la circulación de personas en las que una prueba antigénica sea un falso positivo, que en población general puede ser de hasta el 21% [62]. En resumen, con los conocimientos actuales no parece que un "pasaporte de inmunidad" vaya a ser una herramienta más eficaz que las actualmente disponibles (certificados de RT-PCR negativa), de cara a reasumir la movilidad nacional e internacional.

No debe pasarse por alto el hecho de que determinados colectivos han sufrido restricciones muy superiores al resto, como sucede con las personas que viven en residencias. La razón de su mayor aislamiento ha sido su mayor riesgo personal y el del contagio en un colectivo institucionalizado, riesgos que son reducidos eficazmente tras la vacunación del grupo. Sin duda alguna, la demostración de inmunidad o la vacunación en cada uno de ellos y en el grupo es una razón para facilitar su socialización y movilidad, al mismo nivel que el resto de la sociedad [63].

¿QUÉ PROPORCIÓN DE VACUNADOS PODRÍA EVITAR UNA NUEVA OLEADA DE COVID-19?

De cara a evitar una nueva oleada de COVID-19 sería necesario alcanzar la inmunidad colectiva. Ésta se logra cuando una persona infectada en una población genera menos de un

caso secundario en promedio, que corresponde al número de reproducción efectiva R (es decir, el número promedio de personas infectadas por un caso) que cae por debajo de 1 en la ausencia de intervenciones.

Para el SARS-CoV-2, la mayoría de las estimaciones de R están en el rango de 2,5 a 4, sin un patrón geográfico claro. Para una $R = 3$, se espera que el umbral de inmunidad colectiva para el SARS-CoV-2 requiera un 67% de inmunidad de la población. Por tanto, para alcanzar el objetivo sería preciso que alrededor del 70% de la población este inmunizada, ya sea de forma natural o adquirida por la vacunación. No obstante, el mantenimiento de las medidas de distanciamiento social pueden hacer que sea necesario un porcentaje menor de población con inmunidad.

Los primeros datos publicados sobre el impacto de la vacuna en aquellos países donde se han alcanzado cifras más elevadas de vacunación muestran datos esperanzadores. En Israel, donde más del 90% de los individuos mayores de 60 años ya han sido vacunados, se ha observado un descenso del 40% de la incidencia y del 30% de las hospitalizaciones [64]. Además, aunque no se ha establecido la utilidad de la vacunación para evitar la transmisión del virus, existen publicaciones que muestran una disminución de la carga viral en los pacientes vacunados que se infectan, lo cual puede sugerir una menor capacidad infectiva [65].

Por tanto, la estrategia actual de vacunar inicialmente a la población de peor pronóstico, como es la que representa aquella de edad más avanzada, debe suponer un descenso en las proporciones de mortalidad y hospitalizaciones. Esto debería provocar una menor tensión sobre el sistema sanitario evitando su fractura y recobrando la actividad convencional que sigue aún comprometida en las circunstancias actuales.

En el lado negativo, la circulación de diferentes variantes del SARS-CoV-2 con mutaciones que podrían tener una mayor transmisión y tal vez escapar a la efectividad de las vacunas, podría comprometer los resultados de la vacunación. No obstante, los datos actuales muestran una eficacia protectora frente a las nuevas variantes.

¿CUÁL DEBE SER LA RESPUESTA LEGAL Y ÉTICA ANTE EL RECHAZO INJUSTIFICADO A VACUNARSE?

En España la estrategia de vacunación frente al COVID 19 establece que no es obligatoria, a pesar de que existen mecanismos legales que permitirían la obligatoriedad de la vacunación en circunstancias excepcionales como la de esta pandemia [66]. El principal conflicto ético derivado de esta cuestión enfrentaría la autonomía individual al rechazo a la vacunación frente al bien colectivo [67].

El primer documento sobre vacunas del Comité de expertos COVID-19 del ICOMEM [68] aboga por posiciones intermedias que favorezcan la adherencia de la población a ser vacunada tales como estrategias educativas, formativas y de promoción sobre los beneficios sanitarios de la

vacunación y el impacto sobre otras medidas restrictivas que afectan a toda la sociedad. Algunos países han establecido medidas basadas en incentivos y otros han optado por modelos de vacunación obligatoria. La política de incentivos tanto positivos como negativos así como otras iniciativas tales como el pasaporte inmunológico pueden llevar a otros problemas éticos específicos [53]. Se ha planteado la vacunación obligatoria en determinados colectivos con alto riesgo de contagio como los profesionales sanitarios u otros servicios esenciales teniendo en consideración que dichas medidas pueden tener efectos indeseables y contraproducentes [69].

El rechazo a la vacunación COVID-19, que puede llegar a alcanzar el 50% en algunas comunidades, puede poner en riesgo la efectividad de la vacunación, una de las principales medidas que pueden ayudar a controlar la pandemia.

El principio de proporcionalidad y necesidad debería guiar las medidas que se establezcan adoptando aquellas menos coercitivas que permitan alcanzar los mismos fines, pero considerando la posibilidad de que ante el fallo de estas medidas, que pongan en riesgo la efectividad de la estrategia de vacunación, pudiera imponerse en supuestos concretos la vacunación obligatoria. Estos supuestos harían referencia a la efectividad y seguridad de las vacunas disponibles y a la realidad de una situación de pandemia con consecuencias sanitarias, sociales y económicas de evidente magnitud. En estas circunstancias la vacunación obligatoria como con cualquier otra medida restrictiva de la libertad individual, debe estar amparada jurídicamente y justificada éticamente.

Desde el punto de vista ético existen pronunciamientos sobre esta cuestión, al considerar que la libertad del no consentimiento es un derecho relativo siempre y cuando no se anteponga la necesidad de protección del bien común. Por su parte el Comité de Bioética de España en su informe sobre cuestiones ético-legales de rechazo a las vacunas de enero de 2016 [70], contempla sin ningún género de duda que se puede adoptar una medida de vacunación obligatoria en supuestos de riesgo concreto para la salud pública como una epidemia.

Aunque existen fundamentos legales suficientes para amparar la medida de administración obligatoria de la vacuna, estos están dispersos en el ordenamiento jurídico, lo que genera cierta inseguridad jurídica. Por ello se considera, dado que afecta a derechos fundamentales tales como integridad física y la libertad, que sería conveniente que dicha obligatoriedad se hiciera a través de una Ley orgánica, especialmente si se pretenden establecer medidas coercitivas. En cualquier caso, se abogaría por un enfoque basado en la responsabilidad que permita alcanzar los niveles necesarios de inmunidad colectiva frente a la COVID 19 a través de la vacunación voluntaria de los ciudadanos [71].

CONCLUSIONES

1.- En las personas que han tenido un episodio de COVID-19 sigue estando indicada la vacunación aunque se discute cuál es el momento idóneo tras la enfermedad para llevarla a cabo.

2.- Hay cierta controversia sobre si las personas previamente infectadas por SARS-CoV-2 deben recibir una vacunación plena o sólo la dosis inicial. Este Comité, hasta que no se produzca una información científica más sólida, es partidario de la vacunación plena.

3.- La vacunación puede llevarse a cabo en coincidencia con otras enfermedades agudas, siempre que los pacientes estén en situación estable y que los efectos adversos de la vacunación no puedan interferir con el seguimiento o el tratamiento de la enfermedad de base.

4.- El Comité suscribe la recomendación de no excluir de la vacunación a la mayoría de las personas con historia de alergia o anafilaxia previas.

5.- La aparición de adenopatías en los territorios ganglionares próximos al punto de vacunación (axila y supraclaviculares) puede interferir con la evaluación de neoplasias mamarias y de su seguimiento. En personas en esa situación se recomienda la vacunación en el deltoides contralateral.

6.- Con las vacunas actuales, la producción post-vacunal de anticuerpos es específica frente a antígenos de la espícula (S). La presencia de anticuerpos frente a antígenos N indica que existe inmunidad natural y contacto previo con el virus.

7.- La vacuna AZD1222 (AstraZéneca) ha demostrado una protección frente a la COVID-19 indudable en ensayos clínicos. Estudios posteriores confirman una disminución de la necesidad de ingreso hospitalario por COVID-19 de más del 90% incluyendo a la población de mayor edad. Los muy infrecuentes casos de trombosis y trombocitopenia en venas craneales y esplánicas, predominantemente en mujeres de mediana edad y con elevada mortalidad, no debieran justificar una retirada del mercado de estas vacunas mientras no haya una alternativa más segura ampliamente disponible.

8.- Poco después de ser aprobada la vacuna Ad26.COV2.S, comercializada por Janssen, tanto por la agencia reguladora de EE.UU. como por la Europea, su uso se ha visto interrumpido para investigar episodios de trombosis trombocitopénica que parecen semejantes a los causados por la vacuna de AstraZéneca. Este Comité expresa sobre esta vacuna las mismas consideraciones que en el punto anterior.

9.- Sabemos con seguridad que las vacunas existentes disminuyen el riesgo de enfermedad COVID-19 grave y que precisa hospitalización. Datos recientes también sugieren que las vacunas ARNm disminuyen sustancialmente la infección asintomática y el riesgo de transmisión del virus.

10.- Un certificado o "pasaporte" de inmunidad puede ser un instrumento útil para facilitar la movilidad internacional con beneficios tanto para los individuos como para la recuperación económica. Su implantación debe hacerse de forma técnicamente sólida y no discriminatoria.

BIBLIOGRAFÍA

- Hall V, Foulkes S, Charlett A, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study). England: June to November 2020 medRxiv 2021011321249642; doi: 10.1101/2021011321249642.
- Anónimo. Duration of immunity and reinfection following SARS-CoV-2 infection [Internet], Dublin: reinfection-following-SARS-CoV-2-infection.pdf. Health Information and Quality Authority (HIQA); 11 November 2020 [Consultado 5 Dic 2020] Disponible en: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-11/Advice_Duration-of-immunity-and-. 2020. DOI:
- Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(4):e13520. DOI: 10.1111/eci.13520
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529). DOI: 10.1126/science.abf4063
- van der Hoek L. SARS-CoV-2 Re-infections: Lessons from Other Coronaviruses. *Med (N Y).* 2020;1(1):23-8. DOI: 10.1016/j.medj.2020.12.005
- Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 dIPdPyRdV. Estrategia de vacunación frente a COVID19 en España. 2021. Actualización 4. . https://www.msbsgobes/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion4_EstrategiaVacunacionpdf.
- Study. ZCS. Vaccine after effects more common in those who already had COVID. 2021. <https://covidjoinzoe.com/post/vaccine-after-effects-more-common-in-those-who-already-had-covid.>
- Krammer F, K. S, PARIS team, V S. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. . *MedRxiv [Preprint]* 2021 doi:10.1101/2021012921250653v1.
- Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, al. e. Single dose vaccination in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2. *MedRxiv [Preprint]* 2021 doi:10.1101/2021013021250843v2.
- Prendecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet.* 2021. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00502-x
- Wise J. Covid-19: People who have had infection might only need one dose of mRNA vaccine. *Bmj.* 2021;372:n308. DOI: 10.1136/bmj.n308
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *MedRxiv* 2021, preprint doi: 10.1101/2021030121252652
- Rheumatology EAoA. EULAR View-points on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs. 2020. https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patientscfm.
- Alexander JL, Moran GW, Gaya DR, Raine T, Hart A, Kennedy NA, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(3):218-24. DOI: 10.1016/s2468-1253(21)00024-8
- Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int.* 2021;41(3):509-18. DOI: 10.1007/s00296-021-04792-9
- Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres-Jaen M, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines - an EAACI-ARIA position paper. *Allergy.* 2020. DOI: 10.1111/all.14726
- Anónimo. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States. . *Morbidity and Mortality Weekly Report* 6 de enero de 2021 Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7002e1-H.pdf?ACSTrackingID=USCDC_921-DM45827&ACST.
- Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021. DOI: 10.1111/all.14739
- Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Jr., Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.047
- Rojas-Pérez-Ezquerro P, Crespo Quirós J, Tornero Molina P, Baeza Ochoa de Ocariz ML, Zubeldia Ortuño JM. Safety of new mRNA Vaccines Against COVID-19 in Severe Allergic Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021: DOI: 10.18176/jiaci.0683
- 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
- Torjesen I. Covid-19: Norway investigates 23 deaths in frail elderly patients after vaccination. *Bmj.* 2021;372:n149. DOI: 10.1136/bmj.n149
- Prevention. CfDca. Local reactions, systemic reactions, adverse events and serious adverse events: Moderna COVID-19 Vaccine. December Obtenido en <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/reactogenicityhtml.>
- Prevention. CfDca. Local reactions, systemic reactions, adverse events and serious adverse events: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2020. Obtenido en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicityhtml.>
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet.* 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32137-1
- Shaan Lakshmanappa Y, Elizaldi SR, Roh JW, Schmidt BA, Carroll TD, Weaver KD, et al. SARS-CoV-2 induces robust germinal center CD4

- T follicular helper cell responses in rhesus macaques. *Nat Commun.* 2021;12(1):541. DOI: 10.1038/s41467-020-20642-x
28. Mortazavi S. Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccination Associated Axillary Adenopathy: Imaging Findings and Follow-Up Recommendations in 23 Women. *AJR Am J Roentgenol.* 2021. DOI: 10.2214/ajr.21.25651
29. Edmonds CE, Zuckerman SP, Conant EF. Management of Unilateral Axillary Lymphadenopathy Detected on Breast MRI in the Era of Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccination. *AJR Am J Roentgenol.* 2021. DOI: 10.2214/ajr.21.25604
30. Lehman CD, Lamb LR, D'Alessandro HA. Mitigating the Impact of Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccinations on Patients Undergoing Breast Imaging Examinations: A Pragmatic Approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2021. DOI: 10.2214/ajr.21.25688
31. Rivas MN, Ebinger JE, Wu M, Sun N, Braun J, Sobhani K, et al. BCG vaccination history associates with decreased SARS-CoV-2 seroprevalence across a diverse cohort of health care workers. *J Clin Invest.* 2021;131(2). DOI: 10.1172/jci145157
32. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32661-1
33. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
34. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, S K, Agrawal U, et al. Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people 2021. doi:102139/ssrn3789264
35. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2034201
36. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truysers C, et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *Jama.* 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.3645
37. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
38. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
39. Mahase E. Covid-19: US suspends Johnson and Johnson vaccine rollout over blood clots. *Bmj.* 2021;373:n970. DOI: 10.1136/bmj.n970
40. Intensifying vaccine production. *Bull World Health Organ.* 2020;98(5):302-3. DOI: 10.2471/blt.20.020520
41. Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, Carpp LN, et al. Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials. *Ann Intern Med.* 2020. DOI: 10.7326/m20-6169
42. Haque A, Pant AB. Efforts at COVID-19 Vaccine Development: Challenges and Successes. *Vaccines (Basel).* 2020;8(4). DOI: 10.3390/vaccines8040739
43. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *Jama.* 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.3199
44. Mallapaty S. Can COVID vaccines stop transmission? Scientists race to find answers. *Nature.* 2021. DOI: 10.1038/d41586-021-00450-z
45. ECDC. SARS-CoV-2 increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update. 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-covid-19-14th-update-15-feb-2021pd>.
46. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts CH, Alemany A, Corbacho-Monné M, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30985-3
47. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. *medRxiv 2021*. doi: 10.1101/2021.02.06.21251283
48. Petter E, Mor O, Zuckerman N, Oz-Levi D, Younger A, Aran D, et al. Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2. *medRxiv 2021*. doi: 10.1101/2021.02.08.21251329
49. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers - Eight U.S. Locations, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(13):495-500. DOI: 10.15585/mmwr.mm7013e3
50. Europe ECoHRCo. Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms Rome. 1950.
51. De Miguel Beriain I, J. R. Immunity passports, fundamental rights and public health hazards: a reply to Brown et al. *J Med Ethics* 2020;46(10):660-661. DOI: 10.1136/medethics-2020-106814.
52. Xafis V, Schaefer GO, Labude MK, Zhu Y, Hsu LY. The Perfect Moral Storm: Diverse Ethical Considerations in the COVID-19 Pandemic. *Asian Bioeth Rev.* 2020;1-19. DOI: 10.1007/s41649-020-00125-3
53. Persad G, Emanuel EJ. The Ethics of COVID-19 Immunity-Based Licenses ("Immunity Passports"). *Jama.* 2020;323(22):2241-2. DOI: 10.1001/jama.2020.8102
54. Childress JF, Faden RR, Gaare RD, Gostin LO, Kahn J, Bonnie RJ, et al. Public health ethics: mapping the terrain. *J Law Med Ethics.* 2002;30(2):170-8. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2002.tb00384.x
55. Mullin E. "Immunity passports" could create a new category of privilege: being infected with the virus could come with more freedom. *OneZero*. Accessed April 30, 2020.
56. Ajana B. Immunitarianism: defence and sacrifice in the politics of Covid-19. *Hist Philos Life Sci.* 2021;43(1):25. DOI: 10.1007/s40656-021-00384-9
57. Brown RCH, Kelly D, Wilkinson D, Savulescu J. The scientific and ethical feasibility of immunity passports. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):e58-e63. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30766-0
58. Liew CH, Flaherty GT. Immunity passports to travel during the CO-

- VID-19 pandemic: controversies and public health risks. *J Public Health (Oxf)*. 2020. DOI: 10.1093/pubmed/fdaa125
59. Salud. OMDI. «Pasaportes de inmunidad» en el contexto de la COVID-19: nota científica, 24 de abril de 2020. <https://appswho.int/iris/handle/10665/331903>
 60. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*. 2020;369(6505):812-7. DOI: 10.1126/science.abc4776
 61. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):578-82. DOI: 10.1038/s41586-020-2608-y
 62. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):Cd013652. DOI: 10.1002/14651858.Cd013652
 63. Madrid. Cd. Guía de Medidas frente a la Infección por Coronavirus en Centros Residenciales Sociosanitarios de Mayores de la Comunidad de Madrid de las Consejerías de Sanidad y Políticas Sociales, Familias, Igualdad y Natalidad. . Actualización de 22 de febrero de 2021 https://www.comunidadmadrid/sites/default/files/doc/servicios-sociales/protocolo_actualizado_22_02_21.pdf Consultado del 4 de marzo de 2021.
 64. Mallapaty S. Vaccines are curbing COVID: Data from Israel show drop in infections. *Nature*. 2021;590(7845):197. DOI: 10.1038/d41586-021-00316-4
 65. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzl E, et al. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. *MedRxiv* 2021020621251283; 2021. DOI: 10.1101/2021.02.06.21251283
 66. Vacunaciones. CIdSMdSGdTTcdVnC-dlPdPyRd. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España, Actualización 4. 26 febrero 2021. . Disponible en: https://www.msbsgobes/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion4_EstrategiaVacunacion.pdf. 2021. DOI:
 67. Giubilini A. Vaccination ethics. *Br Med Bull*. 2020. DOI: 10.1093/bmb/ldaa036
 68. COVID-19 CCdfal. Vacuna frente a la COVID-19. 22 diciembre 2020. Disponible en https://www.wicomemes/adjuntos/adjunto_29331608757475.pdf.
 69. Bowen RAR. Ethical and organizational considerations for mandatory COVID-19 vaccination of health care workers: A clinical laboratorian's perspective. *Clin Chim Acta*. 2020;510:421-2. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.003
 70. Comité de Bioética de España. Cuestiones ético-legales del rechazo a las vacunas y propuestas para un debate necesario. 19 enero 2016. Disponible en <http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/es/cuestiones-etico-legales-rechazo-vacunas-propuestas-debate-necesariopdf.2016>. DOI:
 71. González-Melado FJ, Di Pietro ML. The vaccine against COVID-19 and institutional trust. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.08.001