Documento

Versión 5.2
7 julio 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

Portada: www.freepik.es/garrykillian

Sociedad Española de Quimioterapia: infección y vacunas

Documento

Juan J. Picazo

Vacuna frente al COVID-19

Versión 5.2
7 julio 2021

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

E-mail: jpicazo@microb.net

Esta nueva versión añade algunos datos: El virus emplea los receptores de entrada ACE2 del ratón y del visón, ampliando el espectro de los posibles huéspedes, con las posibles implicaciones epidemiológicas.

Respecto a la vacuna de Astra Zeneca, se ha demostrado que alargando el intervalo entre la primera y la segunda dosis se obtiene mejor respuesta inmune. Una tercera dosis (booster) de esta vacuna con un intervalo de 8 a 16 semanas, obtuvo títulos significativamente mayores que a los 28 días de la segunda dosis. Con respecto a Comirnaty (BNT/Pfizer), se comprueba que puede mantenerse 1 mes (31 días) a 2-8ºC. (envase sin abrir), con lo que facilita su utilización.

Se abre un nuevo epígrafe revisando la contagiosidad de los individuos vacunados y se resalta la importancia de la inmunidad celular en la defensa frente al virus

RESUMEN

La pandemia por COVID-19 ha producido en nuestra sociedad un colapso sanitario, económico y psicológico enorme. Los sanitarios han tenido que enfrentarse a uno de los mayores retos en la historia, tratando de señalar a la población cómo enfrentarse a esta enfermedad. Hemos aprendido que las vacunas suponen el gran instrumento para lucha contra las enfermedades infecciosas y empezaron a aparecer un gran número de ellas, no como producto de la casualidad sino como producto del enorme avance experimentado en os últimos años con las vacunas frente a nuevas enfermedades infecciosas, frente a otras enfermedades como el Alzheimer y especialmente frente al cáncer. Todo este conocimiento se ha aplicado a esta enfermedad. Los médicos se lamentaban de la escasa información que disponían ante las preguntas de los pacientes. Este documento quiso ser una respuesta ante esas inquietudes, con un afán científico, con evidencias que pusieran de lado los datos sin comprobar y los bulos. Ante una avalancha de información, mucha de ella sin la adecuada revisión por expertos, como se señala en la introducción, cualquier publicación queda obsoleta en el momento de publicarse, y optamos por una publicación "on line", con la incorporación de versiones. Esta publicación "on line" se ha ido publicando en los documentos de la Sociedad Española de Quimioterapia, en https://seq.es/vacunacion-covid-19

1. INTRODUCCION

Según el estudio de las causas más frecuentes de muerte en Estados Unidos, en 2020 se ha comprobado un incremento de la mortalidad del 17,7% comparado con el 2019 [1]. La COVID-19 se ha convertido este año en la tercera causa de muerte en USA detrás de las enfermedades cardíacas y del cáncer (345.323 fallecimientos). El incremento por otras causas, especialmente cardíacas, Alzheimer y diabetes, puede reflejar también según estos autores la ruptura del sistema sanitario que impidió la detección precoz y el manejo terapéutico de estas enfermedades, junto al incremento en los fallecimientos por sobredosis de drogas.

Los casos en niños han incrementado en las estadísticas de USA [2, 3], y los datos a 31 de marzo de 2021, encontramos de un total de casos en todas las edades de 25.446.361, un número de casos en niños de 3.405.638, lo que supone un 13,4% del total de casos (4.524,8 casos por 100.000 niños). A estos datos debemos sumar que muchas de las infecciones en niños son silentes

Los resultados preliminares del ensayo en fase 3 [4] indican que la vacuna Pfizer-BioNTech demuestra una eficacia del 100% frente al virus SARS-CoV-2 en niños de 12 a 15 años de edad. Estos datos suponen un avance extraordinario para alcanzar la deseada y necesaria inmunidad de la población, y se comentan de forma más ampliada en la vacuna Pfizer-BioNTech.

Hay aspectos de la infección por COVID-19, que no co-

©The Author 2021. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

nocemos 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" [5]. Recientemente se ha observado un incremento en edades más jóvenes.

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. 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 [6].

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 actualizada 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 [7] 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 [8] 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 [9]. 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 [10].

Se ha publicado una excelente revisión sobre este tema por Lanying Du et al. [11].

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 [12]. Aquí revisaremos aquellas vacunas que previsiblemente y de forma más inmediata estén disponibles en nuestro país.

La dificultad de elaborar una vacuna depende de varios factores, incluyendo identificación de antígenos que generen respuestas protectoras, la variabilidad de los microorganismos, la duración de la memoria inmunológica, además de la diferente respuesta que puede aparecer debido a factores genéticos, de edad o ambientales [13].

La aprobación de una vacuna en España depende de la EMA (Agencia Europea de Medicinas), que dispone de unos mecanismos de aprobación específicos para la vacuna frente al COVID-19 [14].

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 et al. estudia este tema en profundidad [15]. Al final de este documento se revisa brevemente el interesante tema de la protección de grupo.

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 [16]. Dada la gravedad de la pandemia, la autorización apresurada de alguna vacuna es contemplada con preocupación por las autoridades sanitarias de todo el mundo [17-20].

El trabajo de Edwards y Orenstein [21] 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 et al. [22] indican muy certeramente aquellas estrategias a considerar para la vacunación del COVID-19:

1. La selección del o de 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 [11, 23, 24]. La inclusión además de algunos enzimas virales muy conservados en las diferentes cepas puede también proporcionar una mayor protección frente a este y otros posibles virus [25]. 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 baja capacidad 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 [26]. 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 [27-29]. 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) [30], por lo que la vigilancia epidemiológica en los posibles cambios en la estructura de estos virus tras la incorporación de las vacunas es esencial.

Las mutaciones

No es el objeto de este documento analizar el impacto que las mutaciones y las diferentes variantes del virus puedan tener en la epidemiología de la enfermedad. Hay buena evidencia que indica que algunas de estas variantes presentan mucha mayor transmisibilidad. El objeto de este apartado es revisar el impacto que estas mutaciones (especialmente aquellas que afectan a los antígenos que conforman las vacunas) pudieran tener en la eficacia de las vacunas que se están administrando en estos momentos [31]. La forma de analizar este impacto es evaluando la capacidad de neutralización de los sueros de pacientes convalecientes, o mejor, analizando la capacidad de neutralización de individuos plenamente inmunizados con las vacunas. En Medicina solemos decir que el paciente siempre tiene la razón. El estudio del problema en el laboratorio será de enorme utilidad, pero como se señala al final de este capítulo, la vigilancia epidemiológica de los individuos vacunados nos dará la clave del impacto real de este problema.

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).

A pesar de la baja capacidad de mutación señalada anteriormente, se han detectado muchas mutaciones [32] que han dado lugar a variantes del virus, algunas de estas mutaciones afectan a la proteína pico (S), concretamente al RBD, que es el lugar clave para la entrada del virus a la célula y por los tanto el objetivo de todas las vacunas.

En la actualidad, el número de variantes se ha ido incrementado y parecía imprescindible disponer de una denominación común que evite confusiones. Por ello, el CDC de los Estados Unidos a través de un grupo de expertos inter-agencias ha elaborado una clasificación en tres grupos [33], recogiendo los datos publicados por varios autores [34-45] y otros. A continuación, se incluye un resumen de esta clasificación, con el nombre original, el nombre de la OMS, el lugar de su primer hallazgo y los atributos de las variantes.

La aparición en Vietnam de una nueva variante muy transmisible y todavía no clasificada por la OMS será objeto de seguimiento (Tabla 1 y 2).

Tabla 1 **Variantes de interés. Cambios en el receptor de unión, reducción en la neutralización por anticuerpos generados tras la infección o la vacunación [33]**

Nombre	Nombre OMS	Identificado en primer lugar	Atributos
B.1.525	Eta	Reino Unido/Nigeria – Diciembre 2020	Reducción potencial en la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales Reducción potencial en la neutralización por suero de convaleciente o post-vacunado
B.1.526	Iota	Estados Unidos (Nueva York) – Noviembre 2020	Eficacia reducida de la combinación del tratamiento con anticuerpos monoclonales bamlanivimab y etesevimab (se desconocen las implicaciones clínicas). Existen tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales Reducción en la neutralización por suero de convaleciente o post-vacunado
B.1.526.1		Estados Unidos (Nueva York) – Octubre 2020	Reducción potencial en la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales Reducción potencial de la neutralización `por suero de convaleciente o post-vacunado
B.1.617		India – Febrero 2021	Reducción potencial en la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales Reducción potencial en la neutralización por suero de convaleciente o post-vacunado
B.1.617.1	Kappa	India – Diciembre 2020	Reducción potencial en la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales Reducción potencial en la neutralización por suero post-vacunado
B.1.617.3		India – Octubre 2020	Reducción potencial en la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales Reducción potencial en la neutralización por suero post-vacunado
P.2	Zeta	Brasil – Abril 2020	Reducción potencial en la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales Reducción potencial en la neutralización por suero post-vacunado

Tabla 2 **Variantes preocupantes. Además de los atributos de las variantes de interés, muestran evidencias de impacto en el diagnóstico, tratamiento y en las vacunas. Evidencia de incremento en la transmisión. Evidencia de incremento de la gravedad de la enfermedad [33]**

Nombre	Nombre OMS	Identificado en primer lugar	Atributos
B.1.1.7	Alpha	Reino Unido	~50% incremento de transmisión Potencial incremento en la gravedad, basado en las tasas de hospitalización y de mortalidad No hay impacto en la eficacia de los anticuerpos monoclonales Mínimo impacto en la neutralización por suero de convaleciente o de post-vacunado
B.1.351	Beta	Sudáfrica	~50% incremento de transmisión Significativa reducción en la eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales combinado con bamlanivimab y etesevimab. Existen tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales Reducción en la neutralización con suero de convaleciente o de post-vacunado
B.1.427	Epsilon	Estados Unidos - (California)	~20% incremento de transmisión Ligera disminución de la eficacia de la combinación de bamlanivimab y etesevimab (se desconocen las implicaciones clínicas). Existen tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales Reducción en la neutralización con suero de convaleciente o de post-vacunado
B.1.429	Epsilon	Estados Unidos - (California)	~20% incremento de transmisión Disminución de la eficacia de la combinación de bamlanivimab y etesevimab (se desconocen las implicaciones clínicas). Existen tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales Reducción en la neutralización con suero de convaleciente o de post-vacunado
B.1.617.2	Delta	India	Incremento de transmisión Potencial reducción de la neutralización con el tratamiento de algunos anticuerpos monoclonales Potencial reducción en la neutralización con sueros de post-vacunados
P.1	Gamma	Japón/Brasil	Importante disminución de la eficacia de la combinación de bamlanivimab y etesevimab. Existen tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales Reducción en la neutralización con suero de convaleciente o de post-vacunado

VARIANTES CON GRAVES CONSECUENCIAS: Además de los atributos de las variantes preocupantes muestran evidencias de impacto en las medidas clínicas (demostración de fallos en el diagnóstico, evidencias de reducción significativa en la eficacia de las vacunas o un número desproporcionado de casos en vacunados o una muy baja protección vacunal frente a los casos graves, reducción significativa de la eficacia de los tratamientos aprobados, o una gravedad mayor en los procesos e incremento de las hospitalizaciones).

En la actualidad, no se han encontrado casos en este grupo de Variantes con Graves Consecuencias. La situación epidémica en la India ha sido y es muy preocupante. Cabe señalar que el día 25 de abril pasado se produjeron un total de 352.991 nuevas infecciones [46], la mayor cifra diaria en el mundo, superando la de USA del 2 de enero que fue de 300.000. Se estima que la quinta parte de los ciudadanos indios han sido infectados (270 millones de un total de 1.400 millones). Se han detectado varios factores que pueden haber intervenido; la emergencia de nuevas variantes (se comentará a continuación), el incremento de las relaciones sociales sin restricciones (motivos políticos, religiosos, celebraciones, etc.) y las bajas coberturas vacunales. En cuanto a las nuevas variantes, la aparición de la variante B.1.617 se ha convertido en dominante en algunas regiones (similar a lo ocurrido con la variante P1 en Brasil) se ha detectado en otros países y contiene varias mutaciones, dos de ellas relacionadas con una mayor transmisibilidad y con una eventual resistencia a la respuesta inmune (L452R y E484Q). Sin embargo, una reciente publicación [47] indica que el suero de convalecientes y el suero de vacunados con la vacuna Covaxin son capaces de neutralizarla, aunque con un ligero descenso en la eficacia [48].

Esta variante India (B.1.617) se ha extendido rápidamente a docenas de países y ha dado lugar a 3 subtipos diferentes denominados B.1.617.1 (la original, kappa), B.1.617.2 y B.1.617.3 [49]. Las incógnitas a desvelar son la distinta capacidad de estos subtipos para transmitir la enfermedad, la capacidad para producir una enfermedad más grave y el potencial para evadir la respuesta inmune tras padecer la enfermedad o recibir la vacunación. La variante B.1.617.2 (delta) parece que incrementa la transmisibilidad y puede remplazar a la B.1.1.7. en el Reino Unido. Esta mayor transmisibilidad podría variar entre un 20% o un 50%, una diferencia que puede ser muy notable de cara a los próximos meses. En segundo lugar, parece que al menos el subtipo B.1.617.2 (variante delta) está implicado en una mayor gravedad, con incremento de hospitalización, y en tercer lugar, con respecto a la capacidad de evasión de las vacunas, por los datos disponibles, la mayoría de los hospitalizados por B.1.617.2 no estaban vacunados. Sin embargo, la B.1.617.1 contiene la mutación 484Q que está asociada con el escape a la vacuna [50], por lo que las vacunas podrían ser menos efectivas frente a este subtipo. En cualquier caso, el impacto de estas variantes en países con escasos recursos y bajo nivel de vacunación puede ser grave y refuerza una vez más la urgencia en obtener elevados niveles de vacunación cuanto antes. La variante delta (B.1.617.2) es una variante preocupante, con un incremento del riesgo de hospitalización [51, 52]. En el Reino Unido, el incremento de esta variante que representa más del 85% de los nuevos casos, ha supuesto un aumento notable de visitas a los Servicios de Urgencia, duplicando los ingresos en el hospital, observándose especialmente en las escuelas de primaria y secundaria del Reino Unido. Este incremento está ocasionando un debate sobre la relajación de medidas, especialmente la necesidad de llevar mascarillas.

Los datos de casos confirmados en el Reino Unido [53] indican que de 806 hospitalizados con la variante delta, 527 estaban no vacunados y 84 (aproximadamente el 10%) habían recibido dos dosis de la vacuna. El impacto de estos datos está haciendo reflexionar sobre la relajación de las medidas frente al COVID-19.

Los resultados sobre la eficacia de la vacuna ChAdOx1 (Astra/Zeneca) ante la variante B.1.351 (Sudafricana) han sido muy reveladores sobre esta variante de escape [42], frente a la que se observa una eficacia del 10,4%. Estos resultados serán comentados con mayor detenimiento en la vacuna ChAdOx1. Se ha demostrado igualmente una disminución de la eficacia de las vacunas mRNA (Pfizer y Moderna) frente a esta variante, utilizando suero de vacunados en cuya resistencia interviene muy probablemente la mutación E484K, que se encuentra en la variante sudafricana (B.1.351) así como en la brasileña (P1), que afectarían igualmente a las vacunas de Novavax y de Janssen (Johnson & Johnson).

Las vacunas mRNA pueden modificarse con mayor facilidad para adaptarse a las nuevas variantes, y se han publicado resultados preliminares del ensayo clínico en fase 2 de una vacuna m-RNA-1273.351 de Moderna, adaptada a la variante B.1.351 [54]. Los resultados indican buena tolerancia y un incremento en la neutralización frente a esta variante y frente a la variante P1. El ensayo continúa evaluando una vacuna multivariante (mRNA-1273.211).

Necesitamos más evidencias clínicas sobre la eficacia de las vacunas frente a procesos leves o moderados e incluso graves de Covid-19, incluyendo las nuevas variantes. Como acabamos de ver, la industria productora de las vacunas está ya realizando los estudios pertinentes para actualizarlas a la situación epidemiológica actual, teniendo presente la posible pérdida de efectividad con el tiempo y por ello la necesidad en el futuro de eventuales revacunaciones. Investigadores de la Universidad de Oxford han demostrado que alargando el intervalo entre la primera y la segunda dosis a 45 semanas, obtenían un incremento del título de anticuerpos [55], y los anticuerpos IgG específicos frente a las cuatro variantes estudiadas (D614G, alfa, beta y delta) fueron significativamente mayores tras la segunda dosis de la vacuna. Una tercera dosis (booster) de la vacuna con un intervalo de 8 a 16 semanas, obtuvo títulos significativamente mayores que a los 28 días de la segunda dosis [56]. En el Reino Unido se plantean administrar esta tercera dosis a los individuos más vulnerables antes del invierno [57].

El reciente trabajo de Funk et al. publicado en Eurosurveillance [58] compara 19.207 casos de variantes con casos no variantes en países europeos. Los casos producidos en individuos de edad media por cepas variantes B.1.1.7, B.1.351 y P1

presentaban un mayor riesgo de hospitalización y de ingreso en UCI, lo que subraya una vez más según los autores la necesidad de alcanzar cuanto antes elevadas coberturas de vacunación y cumplir con las medidas sanitarias necesarias para reducir la incidencia y prevenir casos graves. Otra medida importante es el incremento de pruebas y el seguimiento de los contactos, con enfoque especial hacia estas variantes de interés. En el caso de la variante B.1.1.7, la introducción de la mutación E484K, proporciona una pérdida más importante de la actividad neutralizante de los anticuerpos producidos por la vacuna si lo comparamos con la actividad neutralizante de la variante B.1.1.7 sin esta mutación, representando una amenaza para la eficacia de la vacuna [50]. Es preocupante el hecho de que la mutación E484K aparezca de forma independiente y recurrente sobre la variante B.1.1.7, dada la extensión rápida y global de esta variante.

Por otra parte, aparecen datos muy alentadores de vacunas de segunda generación [59] que demuestran en ratones que tras la administración de dos dosis de vacuna modificada con la proteína S de la variante B.1.351, se producen respuestas inmunes capaces de neutralizar todas las variantes conocidas, incluyendo la cepa original. Una tercera dosis con esta vacuna incrementa el título de anticuerpos neutralizantes similares a los obtenidos frente a la cepa original.

Un aspecto preocupante en cuanto a su transmisibilidad es la comprobación de que las variantes beta (B.1.351) y gamma (P1), han mostrado su habilidad para emplear los receptores de entrada ACE2 del ratón y del visón, ampliando el espectro de los posibles huéspedes [60].

Conviene recordar que la respuesta inmune celular (células T CD8+) puede mantener el reconocimiento de la mayoría de las variantes como se ha demostrado estudiando la respuesta inmune de individuos convalecientes [61], y recientemente [62] se ha demostrado que las variantes de SARS-CoV-2 analizadas (B.1.1.7, B.1.351, P.1, y CAL.20C) no alteran principalmente la reactividad total de las células T de SARS-CoV-2; aunque, las disminuciones observadas resaltan la importancia de la monitorización activa de la reactividad de las células T en el contexto de la evolución del SARS-CoV-2. En cualquier caso, conviene recordar que si la transmisión del virus se mantiene, la probabilidad de que nuevas variantes emerjan es mayor, algunas de ellas potencialmente menos sensibles a la protección por las vacunas [63]. Una vez más, urge obtener elevadas coberturas de vacunación.

En estos momentos, Las variantes que nos preocupan son la llamada británica (B.1.1.7), la variante llamada sudafricana (B.1.351), la variante llamada brasileña (P1), y recientemente las encontradas en el sur de California (B.1.427y B.1.429), y muy especialmente la variante B.1.617 encontrada en la India. En estos momentos no se han encontrado Variantes con graves consecuencias.

Se han publicado resultados preliminares de una vacuna mRNA (Moderna, mRNA-1273.351), con resultados muy prometedores frente a esta variante

Las mutaciones del virus son un hecho. La vigilancia epidemiológica de los individuos vacunados nos dará la clave del impacto real de este problema

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:

a. Virus vivo atenuado. No parece recomendable su uso

b. Virus inactivado. Proporcionaría una respuesta inmune frente a todo el virus

c. Proteínas virales (esenciales para la infección viral)

d. 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.

e. 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 [64]

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 [65].

En cuanto al régimen de vacunación, ha producido contro-

versia 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 [66]. . Datos actuales de efectividad "en el mundo real", ponen en evidencia que una sola dosis de la vacuna BNT162B2 - BioNTech / Pfizer puede proteger hasta un 90% de las infecciones a los 21 días de la primera administración y mucho más (hasta un 100 %) de los casos graves (hospitalizaciones, ingresos en UVI, fallecimientos), permitiendo retrasar la segunda dosis. En el apartado de esta vacuna se indicará con mayor extensión este importante hallazgo [67, 68].

Recientemente [69] se ha puesto en evidencia que la inoculación de una sola dosis de las vacunas mRNA en un individuo que haya padecido la infección da lugar a un incremento exponencial de la respuesta inmune. En otra publicación más extensa [70], encuentran que una sola dosis de una vacuna mRNA (Pfizer o Moderna), da lugar a una respuesta inmune inmediata en esas personas seropositivas, con títulos de anticuerpos post-vacunación similares o superiores a los de los participantes seronegativos que han recibido dos dosis de la vacuna. Además del interés que este dato puede tener en los individuos que la hayan padecido (sintomáticamente o asintomáticamente), tiene el valor del ahorro que supone en este colectivo (cada vez mayor) de una dosis de refuerzo. Los detractores del retraso en la segunda dosis indican que la administración de una segunda dosis probablemente alargue el tiempo de defensa inmunitaria frente al virus y proporciona un título de anticuerpos y en general de respuesta inmune mayor [71]. El retraso en la segunda dosis pudiera por tanto producir un descenso en la inmunidad que propicie el desarrollo de variantes de escape como se ha probado en individuos inmunodeprimidos [72]. Indudablemente, el impacto del régimen de vacunación en este escape dependerá de la eficacia inmunitaria conferida por una sola dosis [73], y como acabamos de señalar hay importantes datos de la respuesta con las vacunas mRNA. En cualquier caso, todo esto necesita más evidencias.

La posibilidad de añadir un adyuvante para mejorar la respuesta inmune, que se ha ensayado por ejemplo en la vacuna de Novavax.

Acceso prioritario a las vacunas

En cuanto al acceso prioritario a las vacunas, la Unión Europea[74], ha señalado los siguientes grupos:

- profesionales sanitarios
- personas mayores de 60 años
- personas que por su estado de salud se encuentran en situación de especial riesgo
- trabajadores esenciales fuera del sector sanitario
- trabajadores que no pueden distanciarse socialmente
- grupos socioeconómicos vulnerables y otros grupos de mayor riesgo

La experiencia de Israel, que con una estructura totalmente centralizada con una consolidada capacidad de respuesta ante emergencias ha conseguido vacunar a gran parte de la población en poco tiempo, ha sido estudiada por varios autores [75-77]. Además de la disposición de abundantes dosis de vacunas para toda la población, han evitado la utilización de parámetros muy complicados para la implementación de las vacunas, recurriendo al simple criterio basado en la edad, con un único punto de corte de los 60 años. En Holanda, por ejemplo, los tres grupos más representados en las UCI se encuentran entre los 60 y los 75 años de edad, y por lo tanto toda estrategia que ignore a estos grupos no conseguirá aliviar la presión del sistema sanitario. Es obvio que esta pandemia ha enseñado a todas las autoridades internacionalmente a proceder en casos de emergencia nacional y prepararnos para una posible pandemia futura.

4. Vacunación de embarazadas

Las mujeres embarazadas tienen riesgos mayores en el caso de contraer la infección. Un riesgo ajustado de 3.0 de ser ingresadas en la UCI, un riesgo ajustado de necesitar ventilación invasiva de 2.9, un riesgo ajustado de necesitar oxigenación de 2.4 y un riesgo ajustado de fallecer de 1.7 si lo comparamos con el resto de la población [78]. Las embarazadas han sido excluidas de los ensayos clínicos previos, por lo que no hay datos sobre la eficacia de las vacunas en esta población ni de la protección eventual de los recién nacidos. Sin embargo, en USA han ocurrido a fecha de 1 de marzo pasado más de 73.600 infecciones y 80 fallecimientos en embarazadas. En dos Centros de USA se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes [79] en 131 mujeres de 18-45 años (84 embarazadas, 31 en lactación y 16 no embarazadas) tras el consentimiento informado, que recibieron las vacunas mRNA (Pfizer/BioNTech, y Moderna), recogiendo todos los datos de efectos adversos, tomando muestras de sangre, de leche materna y sangre del cordón umbilical. Se encontraron importantes títulos de IgG frente al virus en las mujeres embarazadas, en las lactantes y en las no embarazadas (grupo control) superiores a los encontrados en las mujeres embarazadas que sufrieron la infección. Tras la dosis de refuerzo se encontraron niveles superiores de IgG en la sangre, que se trasladaron al feto a través de la placenta y al neonato a través de la leche materna. Todos estos datos que necesitan confirmación (Perl 2021, son muy alentadores y sugieren que la vacunación de las embarazadas y de las mujeres lactantes pueden dar lugar a una inmunidad robusta en la madre y en el recién nacido. Hay un documento general sobre este tema que puede consultarse [80].

Un trabajo reciente [81], empleando la base de datos VAERS de USA (sistema para reportar efectos adversos por las

vacunas) ha revisado un total de 35.691 casos de mujeres embarazadas entre 16 a 54 años que recibieron vacunas mRNA comparando con el mismo grupo de edad de mujeres no embarazadas. La reactogenicidad fue muy similar a la observada en embarazadas antes de la pandemia; las mujeres embarazadas no reportaron mayor frecuencia de efectos adversos que las mujeres no embrazadas, excepto náuseas y vómitos, que fueron ligeramente más frecuentes tras la segunda dosis.

El Consejo Interterritorial acaba de publicar la actualización 7 de las Estrategias de vacunación, [82] y respecto a las embarazadas señala que teniendo en cuenta las evidencias disponibles [83], se propone vacunar a las embarazadas o en periodo de lactancia con vacunas de ARNm cuando les corresponda según el grupo de priorización al que pertenezcan.

5. Contagiosidad de los vacunados

La posibilidad de que los vacunados puedan eventualmente contraer la infección y contagiar a otras personas ha sido motivo de preocupación. Disponemos de abundantes datos de la protección de las vacunas frente al virus, que pueden mitigar en su caso la posibilidad de infección de los vacunados, que caso de infectarse poseen una carga viral muy inferior a la de los no vacunados [84] y por lo tanto tienen una menor capacidad infecciosa para otras personas. Esta reacción se produce en otras infecciones como una respuesta de la memoria inmunológica que reduce la replicación viral y elimina las células infectadas [85], y ha sido igualmente comprobada en el caso del COVID-19 [86]. En efecto, se ha observado en estudios con elevadas cohortes que personas mayores en residencias, que tras la vacunación han sufrido una infección por este virus tienen un potencial más bajo de transmisión que los no vacunados [87], demostrando en contactos familiares una posibilidad de transmisión del 40-50% menor que con los no vacunados [88].

En un trabajo pendiente de revisión [89], se demuestra que la eficacia vacunal para evitar la transmisión de la infección a otros, varía desde la vacuna BNT/Pfizer (94%), Moderna (80%), Janssen (65%) a Astra-Zeneca (50%). Indudablemente, estos resultados requieren confirmación pero indican con claridad que los vacunados tiene una notable menor contagiosidad que los no vacunados, y una vez más pone en evidencia la necesidad de obtener elevadas coberturas vacunales cuanto antes.

6. El pasaporte de vacunación

La lenta resolución de la pandemia provoca en la población un cansancio y el rechazo a las normas para la prevención de su extensión y un deseo urgente en la "vuelta a la normalidad", con las implicaciones que para el comercio y el turismo supone. A la vista de la eficacia y efectividad de las vacunas disponibles, se está planteando el empleo de un "Pasaporte de Vacunación", que asegure que una determinada persona está vacunada y por tanto no supone un riesgo para sí mismo y para los demás si relaja las precauciones para evitar el contagio. Esta opción, que está ganando más aceptación, choca en estos momentos con algunos problemas [90, 91]:

1. No conocemos bien las posibilidades que un vacunado tiene de contagio. Sabemos por modelos animales y por estudios en individuos vacunados que la eliminación de virus es menor e incluso nula en estos casos, pero la posibilidad de transmisión no ha sido completamente descartada.

2. La disponibilidad de vacunas en el mundo y especialmente en nuestro país, es muy limitada por lo que como se ha señalado es moralmente cuestionable su empleo en estos momentos.

3. Habría que definir con claridad las actividades permitidas para aquellos que dispongan del "Pasaporte" (físico o digital), así como la identidad del regulador, aunque en nuestro caso se trataría probablemente del Ministerio de Sanidad con la participación de las Comunidades Autónomas. En algunos países este pasaporte no sería posible, por no disponer de una base de datos nacional o por considerarse información confidencial, aunque las Regulaciones Sanitarias Internacionales permiten en algunos caso (fiebre amarilla por ejemplo) requerir prueba de vacunación o de otra profilaxis.

4. Estas actividades permitidas deberían ser revisables a la vista de las evidencias disponibles en cuanto al riesgo para el vacunado y para sus contactos (efectividad dependiendo de la vacuna, efectividad en prevenir la transmisión, duración de la inmunidad, protección de grupo, aparición de nuevas variantes, etc.).

Existen ya algunas experiencias que pueden orientar esta iniciativa, especialmente el documento de levantamiento de restricciones para las personas que se han recuperado de una infección por Covid-19 [92]. En cualquier caso, ha pasado ya más de un año de pandemia con las restricciones importantes que han afectado a los individuos (con las alteraciones físicas y psicológicas que esto implica) y a la economía de los países. Estamos obligados a estudiar y evaluar medidas razonables que permitan volver a una relativa normalidad, manteniendo todas las garantías. La Unión Europea ha aprobado un 'certificado COVID-19 de la UE para los nacionales de la Unión que hayan sido vacunados frente a la COVID-19, que cuenten con un test PCR negativo, o que hayan superado la enfermedad recientemente, que estará en vigor únicamente durante un año. Este Certificado, que se emitirá en formato digital o en papel, se aprobará por procedimiento de urgencia, de modo que esté disponible para el verano y permita la libre circulación de los ciudadanos de la UE.

7. Alternar vacunas

Es una regla general que no deben alternarse las vacunas, de modo que, en este caso, si se administra la primera dosis con la vacuna BioNTech de Pfizer debe suministrarse la misma para la segunda dosis. Como veremos a continuación, disponemos en Europa de varias vacunas, aunque dada la elevada demanda, el suministro podría tener eventualmente problemas. Por ello, se está planteando la posibilidad de alternar vacunas y para ello es necesario efectuar el adecuado ensayo clínico que pruebe que el intercambio de vacunas es posible, obteniendo al menos la misma respuesta inmune que con la administración de la misma vacuna.

El Departamento de Salud y de Cuidados Sociales del Reino Unido acaba de comenzar ese ensayo Clínico [93]. Este estudio será el primero del mundo que analice los efectos de administrar diferentes vacunas en la primera y segunda dosis, obteniendo además datos de los efectos de diferentes intervalos entre ambas dosis.

El ensayo se realizará con 800 personas, mayores de 50 años y tendrá 8 brazos:

1. Dos dosis de Oxford/AstraZeneca con 28 días entra ellas

2. Dos dosis de Oxford/AstraZeneca con 12 semanas entre ellas (grupo control)

3. Dos dosis de Pfizer/BioNTech con 28 días entre ellas

4. Dos dosis de Pfizer/BioNTech con 12 semanas entre ellas (grupo control)

5. Primera dosis de Oxford/AstraZeneca y segunda dosis de Pfizer/BioNTech con 28 días entre ellas

6. Primera dosis de Oxford/AstraZeneca y segunda dosis de Pfizer/BioNTech con 12 semanas entre ellas

7. Primera dosis de Pfizer/BioNTech y segunda dosis de Oxford/AstraZeneca con 28 días entre ellas

8. Primera dosis de Pfizer/BioNTech y segunda dosis de Oxford/AstraZeneca con 12 semanas entre ellas

La revista Lancet, acaba de publicar los resultados preliminares de este estudio [94] multicéntrico, randomizado en el que se indica la reactogenicidad preliminar de 461 participantes que han recibido su segunda dosis de vacuna. La vacunación heteróloga produjo mayor reactogenicidad que la homóloga, con fiebre, escalofríos, cansancio, cefaleas, dolor articular, cefaleas y dolor muscular, aunque en todos los casos de forma leve o moderada (no necesitaron en ningún caso hospitalización), observada generalmente en las 48 horas posteriores a la inmunización. Los participantes necesitaron la toma de paracetamol en los siguientes casos:

1. Oxford/AstraZeneca, Oxford/AstraZeneca: 36%
2. Astra/Zeneca, BNT/Pfizer: 57%
3. BNT/Pfizer, BNT/Pfizer: 41%
4. BNT/Pfizer, Oxford Astra/Zeneca : 60%

Tomando los datos de la ingesta de paracetamol, resultan muy elevados si comparamos los resultados de la vacunación homóloga BNT/Pfizer, BNT/Pfizer con los del ensayo clínico en fase 3 [95, 96], y superiores a los publicados en el ensayo prospectivo observacional de efectividad realizado en el Reino Unido [97] en el que se encontraban igualmente efectos secundarios con menor frecuencia que los publicados en los ensayos en dase 3 de estas vacunas (22% tras la segunda dosis de BNT/Pfizer).

Estamos pendientes de la publicación del estudio completo en el que se incluyan los resultados de la eficacia de las diferentes combinaciones, en los que los datos de inmunogenicidad serán claves para conocer el alcance real de estas combinaciones.

En España, el Instituto de Salud Carlos III ha realizado un ensayo clínico similar, administrando la segunda dosis a un número de vacunados con AstraZeneca con la vacuna BioNTech/Pfizer, y comparando los resultados con otro grupo de control. Los resultados en el grupo de intervención (segunda dosis con BioNTech/Pfizer), en relación a la seguridad, han sido reacciones fundamentalmente leves (68,3%) o moderadas (29,9%), con dolor en el sitio de inoculación, induración, cefalea y mialgia, sin reportar efectos adversos graves. Los resultados de inmunogenicidad, han sido excelentes con un incremento en la media geométrica de los títulos de IgG anti-RBD de 109% a los 14 días de la vacunación ($p<0.0001$), un incremento frente a la proteína S del 37,4% y un incremento de cuatro veces en la inmunidad celular [98]. Se trata de un trabajo de referencia que será muy importante para relanzar la vacunación.

Se ha publicado la Nota a la Actualización 7 del Ministerio de Sanidad [82], en la que tras el informe del Comité de Bioética [99] y de la reunión de la Comisión de Salud Pública de 18 de mayo de 2021, se acordó la administración de Cominarty (BNT/Pfizer) como segunda dosis en las personas menores de 60 años pendientes de completar la pauta de vacunación, obedeciendo a los datos recientes de seguridad y de respuesta inmune observada con esta vacunación. Posteriormente, en el pleno del Consejo Interterritorial del SNS, de 19 de mayo, se acordó que aquellas personas que rechazaran esta vacunación pudieran ser vacunadas con Vaxzevria (Astra/Zeneca) previo consentimiento informado.

8. Duración de la inmunidad

Los anticuerpos están producidos por las células B, que a su vez están reguladas por las células T. Los anticuerpos y las células T forman la respuesta inmune frente a los virus; los anticuerpos protegen a las células para ser infectadas, las células T actúan sobre las células infectadas. En estos momentos estamos fundamentalmente midiendo la respuesta inmune a través de los anticuerpos neutralizantes (son más sencillos de analizar que las células T), pero esto no es más que parte de nuestras defensas, conviene recordarlo.

Los títulos de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 disminuyen lentamente con el tiempo [100]. Los títulos de anticuerpos específicos para determinados antígenos se mantienen en las células plasmáticas de larga vida en la médula ósea mucho después de que desaparezca el antígeno. Efectivamente, las células B de memoria son el segundo instrumento de la memoria humoral. Si se produce una nueva exposición al antígeno, estas células se expanden rápidamente y se diferencian en plasmoblastos secretores de anticuerpos; los datos actualmente disponibles indican que infecciones inaparentes de SARS-CoV-2 generan una respuesta prolongada de células B de memoria [101].

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 [102]. 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[103]. 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 [104]. Se ha demostrado que estas células T continúan reaccionando frente al SARS-CoV-2 al menos 17 años más tarde [105]. Las células T específicas frente a la infección por SARS-CoV presentan una reactividad cruzada potencial frente a los péptidos del virus SARS-CoV-2, soportando por lo tanto la noción de que los pacientes con COVID-19 puedan desarrollar una inmunidad celular de larga duración. En otra publicación [106], se demuestra que las células T (CD4 y CD8) con memoria específica frente a SARS-CoV-2 persisten y se espera que jueguen un importante papel protector frente a una re-exposición al virus.

Hay múltiples trabajos (en Alemania, Singapur, Reino Unido, Suecia, etc.) que indican la presencia de células T específicas frente a SARS-CoV-2 en el 20% al 50% de personas sin conocimiento de previa exposición al virus [107].

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 [108]. Hay que resaltar sin embargo, que este fenómeno no es bien conocido [109] y encontramos a veces una inmunidad frente a la infección muy positiva en personas mayores de 70 años.

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 se 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 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 [110].

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.

En estos momentos, y tras millones de dosis administradas de la vacuna Pfizer-BioNTech y millones de dosis de la vacuna de Moderna administradas en USA, se han declarado cuadros de anafilaxis (niveles 1, 2 o 3) en 4,7 casos por millón de dosis de Pfizer-BioNTech y en 2,5 casos por millón de dosis de Moderna, sin mortalidad [111].

3.2.1. VACUNAS APROBADAS

3.2.1.1. BNT162B2 - BioNTech / Pfizer (BNT/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 -60º C a -80ºC, aunque soporta 31 días a temperaturas de 2ºC a 8ºC.

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 o 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 o 30 µg de la vacuna BNT162b1 que codifica al Dominio que se Une al Receptor (RBD) de la proteína pico del virus [112]. 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 (≥38º 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 10µg 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, de-

mostrando 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 [113]. El 95,2% de los participantes incluyendo los que recibieron 10µg 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 [114], 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. [95], 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 Commiittee [115] 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 [95, 116, 117]. 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 -60ºC y -80ºC., aunque puede mantenerse durante 31 días a 2ºC-8ºC. 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 [95] y en la misma reunión, la FDA , 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 (≥38ºC) 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 et al. [118], 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 [119], 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 toda 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. Por otra parte, se han publicado algunos casos raros de trombocitopenia (20 casos en total, 9 recibieron Pfizer y 11 Moderna) coincidiendo con la administración de estas vacunas de ARNm [120]. Algunos de estos pacientes presentaban una trombocitopenia previa a la vacunación y no está claramente establecida la causalidad.

La Agencia Europea de Medicamentos (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 [121]. 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 disponen de ella. Comienza 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).

Como se ha señalado en el capítulo de vías y régimen de vacunación, los datos en Israel tras más de 500.000 administraciones de la primera dosis de la vacuna, número muy superior al de los ensayos clínicos [67, 68], se ha observado en el "mundo real" que el número de infectados aumentó en los 8 días posteriores a la vacuna (dato que los autores explican por la sensación de los vacunados de estar protegidos, cuando la respuesta inmune se desarrollará a partir de la tercera semana de la primera dosis). En efecto, cuando estudiamos los datos desde el día 14 al día 21 vemos una disminución de la incidencia, con una **efectividad del 91% con solamente una dosis de vacuna**. Esta reducción de la enfermedad es mucho más notable (superior al 90% y posiblemente muy cercana al 100%) si evaluamos los casos de enfermedad grave (hospitalizaciones, estancias en UCI, mortalidad) [95, 122, 123]. Estos datos confirmarían la estrategia británica de administración de una sola dosis, retrasando la segunda dosis, protegiendo a un mayor número de personas antes y reduciendo el número de infecciones graves. Estos datos obtenidos en la situación real, fuera de los ensayos clínicos, se vienen demandando tras el elevado número de vacunados en el mundo, y en este caso confirman que esta vacuna proporciona un alto nivel de protección, aunque sólo tras tres semanas después de la primera dosis. En este mismo sentido, la publicación de Skowronski et al.[124]., señalan una eficacia del 92,6% antes de administrar la segunda dosis, similar a la obtenida tras la primera dosis de la vacuna de Moderna del 92,1% [125]. En resumen, una dosis de BNT162b2 (BNT/Pfizer) o de ChAd0X1 (Astra/Zeneca) dieron lugar a una reducción sustancial de las hospitalizaciones por COVID-19 en personas con 80 años o más [126].

Están ya apareciendo datos de efectividad tras la vacunación de un elevado número de personas con las vacunas disponibles. En Israel, hay datos muy recientes del impacto que la vacunación masiva en la efectividad "en el mundo real" [127]. Un total de 596.618 personas vacunadas con BNT162b2 durante el período del 20 de Diciembre de 2020 a 1 de Febrero del 2021, fueron controladas emparejándolas con el mismo número de individuos no vacunados (relación 1:1). Se obtuvieron resultados a los 14-20 días tras la primera dosis, a los 21-27 días tras la primera dosis y a los 7 días tras la segunda dosis. Los datos obtenidos incluían: Infección documentada, COVID-19 sintomático, Hospitalización, Enfermedad grave y Mortalidad (Tabla 3):

Tabla 3 | **Efectividad de la vacuna COMIRNATI (BionTech/Pfizer)**

	14-21 días tras 1 dosis	21-27 días tras 1 dosis	7 días tras 2 dosis
Infección documentada	46%	60%	92%
COVID-19 sintomático	57%	66%	94%
Hospitalización	74%	78%	87%
Enfermedad grave	62%	80%	92%
Mortalidad	72%	84%	-

Estos datos obtenidos a partir de una población de vacunados cercana a los 600.000, indican la elevada efectividad de la vacuna con resultados similares a los obtenidos en el ensayo aleatorizado [95] señalando una efectividad similar a la eficacia publicada en el ensayo. Otra publicación reciente [97] indica una reducción en el riesgo de infección **con una sola dosis** de esta vacuna del 69% a los 21-44 días y del 72% a los 45-59 días, comparados con los controles no vacunados. Otros datos de efectividad se han publicado en vacunados en Qatar [128], en los que había una presencia predominante de las variantes B.1.1.7 y de B.1.351. La efectividad frente a infección documentada por B.1.1.7 fue del 89,5%, y frente a B.1.351 fue del 75%. Frente a cualquier enfermedad grave, crítica o fatal fue del 97,4%. El estudio de cohortes realizado obtiene resultados muy similares, con una efectividad frente a la variante B.1.1.7 del 87% y frente a la variante B.1.351 del 72,1%. EL CDC ha publicado los resultados de la efectividad de las vacunas mRNA en USA para la prevención de la infección en personal sanitario (CDC-MMWR 2 de Abril 2021) [129]. De un total de 3.950 participantes, 2.479 (62,8%) recibieron dos dosis de estas vacunas y 477 (12,1%) una sola dosis. Entre los participantes no vacunados, 1,38 infecciones por SARS-Co V-2 por 1.000 personas-días fueron declaradas. La efectividad de la vacuna fue del 90% en total inmunización (dos dosis) y del 80% con inmunización parcial.

Como hemos señalado anteriormente, acaban de publicarse los resultados preliminares del ensayo en fase 3 [4] en los que se indica que la vacuna Pfizer-BioNTech demuestra una eficacia del 100% frente al virus SARS-CoV-2 en niños de 12 a 15 años de edad. Este estudio incluía 2.260 niños, encontrando 18 casos en el grupo placebo (n=1.129) y ninguno en el vacunado (n=1.131). Se ha lanzado un ensayo similar en niños de 6 meses a 11 años de edad en el que se evaluará la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna (dos dosis con 21 días de separación) en 3 grupos de edad: 6 meses a 2 años; 2 a 5 años; y 5 a 11 años. Estos datos suponen un avance extraordinario para alcanzar la deseada y necesaria inmunidad de la población. Con los datos disponibles [130], la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado esta vacuna para niños en edades de 12 a 15 años [131]. Esta vacuna en estudios de efectividad en el mundo real. Ha demostrado sólo una modesta reducción de la eficacia frente a la variante delta (B.1.617.2) con un 87,9% de eficacia frente al 93,4% de eficacia ante la B.1.1.7. Cabe considerar también que la vacuna desarrolla no solamente anticuerpos neutralizantes sino también células T CD4+ y CD8+y anticuerpos citotóxicos no neutralizantes, con gran eficacia, demostrando que la neutralización no mide el poder protector completo de la respuesta a la vacuna [132-134] (Tabla 4)

Tabla 4 **Neutralización de las variantes [48]**

VARIANTE		NEUTRALIZACION
B.1.1.7	Reino Unido	+++ (93,4%)
P1	Brasil	+++
B.1.351	Sudáfrica	++ Respuesta celular*
Delta (B1617.2)	India	++ (87,9%)

***La respuesta inmune celular reconoce múltiples variantes [128, 135, 136]**

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 ± 10ºC.

   1 mes (31 días) días a 2-8ºC. (envase sin abrir) [137]

   6 horas a un máximo de 25ºC (diluido).

   2 horas a un máximo de 25ºC (concentrado).

6. Asegúrese de que los viales concentrados están separados de los diluidos

Almacenamiento: Necesita conservarse a temperaturas de -60º C a -80ºC, aunque soporta 31 días a temperaturas de 2ºC a 8ºC (envase sin abrir), un máximo de 6 horas a 25ºC (diluido) y una máximo de 2 horas a 25ºC (concentrado) El vial contiene 5 dosis (6 dosis dependiendo de la jeringa). Necesita diluir el concentrado antes de su administración. Se administra en dos dosis intramusculares con 21 días o más de separación. En la actualidad, a la vista de los datos de inmunogenicidad y de la necesidad de cubrir cuanto antes a los no vacunados, el Ministerio de Sanidad recomienda que, por debajo de los 79 años, la segunda dosis de Pfizer y Moderna se administre a las 8 semanas

3.2.1.2 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 -20º C, aunque soporta 30 días a temperatura de 5ºC. 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 [138].

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 protección. 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 [139], 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 reciente publicación de Widge et al.[140], 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 [138]. 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 [125] (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 [125].

En lo referente a la seguridad 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 (-20º C), se mantiene durante 30 días en la nevera (5º 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.

El estudio de **seguridad** (Estudio 301), recientemente publicado [123] 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 [141]. 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 la rara aparición de casos de trombocitopenia, nos referimos de nuevo al trabajo de Lee de 2021 y a la reciente comunicación de la EMA-JANSSEN sobre la alerta a los profesionales sanitarios para en su caso tratarlos.

En cuanto a los resultados de **eficacia** [142] (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 aprobó con fecha 17 de diciembre 2020 la vacuna en USA [143], por lo que en USA están disponibles 2 vacunas frente al COVID-19.

En cuanto a la efectividad, nos remitimos a la publicación del CDC [144] descrita en la anterior vacuna mRNA, en la que se señalaba una efectividad de la vacuna del 90% en total inmunización (dos dosis) y del 80% con inmunización parcial.

Variantes: Al igual que la vacuna anterior, en estos momentos sabemos que la vacuna proporciona títulos de anticuerpos neutralizantes, sin reducción de la neutralización, frente a la variante británica (B.1.7.7) con una reducción moderada frente a la variante sudafricana (B.1.351) y desconocemos su actividad frente a la variante India (B.1.617). Moderna está estudiando la posibilidad de una tercera dosis para incrementar el título de anticuerpos neutralizantes y ha presentado datos de una nueva vacuna (mRNA-1273.351 con buena tolerancia y con efectividad frente a alguna variante , que podría incluirse en el futuro en una vacuna multivariante (mRNA-1273.211).

[41, 54, 145]

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 [146] (EMA-Moderna), que incluye información importante para pacientes y para profesionales.

No necesita diluirse. Almacenamiento: Debe conservarse a temperaturas de -20º C, aunque soporta 30 días a temperatura de 2-8ºC. 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 (deltoides) el día 1 y a los 28 días de la primera.

3.2.1.3. 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 [147, 148]. 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 ϒ. 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 [149].

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 se demostraron en el día 14 tras la primovacunación [147].

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 [150]. 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 del amplio ensayo clínico que tiene lugar en USA, nos proporcione más datos de la respuesta inmunitaria, especialmente de células T.

Voysey et al. han publicado en la revista Lancet un trabajo [122] 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 [151]; 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 [152].

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%).

Sería conveniente disponer de 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, comunicó la autorización temporal de esta vacuna el 30 de Diciembre, concluyendo que la vacuna es segura y efectiva [153]. Esta vacuna está pendiente de los resultados 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 ha evaluado, 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. El día 29 de enero de 2021, la Comisión Europea, basado en el informe de la Agencia Europea del Medicamento, ha aprobado el uso de esta vacuna en personas de 18 años o

más, a través de una autorización de comercialización condicional, siendo por tanto la tercera vacuna aprobada en Europa para el COVID-19 [154]. . Según la Agencia, la seguridad de la vacuna se ha basado evaluando un total de 24.000 personas (la mitad recibieron la vacuna y la otra mitad placebo). La eficacia se basó en el cálculo de los resultados del estudio COV002, realizado en el Reino Unido y el Estudio COV003, realizado en Brasil, que mostraron una reducción del 59,5% del número de casos sintomáticos.

En el importante aspecto de la protección frente a casos graves (hospitalizaciones) se encontraron 0 casos en los 5.258 vacunados con dos dosis. En los vacunados con al menos una dosis, no se encontraron hospitalizaciones a los 22 días de la primera dosis. En el estudio prospectivo observacional realizado en el Reino Unido [97], se ha observado una eficacia **con una sola dosis** de esta vacuna del 39% a los 12-20 días y del 60% a los 21-44 días tras la administración.

En el momento de la aprobación, no hay datos suficientes en pacientes de edades superiores a 55 años, por lo que algún país se ha planteado no emplear esta vacuna en individuos superiores a esta edad.

Datos recientes [42] que han sido comentados brevemente en el capítulo de las mutaciones, son la eficacia de esta vacuna frente a la variante B.1.351 (Sudafricana). En este ensayo de la vacuna frente a placebo se demuestra que tras dos dosis de la vacuna no se encontró eficacia frente a la variante B.1.351, en casos de Covid-19 leves o moderados (eficacia en general del 21,9% y eficacia frente a los casos producidos por la variante B.1.351 del 10,4%). No se ha podido analizar la eficacia frente a casos graves dado que no aparecieron estos casos ni en los vacunados ni en los que recibieron placebo. Hay que subrayar que los estudios anteriores en los que no se hallaron estos resultados fueron realizados antes de que esta variante emergiera en Sudáfrica. Estos datos son importantes dada la extensión global de esta variante y la otras variantes que incluyen mutaciones similares [155]. Se han publicado estudios de inmunogenicidad de la vacuna [56], con resultados interesantes. En primer lugar, se demuestra que alargando el período entre la primera y la segunda dosis, se obtiene un incremento del título de anticuerpos tras la segunda dosis; en segundo lugar, una tercera dosis de la vacuna incrementa la respuesta de anticuerpos y la respuesta de células T.

A la vista de la limitada información sobre la vacuna en personas mayores, España administrará la vacuna Covid-19 de AstraZeneca solo a la población entre los 18 y 55 años. Así lo decidió el viernes, 5 de febrero de 2021, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), aunque recientemente se ha ampliado su uso hasta los 65 años.

La aparición en varios países de procesos de trombosis, algunos combinados de trombosis y trombocitopenia tras la administración de esta vacuna ha despertado la inquietud en la población, especialmente en aquellos que han recibido la primera dosis y esperan la segunda, cuando las autoridades españolas suspendieron temporalmente el empleo de esta vacuna por un principio de precaución. La distinción que la EMA ha realizado es si se trata de un proceso casual (temporalidad, es decir que coincide en el tiempo pero que no está producido por la vacuna) o causal (producido por la vacuna). Por otra parte, debe valorarse el riesgo-beneficio a la vista del enorme impacto de la enfermedad. La Agencia Europea de Medicamentos, [156], ha indicado que la vacuna es segura y eficaz y en estos momentos no hay motivos para cancelar el uso de la misma por no encontrar una relación causal de estos efectos con la administración de la vacuna. Por otra parte, revisados los casos de trombo-embolismo acaecidos, el número es menor que los esperados en la población en general, sin relación con un lote determinado de la vacuna, por lo que se reiniciará su empleo dados los estudios de riesgo-beneficio que han realizado. Se incluirá en la ficha técnica de la vacuna un aviso sobre la vigilancia de estos procesos. Más recientemente, y a la vista de algunos nuevos casos de tromboembolismo [157, 158], la Agencia Europea ha vuelto a confirmar que el riesgo-beneficio de la vacuna continúa siendo positivo. Estos tipos muy raros de trombosis (con trombocitopenia) incluyeron trombosis venosa en sitios inusuales como trombosis sinusal venosa cerebral y trombosis venosa esplénica, así como trombosis arterial. La mayoría de los casos notificados hasta ahora se han producido en mujeres menores de 60 años y ocurrieron dentro de las 2 semanas posteriores a que la persona recibiera su primera dosis. Hay una experiencia limitada con la segunda dosis.

En cuanto al mecanismo, se cree que la vacuna puede desencadenar una respuesta inmune que conduce a un trastorno similar a una atípica trombocitopenia inducida por heparina, mediados por anticuerpos activadores de las plaquetas, anticuerpos frente al factor plaquetario 4 (PF4) [157, 159]. En base a estos datos, se ha indicado que el tratamiento con transfusiones de plaquetas debe ser evitado, y debe considerarse la administración de un anticoagulante no heparínico e inmunoglobulina intravenosa [160]. En este momento, no es posible identificar factores de riesgo específicos. Estos efectos que no pudieron ser detectados en los ensayos clínicos, por su rareza, se han observado ahora con más de 34 millones de vacunados, y deben contemplarse en el contexto de la incidencia de la trombosis del seno venoso cerebral en la población general que se encuentra entre 0,22 a 1,57 casos por 100.000 personas al año [161].

Según la EMA, los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas del tromboembolismo y la trombocitopenia para que puedan tratar con prontitud a las personas afectadas de acuerdo con las directrices disponibles, e indicar a las personas que reciben la vacuna que deben buscar atención médica si desarrollan: síntomas de coágulos sanguíneos como dificultad para respirar, dolor torácico, hinchazón de las piernas, dolor abdominal persistente, síntomas neurológicos como dolores de cabeza intensos y persistentes y visión borrosa o petequias más allá del lugar de vacunación después de unos días. La FACME ha elaborado un documento muy completo sobre este problema [162]. No cabe duda que estos datos han producido en la población cierta desconfianza hacia esta vacuna, que resulta muy negativa para la vacunación en esta pandemia en general.

La EMA finaliza su informe señalando que los beneficios de la vacuna siguen superando los riesgos para las personas que la reciben. La vacuna es eficaz para prevenir el COVID-19 y reducir las hospitalizaciones y muertes. En nuestro país, en estos momentos, se restringe su uso a mayores de 60 años, hasta los 69 años. Por otra parte, como señalamos en el punto 3.6 (alternar vacunas), se está planteando la utilización de una segunda dosis a los que recibieron la primera de AstraZeneca con una vacuna de ARNm (PfizerBioNTech o Moderna), alternativa que ha propuesto la Autoridad Sanitaria Francesa y que se encuentra en estudio. El Ministerio de Sanidad ha publicado la Nota 7 [82], en el que indica la conveniencia de administrar la segunda dosis de esta vacuna con Comirnaty (BNT/Pfizer). Ver 3.1.6, alternar vacunas.

Se trata de viales multidosis, conteniendo 8 o 10 dosis de 0,5 ml

NO CONGELAR. Proteger de la luz

En España se utilizará de momento exclusivamente en la población de mayores de 60 años

Almacenamiento: Viales cerrados, 6 meses a 2ºC-8ºC. Viales abiertos (tras una primera vacunación): 48 horas a 2ºC-8ºC. Seis horas a temperatura ambiente (30ºC)

Se utilizan 2 inyecciones intramusculares en el brazo (deltoides), la segunda dosis entre 4-12 semanas de la primera

3.2.1. 4. Ad26.COV2.S – JANSSEN VACCINES

Se trata de una vacuna recombinante cuyo vector es un adenovirus serotipo 26 (Ad26) que codifica la proteína S, completa y estabilizada. Este vector, que es incapaz de replicarse, ha sido usado anteriormente para la vacuna frente al Ébola (aprobada por la Agencia de Medicina Europea) [18] y frente a otros virus. Estudios realizados en hámsteres indican que una sola dosis de la vacuna protegen a los animales frente a la inoculación intranasal del virus [163]. Por otra parte, los resultados de la inmunización en primates no humanos [164], ha alentado el estudio en Fase 1-2a de esta vacuna en humanos.

La estructura de la proteína S elegida para la vacuna es fundamental para obtener un antígeno estable y que dé lugar a una respuesta inmune adecuada. En este caso, la proteína elegida (S.PP), en estudios en ratones, dio lugar a un alto título de anticuerpos neutralizantes con elevada capacidad de unión, posiblemente debido al efecto estabilizante de las sustituciones elegidas [165].

Se ha publicado el ensayo en Fase 1-2a [166], vacunando a una cohorte de 18 a 55 años (cohorte 1) otra de 65 años o más (cohorte 3), cuyos resultados se publican aquí. Los inmunizados recibieron diferentes dosis, una alta y otra más baja. La cohorte 2 (cuyos resultados se publicarán posteriormente) trata de comparar la respuesta a largo plazo de una dosis frente a dos dosis.

Con respecto a la **seguridad**, los efectos adversos en la cohorte 1 (18-55 años de edad), los efectos locales (más frecuentemente dolor en el sitio de la inoculación) se observaron en el 64% de los inmunizados con baja dosis y en el 78% de los que recibieron alta dosis. En cuanto a los efectos adversos sistémicos en esta cohorte (más frecuentemente cansancio, cefaleas o mialgias) aparecieron en el 65% de los vacunados con baja dosis y en el 84% de los que recibieron dosis más alta. La cohorte 3 (65 años o más), los efectos adversos locales se dieron en el 41% de los receptores de baja dosis y en el 42% de los de alta dosis. Los efectos sistémicos se reportaron en el 46% de los de baja dosis y en el 55% de los de alta dosis.

Los efectos adversos sistémicos de grado 3 en la cohorte 1, aparecieron en el 9% de los de baja dosis y en el 20% de los de alta. En la cohorte 3, los respectivos porcentajes fueron del 1% y del 2%. Como se puede observar, los individuos de 65 años o más sufrieron menos efectos adversos que los más jóvenes.

Los resultados de **inmunogenicidad** han sido muy prometedores, con más del 90% de anticuerpos neutralizantes en el día 29 y del 100% en el día 57 en los voluntarios entre 18 a 55 años, con la única dosis.

La FDA acaba de analizar el día 26 de febrero de 2021 los resultados del ensayo en fase 3 para su aprobación en USA. Los datos aportados al 164 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee [167], indican lo siguiente:

El estudio 3001, se ha realizado con una sola dosis de la vacuna Ad26.COV2.S, con un total de 43.783 individuos aleatorizados que recibieron la inoculación: 21.895 la vacuna y 21.888 placebo (salina). En cuanto a la edad de los vacunados en el estudio global, el 67% tenían entre 18-59 años, el 33% ≥60 años, el 19% ≥65 años y sólo el 4% de edad ≥75 años. Se incluyeron pacientes con comorbilidades (obesidad, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con alteraciones cardíacas graves).

En lo referente a la **seguridad**, se realizó un seguimiento de los vacunados durante una media de 58 días. Los efectos adversos locales fueron leves (grado 1 o 2) y desaparecieron a los 2-3 días tras la inoculación. Los efectos adversos sistémicos fueron poco frecuentes, con cansancio, cefaleas y mialgia.

Recientemente se han publicado datos sobre una posible asociación de esta vacuna con fenómenos trombóticos y trombocitopenia [168], similares a los publicados en el caso de la vacuna de AstraZeneca [157, 159], que han provocado que la FDA y el CDC hayan recomendado una pausa en el uso de esta vacuna en los Estados Unidos (CDC-Janssen 2021) por un principio de precaución, a partir del martes 13 de abril de 2021, aunque no se haya demostrado una causalidad. El Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) celebrará su segunda reunión de emergencia para debatir la vacuna J&J/Janssen COVID-19 el 23 de abril de 2021. Señalan que las personas que hayan recibido la vacuna J&J/Janssen COVID-19 en las últimas tres semanas que desarrollen dolor de cabeza intenso, dolor abdominal, dolor en las piernas o dificultad para respirar deben buscar atención médica de inmediato. En su reunión de 20 de abril de 2021 (EMA-JANSSEN, 2021), el Comité de Seguridad

de la EMA (PRAC), tras revisar 8 casos de trombosis en combinación con trombocitopenia en personas que recibieron la vacuna COVID-19 de Janssen en los Estados Unidos, concluyó que se debía añadir una advertencia sobre coágulos sanguíneos inusuales con plaquetas en sangre bajas a la información del producto para la vacuna COVID-19 Janssen. El Comité de Seguridad también concluyó que estos eventos deberían figurar como efectos secundarios muy raros de la vacuna. Los profesionales sanitarios deben indicar a las personas que reciben la vacuna que deben buscar atención médica si desarrollan: síntomas de coágulos sanguíneos como dificultad para respirar, dolor torácico, hinchazón de las piernas, dolor abdominal persistente, o síntomas neurológicos como dolores de cabeza intensos y persistentes y visión borrosa, o petequias más allá del lugar de vacunación después de unos días. La infección por Covid-19 se asocia con un riesgo de hospitalización y muerte. La combinación notificada de coágulos sanguíneos y plaquetas en sangre bajas es muy rara, y los beneficios generales de la vacuna COVID-19 Janssen en la prevención de COVID-19 superan los riesgos de efectos secundarios, por lo que los CDC recomiendan que se reanude el uso de la vacuna Janssen de Johnson & Johnson contra el COVID-19 [169]

Hay que resaltar que se han vacunado más de 7 millones de personas en el mundo con esta vacuna (con una incidencia inferior de estos casos de 1 en 1 millón) [170] y que los vectores empleados en estas vacunas son diferentes (humano en el caso de AstraZeneca y de chimpancé en el caso de Janssen). El empleo por lo tanto de estas dos vacunas continuará, acelerando todo el proceso de vacunación como necesitamos.

En lo referente a la **eficacia**, frente a COVID-19 sintomático de cualquier edad del **66,9%** (comienzo al menos de los 14 días de la vacunación) y del **66,5%** (comienzo al menos a los 28 días de la vacunación). Como se ve en la siguiente tabla, en el total de los casos se obtuvo una eficacia frente a **COVID-19 grave/crítica** a los 14 días del 76,7% y a los 28 días del 85,4%, con mejores resultados en la franja de edad de 18 a 59 años. **Menor eficacia para las personas de 60 o más años**. En este estudio no se encontraron fallecimientos por COVID-19 en los vacunados a partir del día 28 tras la vacunación. Se trata de resultados positivos, especialmente para una vacuna que requiere una sola dosis (Tablas 5 y 6).

En Sudáfrica, a pesar de la presencia de la variante B.1.351, a partir del día 28 tras la vacunación no hubo hospitalizaciones en los vacunados (frente a 6 en el grupo placebo) ni fallecimientos (frente a 5 en el grupo placebo), lo que indica que esta vacuna tiene una cierta protección frente a esta preocupante variante.

Hay que subrayar que en esta misma reunión de la FDA se puso en evidencia que la eficacia de la vacuna continuaba incrementándose hasta el día 56 alcanzando un valor medio del 92%, aunque este dato tiene escasa fiabilidad dado el bajo número de participantes en ese momento. En base a estos datos, el 26 de febrero de 2021, la FDA ha aprobado el uso en USA de la vacuna de Janssen.

La Agencia Europea de Medicamentos, ha aprobado esta vacuna con fecha de 11 de marzo de 2021, para la vacunación de personas a partir de los 18 años, en una sola inyección habitualmente en el músculo deltoides [171]. La protección comienza alrededor de los 14 días tras la inoculación, aunque se desconoce de momento la duración de la misma. La compañía seguirá durante dos años más a los vacunados en los ensayos para obtener mayor información. Se han observado algunos casos de alergia (hipersensibilidad) y como en el resto de las vacunas, está indicado el seguimiento de los vacunados durante 15 a 30 minutos tras la inoculación. En más de 1 por cada 10 personas se pueden observar efectos locales (dolor en el lugar

Tabla 5 — **Eficacia frente a COVID-19 Grave/Crítica (%)**

	Comienzo ≥14 días	Comienzo ≥28 días
TOTAL	76,7%	85,4%
18-59 años	80,5%	91,7%
≥60 años	68,5%	70,3%

Tabla 6 — **Empleando los datos de los diferentes países en los que se ensayó la vacuna, se obtienen los siguientes resultados [167]**

PAIS Variante (%)	GRAVEDAD	EFICACIA VACUNAL (>día 28)
USA	Moderada-Grave/Crítica	72 %
96% D614G		
3% CAL.20C	Grave/Crítica	85,9 %
BRASIL	Moderada-Grave/Crítica	68,1 %
69% P.2		
31% D614G	Grave/Crítica	87,6 %
SUDAFRICA	Moderada-Grave/Crítica	64,0 %
95% B.1.351		
3% D614G	Grave/Crítica	81,7 %

Almacenamiento: Se mantiene en una nevera normal (2-8ºC) 3 meses. En el congelador, (-15ºC a -25ºC) 2 años

Es una vacuna recombinante cuyo vector es un adenovirus serotipo 26 (Ad26) que codifica la proteína S, completa y estabilizada. No lleva adyuvantes, ni antibióticos ni conservantes.

El virus es incapaz de replicarse.

En España se administrará preferentemente entre 70 y 79 años de edad. La Comisión de Salud Pública ha ampliado con el grupo de 40 a 49 años

1 sola dosis (0,5 ml). 5 dosis por vial

de la inyección) cefaleas, cansancio y náusea, que desaparecen en 1 o 2 días tras la inoculación. Otros efectos más infrecuentes (en menos 1 de cada 100 personas) pueden aparecer. Es por lo tanto la cuarta vacuna autorizada condicionalmente por la Agencia Europea, que confía una vez más en que la compañía pueda proporcionar el número de vacunas acordado.

3.2.2. VACUNAS EN FASE DE REVISION

3.2.2.1. CUREVAC (CVnCoV)

Se trata de una vacuna mRNA (similar a la BNT/Pfizer Comirnaty, y a la Astra/Zeneca ChAdOx1), que codifica la proteína S (Spike) del virus, estabilizada, que consiste exclusivamente de nucleótidos no modificados químicamente que puede en principio aplicarse a dosis menores comparativamente, envuelta en una nanopartícula lipídica, que se han empleado previamente en la inmunoterapia del cáncer [172, 173]. Ha sido ensayada en hámsteres y ratones, a los que tras la vacunación se les administró dosis del virus salvaje, con excelente protección [174], induciendo una respuesta potente, dependiente de dosis y del calendario de administración, dando lugar a una respuesta celular específica de CD4+ y CD8+ células T. Estas últimas se ha demostrado frente a la infección sintomática de la gripe en ausencia de anticuerpos protectores [175]. Esta tecnología la ha utilizado el laboratorio previamente para MERS-CoV y para SARS-CoV. Estos estudios permitían suponer una buena vacuna en términos de potencia y seguridad para pasar a la fase 2b/3.

Los ensayos realizados en primates no humanos (macacos Rhesus) [176], evidencian que la vacuna tiene un efecto protector frente a la inoculación in vivo del virus por vía intranasal o intratraqueal, demostrando ser una vacuna segura e inmunogénica, dando lugar a una respuesta inmune humoral y celular.

En los ensayos en Fase 1 en voluntarios humanos [177], se probaron dos dosis de la vacuna con 28 días de separación de 2 µg y de 12 µg por dosis, demostrando seroconversión (4 veces incremento del título de anticuerpos neutralizantes) a las dos semanas de la vacunación con 12 µg, por lo que esta dosis se selecciona para los ensayos posteriores.

Desafortunadamente, en los resultados preliminares del ensayo en fase 2b/3 con esta vacuna [178], en el que participaron 40.000 individuos de 10 países en Latinoamérica y en Europa, se observa un 47% de eficacia vacunal para la prevención de casos de COVID-19 de cualquier gravedad, eficacia inesperadamente baja y los resultados no permiten concluir una eficacia en los mayores de 60 años. Hay que subrayar que más de la mitad de los casos (57%) fueron causados por variantes preocupantes.

Se ha publicado un estudio de seguridad e inmunogenicidad en fase 1 y fase 2 de esta vacuna en niños y adolescentes (3-17 años) [179], en el que se indica una buena tolerancia a la vacuna, con anticuerpos neutralizantes superiores con la dosis de 3 µg a los de 1,5 µg, por lo que se utilizará la dosis de 3 µg en los estudios posteriores.

Curevac y GSK están trabajando en una vacuna de segunda generación, en los que en estudios en primates no humanos no publicados, dan lugar a una más potente respuesta precoz de anticuerpos neutralizantes, con la misma dosis de 12 µg en los días 0 y día 28. Se esperan datos clínicos de esta vacuna de segunda generación para el tercer trimestre del 2021 y eventualmente obtener la aprobación para 2022.

La ventaja de esta vacuna es que soporta 3 meses a la temperatura de envera (4ºC.), lo que la convierte en idónea para países con dificultades de mantenimiento a muy bajas temperaturas. La eventual incorporación de Bayer en la producción de esta vacuna incrementará indudablemente las dosis disponibles.

3.2.2.2. NOVAVAX (NVX-CoV2373)

Se trata de una vacuna de subunidades, que contiene exclusivamente la proteína S en forma de nanopartículas termoestables, unida a un adyuvante Matrix-M, basado en saponina, que se ha comprobado que se une al receptor hACE2 [180].

Estos autores han realizado ensayos en ratones demostrando que tras su inoculación desarrollan anticuerpos frente a la proteína S, que bloquean la unión al receptor, neutralizan al virus y protegen frente a la infección por SARS-CoV-2. Da lugar también a respuesta inmune celular (CD4+, CD8+ y CD4+ células T helper, así como células B frente al antígeno. En monos babuinos producen una respuesta altamente inmunogénica que neutraliza la infección del virus y da lugar a células T específicas para el antígeno.

En otro ensayo [181], se inoculan monos macacos con la vacuna y posteriormente se les administra vía nasal e intratraqueal el virus SARS-CoV-2, (simulando la infección humana) demostrando que los animales se encuentran protegidos frente a la infección de vías altas, bajas y enfermedad pulmonar. Es importante subrayar que los primates demostraban escasa o nula presencia del virus tanto en el tracto respiratorio alto como en el bajo. Este dato hace pensar que la transmisibilidad de los vacunados sería nula o muy baja, con el impacto positivo sobre la inmunidad de grupo.

Otra reciente publicación [182] evalúa la respuesta inmune en monos macacos con una o dos dosis de 5 o 25 µg de la vacuna NVX-CoV2372. Los datos obtenidos con una dosis de vacuna indicaban una respuesta inmune protectora parcial, dependiendo de la dosis de antígeno administrada, pero tras la segunda dosis se obtenía una protección total a lo largo de tracto respiratorio, independientemente de la dosis administrada. Los anticuerpos IgG frente al antígeno S se incrementaron significativamente 21-35 veces tras la segunda dosis, así como los anticuerpos obtenidos del lavado broncoalveolar de los macacos, que se incrementaron 8 a 22 veces tras la segunda dosis. Es interesante resaltar que todos los animales tratados presentaron tras la primera dosis títulos similares de anticuerpos neutralizantes, pero solamente algunos estaban protegidos de la infección viral, lo que probablemente indica que la neutralización no explica de manera suficiente la completa protección frente a la infección. Es probable que intervengan otros factores como la función anticuerpo-efector, la diferencia en los perfiles de unión de los receptores Fc de los

macacos, la colaboración íntima entre el Fc y el Fab, demostrando la importancia de ambos extremos de la molécula en la protección inmune [164, 183]. En resumen, para obtener una respuesta protectora posiblemente necesitemos una colaboración entre la neutralización y las funciones Fc-efector y otros mecanismos inmunes que representan la clave para obtener la inmunidad en el tracto respiratorio alto y bajo. Hay que reconocer que la función de los receptores Fc, receptores específicos para los anticuerpos que se encuentran en la superficie de los leucocitos y reconocen a los anticuerpos unidos a células infectadas o a microorganismos patógenos, están teniendo mayor atención como elementos importantes en la respuesta inmune.

El ensayo en fase 1-2 de esta vacuna se ha publicado [184] para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de esta vacuna a las dosis de 5 y 25 µg, con y sin adyuvante Matrix-M1, arroja los siguientes resultados:

La evaluación de la **seguridad** demostró en la primera y segunda dosis (a los 21 días), reacciones locales y generales ausentes o muy ligeras en la mayoría de los vacunados, con una duración de dos días o menos.

En cuanto a la **inmunogenicidad**, se demostró la eficacia del adyuvante, con incrementos de la respuesta de la media geométrica de 10 veces superior o más a los obtenidos sin el adyuvante. A los 7 días de la segunda dosis, se incrementó esta respuesta 8 veces más, y a los 14 días, al doble otra vez. Las respuestas a las dosis de 5 y 25 µg fueron muy similares. Al comparar la respuesta de los anticuerpos neutralizantes tras la segunda dosis, se obtuvieron unos títulos de media geométrica 4 veces superiores a los obtenidos con los sueros de pacientes convalecientes y eran similares a los obtenidos en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los regímenes con adyuvantes indujeron una respuesta de células T CD4+ polifuncional que se reflejó en la producción de IFN-γ, IL-2 y TNF-α. En resumen, el empleo del adyuvante estimula la respuesta de anticuerpos neutralizantes y de células T (con predominancia del fenotipo Th1), que sugieren su importancia en la selección de la vacuna.

Datos preliminares de la fase 3 de esta vacuna [182] sugieren que la protección frente a la enfermedad se puede observar a los 10 días de la primera dosis, antes de la aparición de una robusta presencia de altos niveles de anticuerpos neutralizantes. Los resultados del estudio de seguridad y eficacia de esta vacuna [185] indican una eficacia del 89%, sin hospitalizaciones ni fallecimientos en los casos vacunados, con una eficacia frente a la variante alfa (B.1.1.7) del 86,3% y del 96,4% frente al resto.

Se esperan en breve los resultados completos del ensayo en fase 3, que será presentados a la Agencia Europea del Medicamento para su aprobación. Los resultados preliminares, coincidentes con lo que se acaba de señalar, indican una eficacia del 95,6 %, eficacia que aparentemente se mantiene frente a la variante británica (85,6%) y disminuye frente a la sudafricana (60%) [186, 187].

Almacenamiento: La vacuna puede almacenarse a 2ºC-8ºC.

Se trata de una vacuna glicoproteica que tiene toda la estructura de la proteína S del virus, que contiene adyuvante (Matrix-M) que potencia la respuesta inmune humoral y celular

Se administra en dos dosis

Presenta una eficacia frente a la cepa original del 95,6%, proporcionando protección frente a la variante británica (B.1.1.7) del 85,6% y menor protección frente a la cepa sudafricana (B.1.351) del 60% (según los datos preliminares de los ensayos)

Esperamos más referencias de esta vacuna, los resultados completos de ensayos en fase 3 y la eventual aprobación por la Agencia Europea del Medicamento

3.2.2.3. CORONAVAC: Vacuna COVID-19 (Vero Cell) Inactivada

Coronavac es una vacuna siguiendo el método tradicional, inactivada, conteniendo el virus SARS-CoV-2 inactivado, con hidróxido de aluminio como adyuvante, elaborada por Sinovac (China), de la que han publicado dos ensayos en fase 1/2 (el primero en adultos de 18-59 años y el segundo en adultos de 60 años o más) y un tercero en fase 3. Se conserva a la temperatura de refrigerador (2–8 °C) en un vial multidosis, conteniendo 40 dosis de 0,5 ml. cada una [188].

El primero [189], con vacunación a los 0 y 14 días y a los 0 y 28 días, con dosis de 3 µg y de 6 µg. (Tabla 7).

Tabla 7 | **Efectos adversos en la Fase 1 (18-59 años)**

	0-14 días			0-28 días		
Dosis	3 µg	6 µg	Placebo	3 µg	6 µg	Placebo
Efectos adversos	29%	38%	8%	13%	17%	13%
Seroconversión[a]	8%	50%	0%	79%	83,3%	0%
Seroconversión[b]	25%	83%	0%	83,3%	79,2%	4,4%

[a]A los 14 días de la segunda dosis
[b]A los 28 días de la segunda dosis

El efecto adverso más frecuente fue el dolor en el lugar de la inoculación

El segundo, en individuos de 60 años o más [190], se demuestra que los títulos de anticuerpos neutralizantes obtenidos con la dosis de 3 µg son similares a los obtenidos con la de 6 µg y superiores a los de 1,5 µg, por lo que decide el uso de la vacuna de 3 µ para el ensayo en fase 3, que se está realizando en varios países (Chile, China, Turquía, Indonesia, Brasil, Filipinas y Hong Kong).

Los resultados muy preliminares de Chile se han presentado, con un número de total de participantes de 434 (397 de edades de 18-59 años and 37 de edades entre 60-75 años) [191], indicando que esta vacuna inoculada a personas de 18 años o más es segura e induce la producción de IgG frente a S1-RBD con capacidad de neutralización, así como la activación de células T segregando IFN-γ tras el reconocimiento de los antígenos de SARS-CoV-2. Indudablemente, necesitamos más datos de la fase 3 para conocer la seguridad y eficacia de esta vacuna.

3.2.2.4. Gam-COVID-Vac - SPUTNIK V

Se trata de una vacuna basada en adenovirus recombinante [192-194]. Emplea como vectores dos cepas de adenovirus, la Ad26 y la Ad5, que portan el gen de la proteína de pico (proteína S). Se administra la primera dosis con rAd26 y la segunda a los 21 días con rAd5. El principio de usar dos vectores para cada dosis no es nuevo [195] y se basa en la frecuencia con la que los adenovirus infectan a los humanos [196, 197]. Esto crea un problema a veces al utilizar estos virus como vectores (portadores) de los genes del virus (en este caso, coronavirus) porque puede existir una inmunidad previa en el receptor de la vacuna que provoque la destrucción del adenovirus y por lo tanto de la vacuna. Al utilizar dos vectores diferentes en la primovacunación y en la segunda vacunación, esta posibilidad prácticamente se elimina. Es importante subrayar que los vectores (adenovirus) han sido modificados y no pueden replicarse. La utilidad de esos vectores ha sido extensamente comprobada, dando lugar a una respuesta inmune elevada, de modo que con una sola dosis proporcionan inmunidad sin necesidad de adyuvantes [197].

En un ensayo en fase 1/2, [192] se demostró respuesta inmune con anticuerpos neutralizantes y respuesta celular en todos los participantes en el día 28 tras la vacunación, sin encontrar efectos adversos graves en ningún caso. Se evaluó la forma líquida de la vacuna y la forma liofilizada, eligiendo la primera que aportaba mejor respuesta inmune.

En el ensayo clínico en fase 3 [193], se incluyeron 21.977 adultos (mayores de 18 años) que se distribuyeron de forma aleatoria (3:1), 16.501 recibieron la vacuna y 5.476 placebo (el buffer de la vacuna sin el adenovirus), que se administraron en dos dosis con 21 días de separación. La organización y el control fueron realizados por una entidad externa independiente. El resultado primario fue la proporción de participantes diagnosticados de COVID-19 confirmado por PCR tras 21 días de la primera dosis. En esta publicación se muestran los resultados preliminares en lo que se refiere a la seguridad y a la inmunogenicidad de esta vacuna. Durante este estudio se empleó la vacuna en su forma líquida que requiere el almacenamiento a -18°C, aunque el Ministerio de Salud de la Federación Rusa ha aprobado el almacenamiento a 2-8°C.

En lo referente a la **seguridad** de la vacuna, no se apreciaron efectos adversos graves relacionados con la vacuna, aunque no relacionados con la vacuna se observaron en 45 participantes del grupo de la vacuna y en 23 participantes del grupo placebo.

La **eficacia** de la vacuna a los 21 días de la primera dosis fue del 91,6%, demostrando por otra parte una disminución de la gravedad de la infección en los casos vacunados; a las dos semanas de la primera dosis una diferencia significativa con el grupo placebo, que a partir del día 21 de la vacunación la eficacia frente a los casos graves fue del 100%. En cuanto a la eficacia en los individuos mayores de 60 años no fue significativamente menor que la encontrada en el grupo de 18 a 60 años de edad, dato importante de protección de poblaciones en mayor riesgo.

Esperamos los datos completos de la fase 3 [198, 199], con los correspondientes estudios de vigilancia de seguridad y eficacia [200], y la eventual aprobación de las Agencias Regulatorias.

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 [201] 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 hacer 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 indicado 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) [202, 203]. En Estados Unidos con un número de vacunados completamente frente al COVID-19 de más de 100 millones de personas se han detectado casos de la infección en más de 10.000 de estos vacunados, casos que deben esperarse, especialmente hasta que la vacunación alcance los niveles suficientes para disminuir la transmisión [204].

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

Tabla 8 **Vacunas aprobadas o en fase de aprobación**

FABRICANTE	VACUNA	OBSERVACIONES
BioNtech/Pfizer (BNT162B2) APROBADA	ARN mensajero	Almacenamiento: Necesita conservarse a temperaturas de -60º C a -80ºC, aunque soporta 31 días a temperaturas de 2ºC a 8ºC, un máximo de 6 horas a 25ºC (diluido) y un máximo de 2 horas a 25ºC (concentrado) El vial contiene 5 dosis (6 dosis dependiendo de la jeringa). Necesita diluir el concentrado antes de su administración. Se administra en dos dosis intramusculares con 21 días o más de separación
Moderna (ARNm-1273) APROBADA	ARN mensajero	No necesita diluirse. Almacenamiento: Debe conservarse a temperaturas de -20º C, aunque soporta 30 días a temperatura de 2-8ºC. 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 (deltoides) el día 1 y a los 28 días de la primera.
Astra-Zeneca (ChAdOx1) APROBADA	Vacuna recombinante que utiliza Adenovirus de chimpancé como vector	Viales multidosis, conteniendo 8 o 10 dosis de 0,5 ml. NO CONGELAR. Proteger de la luz. En España se utilizará de momento exclusivamente en la población a partir de los 60 años Almacenamiento: Viales cerrados, 6 meses a 2ºC-8ºC. Viales abiertos (tras una primera vacunación): 48 horas a 2ºC-8ºC. Seis horas a temperatura ambiente (30ºC) Se utilizan 2 inyecciones intramusculares en el brazo (deltoides), la segunda dosis entre 4-12 semanas de la primera
Janssen (Ad26.COV2-S) APROBADA	Vacuna recombinante que utiliza un adenovirus como vector	1 sola dosis (0,5 ml.) 5 dosis por vial Almacenamiento: Se mantiene en nevera (2ºC-8ºC) 3 meses En el congelador (-15ºC a -25ºC) 2 años
Curevac (CVnCoV) PENDIENTE DE APROBACION (se está evaluando una vacuna de segunda generación)	ARN mensajero	Almacenamiento: Necesita conservarse a temperaturas de 5ºC (3 meses) 2 dosis separadas 28 días
Novavax (NVX-CoV2373) PENDIENTE DE APROBACIÓN	Se trata de una vacuna de subunidades, que contiene la proteína S, unida a un adyuvante Matrix-M	Almacenamiento: La vacuna puede almacenarse a 2ºC-8ºC. Se trata de una vacuna glicoproteica que tiene toda la estructura de la proteína S del virus, que contiene adyuvante (Matrix-M) que potencia la respuesta inmune humoral y celular Se administra en dos dosis Presenta una eficacia frente a la cepa original del 95,6%, proporcionando protección frente a la variante británica (B.1.1.7) del 85,6% y menor protección frente a la cepa sudafricana (B.1.351) del 60% (según los datos preliminares de los ensayos) Esperamos más referencias de esta vacuna, los resultados completos de ensayos en fase 3 y la eventual aprobación por la Agencia Europea del Medicamento
Coronavac Covid 19-Vaccine (Vero cell) Sinovac Life Sciences Co, LTD PENDIENTE DE APROBACION	Es una vacuna inactivada	Emplea una vacuna con virus inactivados Se conserva a la temperatura de refrigerador (2–8 °C) en un vial multidosis, conteniendo 40 dosis de 0,5 ml. cada una. Necesitamos más datos de la Fase 3 para conocer la seguridad y eficacia de esta vacuna
Gam-COVID-Vac - SPUTNIK V PENDIENTE DE APROBACIÓN	Vacuna recombinante que utiliza un adenovirus como vector	Emplea como vectores dos cepas de adenovirus, la Ad26 y la Ad5, que portan el gen de la proteína de pico (proteína S). Se administra la primera dosis con rAd26 y la segunda a los 21 días con rAd5 Almacenamiento: a -18ºC

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.

El Centro para el Control de las enfermedades (CDC) de USA [205] ha publicado unas recomendaciones dirigidas a aquellas personas que han recibido la vacunación completa, en las que se indica que los individuos vacunados presentan un importante descenso en la carga viral, identificada como clave para la transmisión. No obstante, se insiste en la necesidad de mantener todas las precauciones, especialmente ante personas de especial riesgo no vacunadas. Cuando se consiga un nivel apropiado de personas vacunadas, se podrán revisar estas restricciones. Como señala Peter Doshi (2020), sea como consecuencia de la inmunidad natural desarrollada o como consecuencia de la vacunación, no venceremos al virus hasta que alcancemos el nivel de la protección de grupo.

CONCLUSIONES

La humanidad se enfrenta a uno de los retos infecciosos más importantes de su historia, con más de 180 millones de infectados y casi 4 millones de fallecidos al día de hoy (más de 8.500 Boeing 747, es decir, más de 23 al día 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 220 millones de dosis se han administrado en el mundo según la OMS con las vacunas disponibles (en España más de 1 millón han recibido 2 dosis), y por lo tanto tenemos experiencias de la seguridad y del mantenimiento de la respuesta inmune de las 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. Es posible que las mutaciones del virus afecten a la inmunidad proporcionada por estas vacunas y será necesario hacer un seguimiento del impacto de estos cambios en la eficacia de las vacunas disponibles y en su caso realizar los cambios oportunos. Para ello sería muy importante seguir a los vacunados y comprobar si sufren infecciones por COVID-19, y secuenciar en su caso. Resultan especialmente preocupantes las variantes sudafricana (B1.351), la brasileña (P1) y la variante B.1.1.7 a la que se añade la mutación E484K, así como algunas variantes aparecidas en California y muy especialmente la recién aparecida variante India delta (B.1.617.2), frente a las que todas las vacunas en mayor o menor grado se encuentran afectadas. La industria productora de las vacunas está ya realizando los estudios pertinentes para actualizarlas si fuera necesario a la situación epidemiológica actual, diseñando vacunas de nueva generación que incluyan las secuencias mutadas y en su caso empleando antígenos virales alternativos. 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 este último caso, se ha señalado que posiblemente las vacunas proporcionan una respuesta IgM e IgG pero no IgA (en las mucosas) y que esto permitiría al virus mantenerse en las fosas nasales. Sin embargo, el estudio de AstraZeneca que incluía la toma semanal de muestras nasales, indica que en los individuos vacunados disminuye el número de infectados sintomáticos y el de asintomáticos, lo que nos hace pensar que las vacunas disminuyen la potación del virus. En cualquier caso, la **vigilancia epidemiológica** 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.

Empezamos a conocer los efectos a largo plazo tras la recuperación de la infección. El "COVID a largo plazo" constituye un conjunto de síntomas que permanecen durante semanas o meses, aparecen en cualquier persona que haya padecido COVID, aunque la edad media de estos pacientes es de 40 años, especialmente mujeres [206]. Estos datos deben ser conocidos por la población y deben animar a todos a la vacunación.

Es indudable que el levantamiento de las medidas de protección generales (distanciamiento social de más de 2 metros, mascarillas y lavado de manos), sin los adecuados niveles de vacunación, producirán más hospitalizaciones y fallecimientos que podrían haberse evitado, especialmente a la vista de la aparición de nuevas variantes preocupantes. La propuesta de levantar las restricciones al ritmo de los niveles de vacunación parece muy sensata [207]. Más infecciones significan mayor posibilidad para la extensión y la evolución de variantes de escape y se ha demostrado que la vacunación debe acompasarse a las medidas de protección [208]. Es comprensible que la población sufra el síndrome de "fatiga del comportamiento" [209], pero los responsables sanitarios deben hacer llegar a la población la importancia de estas medidas hasta que se alcancen los niveles adecuados de protección vacunal.

Las encuestas realizadas [210] indican que los ciudadanos no están bien informados de las medidas a tomar post-vacu-

nación. Necesitan más datos sobre la eventual contagiosidad de los vacunados, y las informaciones que dispone la población son a veces confusas e incluso contradictorias. Es necesaria una mayor información con los aspectos fundamentales relacionados con las vacunas que han recibido y las precauciones a seguir tras la vacunación. Se ha probado el papel fundamental que la Atención Primaria puede jugar en esta información a los pacientes [211]. Aquí las Sociedades Científicas pueden elaborar un sencillo documento de consenso que podría añadirse al documento que recibe la población vacunada. En otras palabras, las vacunas resolverán muchos problemas, pero las medidas generales de protección (distanciamiento social, protección individual, etc.) deberán mantenerse durante un tiempo, al menos hasta que se alcancen las coberturas necesarias y se compruebe el impacto que las nuevas variantes tienen en los vacunados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. JAMA. 2021;325(18):1829-30. DOI: 10.1001/jama.2021.5469
2. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report 2021 [Available from: https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/.
3. Franki R. New COVID-19 cases rise again in children. MDedge Pediatrics [Internet]. 2021. DOI: https://www.mdedge.com/pediatrics/article/237894/coronavirus-updates/new-covid-19-cases-rise-again-children?sso=true
4. Mahase E. Covid-19: Pfizer reports 100% vaccine efficacy in children aged 12 to 15. BMJ. 2021;373:n881. DOI: 10.1136/bmj.n881
5. Kadambari S, Klenerman P, Pollard AJ. Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: The potential role of immunosenescence and CMV. Rev Med Virol. 2020;30(5):e2144-e. DOI: 10.1002/rmv.2144
6. Graepel K, Sonali Kochhar S, Ellen W. Clayton E, Edwards K. J Infect Dis. 2020;222:180-2. DOI: doi: 10.1093/infdis/jiaa234
7. Bloom BR, Nowak GJ, Orenstein W. "When Will We Have a Vaccine?" — Understanding Questions and Answers about Covid-19 Vaccination. New England Journal of Medicine. 2020;383(23):2202-4. DOI: 10.1056/NEJMp2025331
8. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian J-Q, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2020;5(1):283. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x
9. 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;79(11):7195-206. DOI: 10.1128/jvi.79.11.7195-7206.2005
10. Zakhartchouk AN, Sharon C, Satkunarajah M, Auperin T, Viswanathan S, Mutwiri G, et al. Immunogenicity of a receptor-binding domain of SARS coronavirus spike protein in mice: implications for a subunit vaccine. Vaccine. 2007;25(1):136-43. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.06.084
11. 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. Nature Reviews Microbiology. 2009;7(3):226-36. DOI: 10.1038/nrmicro2090
12. OMS. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines 2021 [Available from: https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/novel-coronavirus-landscape-covid-19-(7).pdf?sfvrsn=a4e55ae3_2&download=true.
13. Plotkin SA. Increasing Complexity of Vaccine Development. J Infect Dis. 2015;212(suppl_1):S12-S6. DOI: 10.1093/infdis/jiu568
14. European Medicines Agency. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval (2020). DOI: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf
15. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, Bottazzi ME, Wedlock PT, Strych U, 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(4):493-503. DOI: 10.1016/j.amepre.2020.06.011
16. Kostoff RN, Briggs MB, Porter AL, Spandidos DA, Tsatsakis A. [Comment] COVID-19 vaccine safety. Int J Mol Med. 2020;46(5):1599-602. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4733
17. Krause PR, Gruber MF. Emergency Use Authorization of Covid Vaccines — Safety and Efficacy Follow-up Considerations. New England Journal of Medicine. 2020;383(19):e107. DOI: 10.1056/NEJMp2031373
18. Anywaine Z, Whitworth H, Kaleebu P, Praygod G, Shukarev G, Manno D, et al. 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;220(1):46-56. DOI: 10.1093/infdis/jiz070
19. Puthumana J, Egilman AC, Zhang AD, Schwartz JL, Ross JS. Speed, Evidence, and Safety Characteristics of Vaccine Approvals by the US Food and Drug Administration. JAMA Internal Medicine. 2021;181(4):559-60. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7472
20. Spinola SM, Zimet GD, Ott MA, Katz BP. Human Challenge Studies Are Unlikely to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure Due to Ethical and Practical Issues. J Infect Dis. 2020;222(9):1572-4. DOI: 10.1093/infdis/jiaa457
21. Edwards KM, Orenstein WA. Anticipating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine Testing, Licensure, and Recommendations for Use. J Pediatr. 2020;224:124-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.048
22. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol. 2020;20(10):615-32. DOI: 10.1038/s41577-020-00434-6
23. Li CK-f, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, et al. T Cell Responses to Whole SARS Coronavirus in Humans. The Journal of Immunology. 2008;181(8):5490-500. DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5490
24. Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targe-

ting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. Nature. 2020;586(7830):572-7. DOI: 10.1038/s41586-020-2599-8

25. 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;12(3). DOI: 10.3390/v12030254
26. Alouane T, Laamarti M, Essabbar A, Hakmi M, Bouricha EM, Chemao-Elfihri MW, et al. Genomic Diversity and Hotspot Mutations in 30,983 SARS-CoV-2 Genomes: Moving Toward a Universal Vaccine for the "Confined Virus"? Pathogens (Basel, Switzerland). 2020;9(10):829. DOI: https://doi.org/10.3390/pathogens9100829
27. 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;117(40):24614-6. DOI: 10.1073/pnas.2017726117
28. Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, Eckerle LD, Baric RS. Coronaviruses: An RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. RNA Biology. 2011;82(2). DOI: https://doi.org/10.4161/rna.8.2.15013
29. Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X, et al. Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. PLoS Pathog. 2010;6(5):e1000896. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000896
30. 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. Computational and Structural Biotechnology Journal. 2020;18:3402-14. DOI: https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.11.002
31. Callaway E. Could new COVID variants undermine vaccines? Labs scramble to find out. Nature. 2021;589(7841):177-8. DOI: 10.1038/d41586-021-00031-0
32. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. Infect Genet Evol. 2020;81:104260. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104260
33. Centers for Disease Control. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions2021. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html.
34. Gu H, Chen Q, Yang G, He L, Fan H, Deng Y-Q, et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. Science. 2020;369(6511):1603-7. DOI: 10.1126/science.abc4730
35. Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, Meng B, Datir RP, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. Nature. 2021;593(7857):136-41. DOI: 10.1038/s41586-021-03412-7
36. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines. bioRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.27.428516
37. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. bioRxiv. 2021:2020.12.31.425021. DOI: 10.1101/2020.12.31.425021
38. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT, Vail E. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. JAMA. 2021;325(13):1324-6. DOI: 10.1001/jama.2021.1612
39. Wise J. Covid-19: The E484K mutation and the risks it poses. Bmj. 2021;372:n359. DOI: 10.1136/bmj.n359
40. Mascola JR, Graham BS, Fauci AS. SARS-CoV-2 Viral Variants-Tackling a Moving Target. Jama. 2021;325(13):1261-2. DOI: 10.1001/jama.2021.2088
41. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature. 2021;593(7857):130-5. DOI: 10.1038/s41586-021-03398-2
42. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. New England Journal of Medicine. 2021;384(20):1885-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2102214
43. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature. 2021;592(7852):116-21. DOI: 10.1038/s41586-020-2895-3
44. Baric RS. Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant. New England Journal of Medicine. 2020;383(27):2684-6. DOI: 10.1056/NEJMcibr2032888
45. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature. 2021;592(7855):616-22. DOI: 10.1038/s41586-021-03324-6
46. Mallapaty S. India's massive COVID surge puzzles scientists. Nature. 2021;592(7856):667-8. DOI: 10.1038/d41586-021-01059-y
47. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Ella R, Deshpande G, Patil DY, et al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees. bioRxiv. 2021:2021.04.23.441101. DOI: 10.1101/2021.04.23.441101
48. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. New England Journal of Medicine. 2021;384(15):1466-8. DOI: 10.1056/NEJMc2102017
49. Adam D. What scientists know about new, fast-spreading coronavirus variants. Nature. 2021;594(7861):19-20. DOI: 10.1038/d41586-021-01390-4
50. Collier DA, De Marco A, Ferreira I, Meng B, Datir RP, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. Nature. 2021;593(7857):136-41. DOI: 10.1038/s41586-021-03412-7
51. Public Health England. Variants: distribution of case data, 18 June 2021: Updated 18 June 2021 [Available from: https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-18-june-2021.
52. Torjesen I. Covid-19: Delta variant is now UK's most dominant strain and spreading through schools. Bmj. 2021;373:n1445. DOI:

10.1136/bmj.n1445

53. GOV-UK. Latest updates on SARS-CoV-2 variants detected in UK. [Available from: https://www.gov.uk/government/news/confirmed-cases-of-covid-19-variants-identified-in-uk.
54. Wu K, Choi A, Koch M, Ma L, Hill A, Nunna N, et al. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. medRxiv. 2021:2021.05.05.21256716. DOI: 10.1101/2021.05.05.21256716
55. Mahase E. Covid-19: Third vaccine dose boosts immune response but may not be needed, say researchers. BMJ. 2021;373:n1659. DOI: 10.1136/bmj.n1659
56. Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D, Aboagye J, Aley P, Angus B. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). Lancet. 2021. DOI: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3873839
57. Mahase E. Covid-19: Booster vaccine to be rolled out in autumn as UK secures 60m more Pfizer doses. BMJ. 2021;373:n1116. DOI: 10.1136/bmj.n1116
58. Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. Eurosurveillance. 2021;26(16):2100348. DOI: doi:https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348
59. Su D, Li X, He C, Huang X, Chen M, Wang Q, et al. Broad neutralization against SARS-CoV-2 variants induced by a modified B.1.351 protein-based COVID-19 vaccine candidate. bioRxiv. 2021:2021.05.16.444369. DOI: 10.1101/2021.05.16.444369
60. Wang R, Zhang Q, Ge J, Ren W, Zhang R, Lan J, et al. Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species. Immunity. 2021. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.06.003
61. Redd AD, Nardin A, Kared H, Bloch EM, Pekosz A, Laeyendecker O, et al. CD8+ T cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants. medRxiv. 2021:2021.02.11.21251585. DOI: 10.1101/2021.02.11.21251585
62. Tarke A, Sidney J, Methot N, Yu E, Zhang Y, Dan J, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. Cell Reports Medicine. 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100355
63. Naniche D, Hotez P, Bottazzi ME, Ergonul O, Figueroa JP, Gilbert S, et al. Beyond the jab: A need for global coordination of pharmacovigilance for COVID-19 vaccine deployment. EClinicalMedicine. 2021;36:100925. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100925
64. Centers for Disease Control. Vaccines for COVID-19 (2021). Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html.
65. Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, Fox JM, Smith BK, Harvey IB, et al. A Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2. Cell. 2020;183(1):169-84.e13. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026
66. Mahase E. Covid-19: Order to reschedule and delay second vaccine dose is "totally unfair," says BMA. BMJ. 2020;371:m4978. DOI: 10.1136/bmj.m4978
67. Chodick G, Tene L, Patalon T, Gazit S, Tov AB, Cohen D, et al. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. medRxiv. 2021:2021.01.27.21250612. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250612
68. Hunter PR, Brainard J. Estimating the effectiveness of the Pfizer COVID-19 BNT162b2 vaccine after a single dose. A reanalysis of a study of 'real-world' vaccination outcomes from Israel. medRxiv. 2021:2021.02.01.21250957. DOI: 10.1101/2021.02.01.21250957
69. Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. medRxiv. 2021:2021.01.29.21250653. DOI: 10.1101/2021.01.29.21250653
70. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. New England Journal of Medicine. 2021;384(14):1372-4. DOI: 10.1056/NEJMc2101667
71. Moore JP. Approaches for Optimal Use of Different COVID-19 Vaccines: Issues of Viral Variants and Vaccine Efficacy. JAMA. 2021;325(13):1251-2. DOI: 10.1001/jama.2021.3465
72. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, Ferreira IATM, Gayed S, Jahun A, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature. 2021;592(7853):277-82. DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y
73. Saad-Roy CM, Morris SE, Metcalf CJE, Mina MJ, Baker RE, Farrar J, et al. Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimes. Science. 2021;372(6540):363-70. DOI: 10.1126/science.abg8663
74. Comisión Europea. Estrategia de Vacunas de la UE 2021 [Available from: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_es.
75. Rosen B, Waitzberg R, Israeli A. Israel's rapid rollout of vaccinations for COVID-19. Israel Journal of Health Policy Research. 2021;10(1):6. DOI: 10.1186/s13584-021-00440-6
76. Glied S. Strategy drives implementation: COVID vaccination in Israel. Israel Journal of Health Policy Research. 2021;10(1):9. DOI: 10.1186/s13584-021-00445-1
77. Cylus J, Panteli D, van Ginneken E. Who should be vaccinated first? Comparing vaccine prioritization strategies in Israel and European countries using the Covid-19 Health System Response Monitor. Israel Journal of Health Policy Research. 2021;10(1):16. DOI: 10.1186/s13584-021-00453-1
78. Zambrano L, Sascha Ellington S, Penelope Strid P, Galang R, Oduyebo T, Tong V, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:1641-7. DOI: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm#suggestedcitation
79. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023

80. GOV-UK. Guidance. COVID-19 vaccination: a guide for women of childbearing age, pregnant or breastfeeding (2020). Available from: 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.
81. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. New England Journal of Medicine. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104983
82. Ministerio de Sanidad. COVID-19. Actualización 7 [Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion7_Nota_Segundadosis_Personasmenores60anos.pdf.
83. Collier A-rY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. JAMA. 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.7563
84. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. New England Journal of Medicine. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107058
85. Ferdinands J, Thompson M, Blanton L, Spencer S, Grant L, Fry A. Does influenza vaccination attenuate the severity of breakthrough infections? A narrative review and recommendations for further research. Vaccine. 2021;39(28):3678-95. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.05.011
86. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. medRxiv. 2021:2021.02.06.21251283. DOI: 10.1101/2021.02.06.21251283
87. Shrotri M, Krutikov M, Palmer T, Giddings R, Azmi B, Subbarao S, et al. Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2021. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00289-9
88. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. New England Journal of Medicine. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2107717
89. Shapiro J, Dean NE, Madewell ZJ, Yang Y, Halloran ME, Longini I. Efficacy Estimates for Various COVID-19 Vaccines: What we Know from the Literature and Reports. medRxiv. 2021:2021.05.20.21257461. DOI: 10.1101/2021.05.20.21257461
90. Gostin LO, Cohen IG, Shaw J. Digital Health Passes in the Age of COVID-19: Are "Vaccine Passports" Lawful and Ethical? JAMA. 2021;325(19):1933-4. DOI: 10.1001/jama.2021.5283
91. Hall MA, Studdert DM. "Vaccine Passport" Certification — Policy and Ethical Considerations. New England Journal of Medicine. 2021. DOI: 10.1056/NEJMp2104289
92. Centers for Disease Control. Interim Public Health Recommendations for Fully Vaccinated People (2021) [Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated-guidance.html.
93. GOV-UK. Alternating doses of different vaccines (2021). Available from: https://www.gov.uk/government/news/world-first-covid-19-alternating-dose-vaccine-study-launches-in-uk.
94. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. Lancet. 2021;397(10289):2043-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01115-6
95. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. New England Journal of Medicine. 2020;383(27):2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
96. Wollersheim S. FDA Review on Efficacy and Safety of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Emergency Use Authorization Request 10 Diciembre 20202020 [Available from: https://www.youtube.com/watch?v=owveMJBTc2I&feature=youtu.be.
97. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. Lancet Infec Dis. 2021. DOI: DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00224-3.
98. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01420-3
99. de Montalvo Jääskeläinen F, Altisent Trota R, Bellver Capella V, Cadena Serrano F, de los Reyes López M, de la Gándara del Castillo A, et al. Informe del Comité de Bioética de España acerca de los fundamentos ético-legales de permitir a las personas menores de sesenta años que han sido vacunados con primera dosis de Vaxzevria, vacunarse , en segunda dosis, con la misma vacuna2021. DOI: http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/Informe%20CBE%20Eleccion%20Vacunas.pdf
100. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science. 2020;370(6521):1227-30. DOI: 10.1126/science.abd7728
101. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, Goss CW, Rauseo AM, Schmitz AJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature. 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03647-4
102. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol. 2010;17(7):1055-65. DOI: 10.1128/CVI.00131-10
103. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. Nature Reviews Immunology. 2020;20(10):581-2. DOI: 10.1038/s41577-020-00436-4
104. Tang F, Quan Y, Xin Z-T, Wrammert J, Ma M-J, Lv H, et al. Lack of Peripheral Memory B Cell Responses in Recovered Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A Six-Year Follow-Up Study. The Journal of Immunology. 2011;186(12):7264-8. DOI: 10.4049/jimmunol.0903490
105. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. Nature. 2020;584(7821):457-62.

DOI: 10.1038/s41586-020-2550-z

106. Breton G, Mendoza P, Hagglof T, Oliveira TY, Babajew DS, Gaebler C, et al. Persistent Cellular Immunity to SARS-CoV-2 Infection. bioRxiv 9 Diciembre 2020. 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.12.08.416636
107. Doshi P. Covid-19: Do many people have pre-existing immunity? BMJ. 2020;370:m3563. DOI: 10.1136/bmj.m3563
108. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. Age and Ageing. 2020;50(2):279-83. DOI: 10.1093/ageing/afaa274
109. Gustafson CE, Kim C, Weyand CM, Goronzy JJ. Influence of immune aging on vaccine responses. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(5):1309-21. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.017
110. Mukhopadhyay L, Yadav P, Gupta N, Mohandas S, Patil D, Shete-Aich A, et al. Comparison of the immunogenicity & protective efficacy of various SARS-CoV-2 vaccine candidates in non-human primates. Indian Journal of Medical Research. 2021;153(1):93-114. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_4431_20
111. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA. 2021;325(11):1101-2. DOI: 10.1001/jama.2021.1967
112. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2020;586(7830):589-93. DOI: 10.1038/s41586-020-2639-4
113. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. Nature. 2020;586(7830):594-9. DOI: 10.1038/s41586-020-2814-7
114. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. medRxiv. 2020:2020.08.17.20176651. DOI: 10.1101/2020.08.17.20176651
115. FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting. 162nd Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (2020) [Available from: https://youtu.be/owveMJBTc2I.
116. Jansen K. BNT162b2 Vaccine Candidate against COVID-19. Introduction [Available from: https://www.youtube.com/watch?v=owveMJBTc2I&feature=youtu.be.
117. Gruber W. 162nd. FDA Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Emergency authorization of the Pfizer BNT162B2 vaccine for the prevention of COVID-19 [Available from: https://www.youtube.com/watch?v=owveMJBTc2I&feature=youtu.be.
118. Edlow AG, Li JZ, Collier A-RY, Atyeo C, James KE, Boatin AA, 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;3(12):e2030455-e. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455
119. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Comunicado oficial tras la recomendación de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido de no poner la vacuna contra la COVID.19 de Pfizer a aquellos que tienen antecedentes de reacciones graves a Fármacos y/o alimentos (2021). Available from: https://www.seaic.org/download/12344/.
120. Lee E-J, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. American Journal of Hematology. 2021;96(5):534-7. DOI: https://doi.org/10.1002/ajh.26132
121. European Medicines Agency. Extraordinary meeting of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2020). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/events/extraordinary-meeting-committee-medicinal-products-human-use-chmp-21-december-2020.
122. 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. 2021;397(10269):99-111. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32661-1
123. 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
124. Skowronski D, De Serres G. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. New England Journal of Medicine. 2021;384(16):1576-8. DOI: 10.1056/NEJMc2036242
125. FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting. 163 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Products Advisory Committee. Moderna COVID-19 vaccine (2020) [17 Diciembre 2020:[Available from: https://www.youtube.com/watch?v=I4psAfbUtC0 https://www.fda.gov/media/144434/download.
126. Hyams C, Marlow R, Maseko Z, King J, Ward L, Fox K, et al. Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccination at preventing hospitalisations in people aged at least 80 years: a test-negative, case-control study. Lancet Infect Dis. 2021. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00330-3
127. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. New England Journal of Medicine. 2021;384(15):1412-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2101765
128. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. New England Journal of Medicine. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2104974
129. Thompson M, Burgess J, Naleway A, Tyner H, Yoon S. 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;70:495–500 [Internet]. 2021. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3
130. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19

Vaccine in Adolescents. New England Journal of Medicine. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107456

131. European Medicines Agency. EMA's CHMP recommended extending the use of Comirnaty to include children aged 12 to 15 (2021); (28/05/2021). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu.
132. Edara VV, Lai L, Sahoo MK, Floyd K, Sibai M, Solis D, et al. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. bioRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.05.09.443299
133. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and polyspecific T cells in humans. Nature. 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03653-6
134. Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA, et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. Nature. 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03693-y
135. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. bioRxiv. 2021:2021.01.07.425740. DOI: 10.1101/2021.01.07.425740
136. Muik A, Wallisch AK, Sänger B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. Science. 2021;371(6534):1152-3. DOI: 10.1126/science.abg6105
137. European Medicines Agency. More flexible storage conditions for BioNTech/Pfizer's COVID-19 vaccine (2021) [
138. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020;383(20):1920-31. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483
139. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. New England Journal of Medicine. 2020;383(16):1544-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2024671
140. Widge AT, Rouphael NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. New England Journal of Medicine. 2020;384(1):80-2. DOI: 10.1056/NEJMc2032195
141. Martin D. Study 301: ARNm 1273 100 µg. Safety 9 week Median Follow-up (2021) [Available from: https://www.youtube.com/watch?v=I4psAfbUtC0&feature=youtu.be.
142. Miller J. ARNm-1273 Efficacy: FDA 163 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Products Advisory Committee; 2020 [Available from: https://www.youtube.com/watch?v=I4psAfbUtC0&feature=youtu.be.
143. FDA Briefing Document. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. Moderna COVID-19 Vaccine (2020). Available from: https://www.fda.gov/media/144434/download.
144. Thompson M, Burgess J, Naleway A, Tyner H, Yoon S, 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 Morbidity and Mortality Weekly Report. 2021;70. DOI: 10.15585/mmwr.mm7013e3
145. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. bioRxiv. 2021:2021.01.25.427948. DOI: 10.1101/2021.01.25.427948
146. Agency EM. Información de la vacuna Moderna2021. DOI: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
147. Folegatti P, Ewer K, Aley P, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, 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. Lancet Infect Dis. 2020;20(7):e148. DOI: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31604-4/fulltext#
148. Folegatti P, Ewer K, Aley P, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Correction to Lancet Infect Dis 2019; published online April 20. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30160-2. Lancet Infect Dis. 2020;20(7):e148-e. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30393-5
149. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, 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;5(1):69. DOI: 10.1038/s41541-020-00221-3
150. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, 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. Lancet. 2021;396(10267):1979-93. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32466-1
151. Knoll M, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. Lancet. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4
152. Mahase E. Covid-19: Oxford vaccine could be 59% effective against asymptomatic infections, analysis shows. BMJ. 2020;371:m4777. DOI: 10.1136/bmj.m4777
153. Mahase E. Covid-19: UK approves Oxford vaccine as cases of new variant surge. BMJ. 2020;371:m4968. DOI: 10.1136/bmj.m4968
154. European Medicines Agency. EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU (2021) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu.
155. PANGO. Lineages. Global report investigating novel coronavirus haplotypes 2021 [Available from: https://cov-lineages.org/global_report.html.
156. European Medicines Agency. AstraZeneca 18/03/2021 (2021) [Available from: https://www.youtube.com/watch?v=QkI3E0d3i38.
157. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. New England Journal of Medicine. 2021;384(22):2092-101. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
158. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA

finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets (2021); (07/04/2021). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood.

159. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. New England Journal of Medicine. 2021;384(22):2124-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882

160. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. New England Journal of Medicine. 2021;384(23):2202-11. DOI: 10.1056/NEJMoa2105385

161. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. New England Journal of Medicine. 2021;384(23):2254-6. DOI: 10.1056/NEJMe2106315

162. Federación de Asociaciones Científico-Médicas Españolas (FACME). Recomendaciones relativas al seguimiento de sospecha de trombosis y trombocitopenia tras la vacunación frente al COVID-19; (2021). Available from: https://facme.es/wp-content/uploads/2021/03/FACME-sobre-trombosis-trombocitopenicas-ASTRAZENECA-20210329.pdf.

163. Tostanoski LH, Wegmann F, Martinot AJ, Loos C, McMahan K, Mercado NB, et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nat Med. 2020;26(11):1694-700. DOI: 10.1038/s41591-020-1070-6

164. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature. 2020;586(7830):583-8. DOI: 10.1038/s41586-020-2607-z

165. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkers MJG, Hardenberg G, Wegmann F, et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. NPJ Vaccines. 2020;5:91-. DOI: 10.1038/s41541-020-00243-x

166. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. New England Journal of Medicine. 2021;384(19):1824-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2034201

167. FDA. 164 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. 26 Febrero 2021. Available from: https://www.fda.gov/media/146217/download.

168. Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. New England Journal of Medicine. 2021;384(20):1964-5. DOI: 10.1056/NEJMc2105869

169. Centers for Disease Control. Los CDC recomiendan que se reanude el uso de la vacuna contra el COVID-19 Janssen de Johnson & Johnson 2021 [Available from: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/JJUpdate.html.

170. Sadoff J, Davis K, Douoguih M. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination — Response from the Manufacturer. New England Journal of Medicine. 2021;384(20):1965-6. DOI: 10.1056/NEJMc2106075

171. European Medicines Agency. Vacuna de Janssen: Ficha técnica (2021). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_es.pdf.

172. Fotin-Mleczek M, Zanzinger K, Heidenreich R, Lorenz C, Thess A, Duchardt KM, et al. Highly potent mRNA based cancer vaccines represent an attractive platform for combination therapies supporting an improved therapeutic effect. J Gene Med. 2012;14(6):428-39. DOI: 10.1002/jgm.2605

173. Kübler H, Scheel B, Gnad-Vogt U, Miller K, Schultze-Seemann W, Vom Dorp F, et al. Self-adjuvanted mRNA vaccination in advanced prostate cancer patients: a first-in-man phase I/IIa study. J Immunother Cancer. 2015;3:26. DOI: 10.1186/s40425-015-0068-y

174. Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus-neutralising antibodies and mediates protection in rodents. NPJ Vaccines. 2021;6(1):57. DOI: 10.1038/s41541-021-00311-w

175. Sridhar S, Begom S, Bermingham A, Hoschler K, Adamson W, Carman W, et al. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. Nature Medicine. 2013;19(10):1305-12. DOI: 10.1038/nm.3350

176. Rauch S, Gooch K, Hall Y, Salguero FJ, Dennis MJ, Gleeson FV, et al. mRNA vaccine CVnCoV protects non-human primates from SARS-CoV-2 challenge infection. bioRxiv. 2020:2020.12.23.424138. DOI: 10.1101/2020.12.23.424138

177. Kremsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. medRxiv. 2020:2020.11.09.20228551. DOI: 10.1101/2020.11.09.20228551

178. Curevac. CureVac Provides Update on Phase 2b/3 Trial of First-Generation COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV (2021). Available from: https://www.curevac.com/wp-content/uploads/2021/06/20210617_Results-of-Second-Interim-Analysis-of-CureVacs-Pivotal-Phase-2b-3-HERALD-Study_Presentation_FINAL.pdf. https://www.curevac.com/wp-content/uploads/2021/06/20210616_PR-CV_Update-on-Phase-2b-3-Clinical-Trial-HERALD_Final.pdf.

179. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 2021. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00319-4

180. Tian J-H, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. Nature Communications. 2021;12(1):372. DOI: 10.1038/s41467-020-20653-8

181. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian J-H, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. Vaccine. 2020;38(50):7892-6. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.064

182. Gorman MJ, Patel N, Guebre-Xabier M, Zhu A, Atyeo C, Pullen KM, et al. Collaboration between the Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 in nonhuman primates following NVX-CoV2373 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination. bioRxiv. 2021:2021.02.05.429759. DOI: 10.1101/2021.02.05.429759

183. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science. 2020;369(6505):806-11. DOI: 10.1126/science.abc6284

184. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. New England Journal of Medicine. 2020;383(24):2320-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2026920

185. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. New England Journal of Medicine. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107659

186. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. BMJ. 2021;372:n296. DOI: 10.1136/bmj.n296

187. Callaway E, Mallapaty S. Novavax offers first evidence that COVID vaccines protect people against variants. Nature. 2021;590(7844):17. DOI: 10.1038/d41586-021-00268-9

188. Organización Mundial de la Salud. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac (2021). Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341454/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1-eng.pdf.

189. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(2):181-92. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30843-4

190. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(6):803-12. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30987-7

191. Bueno SM, Abarca K, González PA, Gálvez NM, Soto JA, Duarte LF, et al. Interim report: Safety and immunogenicity of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in healthy chilean adults in a phase 3 clinical trial. medRxiv. 2021:2021.03.31.21254494. DOI: 10.1101/2021.03.31.21254494

192. Logunov D, Dolzhikova I, Zubkova O, Tukhvatullin A, Shcheblyakov D, Dzharullaeva A, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3

193. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021;397(10275):671-81. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00234-8

194. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. Lancet. 2021;397(10275):642-3. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00191-4

195. Geisbert TW, Bailey M, Hensley L, Asiedu C, Geisbert J, Stanley D, et al. Recombinant adenovirus serotype 26 (Ad26) and Ad35 vaccine vectors bypass immunity to Ad5 and protect nonhuman primates against ebolavirus challenge. J Virol. 2011;85(9):4222-33. DOI: 10.1128/jvi.02407-10

196. Abbink P, Lemckert AA, Ewald BA, Lynch DM, Denholtz M, Smits S, et al. Comparative seroprevalence and immunogenicity of six rare serotype recombinant adenovirus vaccine vectors from subgroups B and D. J Virol. 2007;81(9):4654-63. DOI: 10.1128/jvi.02696-06

197. Lu S. Heterologous prime-boost vaccination. Curr Opin Immunol. 2009;21(3):346-51. DOI: 10.1016/j.coi.2009.05.016

198. Bucci EM, Berkhof J, Gillibert A, Gopalakrishna G, Calogero RA, Bouter LM, et al. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10288):1881-3. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00899-0

199. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial - Authors' reply. Lancet. 2021;397(10288):1883-4. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00894-1

200. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, Díaz M, Golde MB, González MI, et al. ACTIVE SURVEILLANCE OF THE SPUTNIK V VACCINE IN HEALTH WORKERS. medRxiv. 2021:2021.02.03.21251071. DOI: 10.1101/2021.02.03.21251071

201. Topley WW, Wilson GS. The Spread of Bacterial Infection. The Problem of Herd-Immunity. J Hyg (Lond). 1923;21(3):243-9. DOI: 10.1017/s0022172400031478

202. Aschwanden C. The false promise of herd immunity for COVID-19. Nature. 2020;587(7832):26-8. DOI: 10.1038/d41586-020-02948-4

203. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. Lancet. 2020;396(10263):1614-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32318-7

204. CDC. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC - United States, January 1-April 30, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(21):792-3. DOI: 10.15585/mmwr.mm7021e3

205. Christie A, Mbaeyi SA, Walensky RP. CDC Interim Recommendations for Fully Vaccinated People: An Important First Step. JAMA. 2021;325(15):1501-2. DOI: 10.1001/jama.2021.4367

206. Phillips S, Williams MA. Confronting Our Next National Health Disaster — Long-Haul Covid. New England Journal of Medicine. 2021. DOI: 10.1056/NEJMp2109285

207. Contreras S, Priesemann V. Risking further COVID-19 waves despite vaccination. Lancet Infec Dis. 2021;21(6):745-6. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00167-5•

208. Moore S, Hill EM, Tildesley MJ, Dyson L, Keeling MJ. Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis. 2021;21(6):793-802. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00143-2

209. Petherick A, Goldszmidt R, Andrade E, Furst R, Pott A, Wood A.

A Worldwide Assessment of COVID-19 Pandemic-Policy Fatigue (2021). DOI: http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3774252

210. Goldfarb JL, Kreps S, Brownstein JS, Kriner DL. Beyond the First Dose – Covid-19 Vaccine Follow-through and Continued Protective Measures. New England Journal of Medicine. 2021. DOI: 10.1056/NEJMp2104527

211. Ratzan S, Schneider EC, Hatch H, Cacchione J. Missing the Point – How Primary Care Can Overcome Covid-19 Vaccine "Hesitancy". New England Journal of Medicine. 2021;384(25):e100. DOI: 10.1056/NEJMp2106137