



Documento

Versión 7.1  
1 febrero 2022

# Vacuna frente al COVID-19

Juan J. Picazo

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



Sociedad Española  
de Quimioterapia:  
infección y vacunas



Juan J. Picazo

# Vacuna frente al COVID-19

Versión 7.1  
1 febrero 2022

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

E-mail: [jpicazo@microb.net](mailto:jpicazo@microb.net)

Esta nueva versión añade algunos datos:

Sobre la nueva variante Omicron y sus posibles consecuencias. Sobre la aprobación por la EMA de la vacunación de niños y adolescentes, que refuerza la importancia de una adecuada información (en el caso de niños enfocada principalmente a los padres). Se incluyen nuevos datos sobre supercontagadores y su repercusión en la aparición de variantes preocupantes, así como el valor de la vacuna conjugada anti-neumocócica y frente a la gripe en la prevención de hospitalización por infección del tracto inferior por Covid-19, unida a la vacuna frente al virus.

La administración a las personas mayores de 60 años y al personal sanitario y socio-sanitario de una dosis de recuerdo de la vacuna frente a la COVID-19 reforzará la protección de la población. Se revisa la inmunidad frente al virus, la duración de la inmunidad, la nueva clasificación de la OMS de las variantes, datos de las vacunas en adolescentes (12-18 años) y niños (5-11 años) y la vacunación en infectados.

La vacuna Novavax ha sido aprobada por la EMA para personas mayores de 18 años.

## 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 luchar 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 los 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 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. Estas nuevas versiones "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 conocemos en profundidad. La enorme afectación que produce en las personas mayores se ha venido achacando al fenómeno de la inmunosenescencia, que indica que con la edad, la respuesta inmune es menos eficaz que afecta a la producción de células T por el timo. Se ha señalado también que la infección por Citomegalovirus, más frecuente en el anciano, en el que encontramos una seroprevalencia del 80%, podría conducir a un incremento de la respuesta frente al CMV produciendo una todavía menor respuesta inmune a nuevas infecciones virales, proporcionando una mayor susceptibilidad a lo que se ha denominado "tormenta de citoquinas" [5] y se ha observado un incremento en edades más jóvenes.

Es bien conocido el valor de las vacunas en la protección frente a las enfermedades. Las vacunas se caracterizan por administrarse a millones de personas, en su mayoría sanas, y habitualmente en población infantil, por lo que el grado de seguridad que debemos exigir debe ser extremo, y se someten a unos ensayos clínicos previos a su comercialización, con un número importante de pacientes incluidos, donde se evalúa detenidamente su inmunogenicidad, eficacia y seguridad incluido su valor económico [6-11]. En el caso del COVID-19, 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 [12].

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 [13] 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 [14] 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 [15]. 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 [16].

Se ha publicado una excelente revisión sobre este tema por Lanying Du et al. [17].

## 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 [18]. 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 [19].

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 [20].

### 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 [21]. 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 [22]. Dada la gravedad de la pandemia, la autorización apresurada de alguna vacuna es contemplada con preocupación por las autoridades sanitarias de todo el mundo [23-26].

El trabajo de Edwards y Orenstein [27] 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. [28] 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 [17, 29,

30]. 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 [31]. 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 [32]. 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 [33-35]. 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) [36], por lo que la vigilancia epidemiológica en los posibles cambios en la estructura de estos virus tras la incorporación de las vacunas es esencial.

### 2. 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 [37]. 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 [38] 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 lo tanto el objetivo de todas las vacunas.

En la actualidad, el número de variantes se ha ido incrementado y parecía imprescindible disponer de una denomi-

nación 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 [39], recogiendo los datos publicados por varios autores [40-51] y otros. A continuación, se incluye un resumen de esta clasificación, con el nombre de la OMS, el nombre original y la fecha de inclusión en la clasificación.

#### **Variantes bajo monitoreo (VBM, por sus siglas en inglés)**

Los CDC monitorean todas las variantes que circulan en los Estados Unidos. Las variantes designadas como variantes bajo monitoreo incluyen a las variantes sobre las que existen datos que indican un posible o claro impacto sobre las contramedidas médicas aprobadas o autorizadas o que han sido asociadas a enfermedades más graves o mayor transmisión, pero que ya no se detectan o están circulando a niveles muy bajos en los Estados Unidos, y por lo tanto, no representan un riesgo significativo e inminente para la salud pública en los Estados Unidos.

Una variante de interés o una variante de preocupación puede ser degradada de esta lista cuando se ha producido una reducción significativa y sostenida en sus proporciones nacionales y regionales en el tiempo, o cuando otra evidencia indica que una variante no representa un riesgo significativo para la salud pública en los Estados Unidos.

Estas variantes se siguen monitoreando de cerca para identificar cambios en sus proporciones y los nuevos datos obtenidos se analizan de forma continua. Si los datos indican que una VBM justifica un mayor nivel de preocupación, se modificará la clasificación con base en la evaluación que haga el SIG

de los atributos de la variante y el riesgo para la salud pública en los Estados Unidos.

#### **- Variante de interés (VOI, por sus siglas en inglés)**

Presentan cambios en el genoma que, según se ha demostrado o se prevé, afectan a características del virus como su transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad que causa y su capacidad para escapar a la acción del sistema inmunitario, ser detectado por medios diagnósticos o ser atacado por medicamentos; Y

Según se ha comprobado, dan lugar a una transmisión significativa en medio extrahospitalario o causan varios conglomerados de COVID-19 en distintos países, con una prevalencia relativa creciente y ocasionando números cada vez mayores de casos con el tiempo, o bien que presentan, aparentemente, otras características que indiquen que pueden entrañar un nuevo riesgo para la salud pública mundial

#### **- Variante de preocupación (VOC, por sus siglas en inglés)**

Una variante del SARS-CoV-2 que cumple con los criterios para ser definida como una VOI (véase abajo) y en relación con la cual se ha demostrado, tras una evaluación comparativa, que está asociada a uno o más de los siguientes cambios en un grado que resulte significativo para la salud pública mundial

Aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19;

o

Aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad; o

Tabla 1A		Variantes preocupantes actualmente designadas	
Denominación de la OMS	Linaje Pango*	Primeras muestras documentadas	Fecha de designación
Alpha	B.1.1.7	Reino Unido, septiembre 2020	18 diciembre 2020
Beta	B.1.351	Sudáfrica, mayo 2020	18 diciembre 2020
Gamma	P.1	Brasil, noviembre 2020	11 enero 2021
Delta	B.1.617.2	India, octubre 2020	VOI: 4 abril 2021 VOC: 11 mayo 2020
Omicron*	B.1.1.529	Varios países, noviembre 2021	VUM: 24-nov-2021 VOC: 26-nov-2021

Tabla 1B		Variantes de Interés	
Denominación de la OMS	Linaje Pango*	Primeras muestras documentadas	Fecha de designación
Lambda	C.37	Perú, diciembre 2020	14 junio 2021
Mu	B.1.621	Colombia, enero 2021	30 agosto 2021

VOC: Variants of Concern (Variantes Preocupantes)

VOI: Variants of Interest (Variantes de Interés)

Disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los medios de diagnóstico, las vacunas y los tratamientos disponibles.

### Características de ciertas variantes del SARS-CoV-2

La variante Delta (B.1.617.2) ha sido la responsable de la gran mayoría de los casos declarados en Estados Unidos y en otros países y disponemos de múltiples datos sobre ella [52-56]. Se multiplicaba ampliamente en las vías respiratorias (más que la cepa original) y un estudio chino ha reportado una carga viral en la infección Delta 1.000 veces superior que con las otras variantes [57]. Además, se ha publicado en el Reino Unido [58] y en Dinamarca [59] un aumento del riesgo de hospitalización por esta variante en personas no vacunadas. Los pacientes no vacunados que se infectan por la variante Delta han demostrado tener una mayor carga infecciosa viral y en este estudio se resalta que no es lo mismo la carga de RNA que la carga de virus infecciosos, siendo esto último lo que en realidad tiene interés en la transmisión de la infección [60, 61]

La variante Lambda, aparecida en primer lugar en Perú, actualmente en varios países de Sudamérica y en España parece preocupar porque disminuye la eficacia de algunas vacunas que refuerza la postura de una tercera dosis de la vacuna [62, 63].

La variante Omicron (B.1.1.529) se ha encontrado en primer lugar en Sudáfrica el 24 de noviembre de 2021 y presenta un número elevado de mutaciones, incluyendo más de 30 en la región que codifica a la proteína S, que sugieren un incremento en el riesgo de reinfección, transmisibilidad y evasión inmune encontradas en las variantes Alfa y Delta, además de otras mutaciones que cuyo impacto deberá ser evaluado. Como es habitual, se recomiendan medidas para reducir el riesgo de infección, como mascarillas apropiadas, higiene de manos, mantenimiento de la distancia social, mejorar la ventilación de los espacios cerrados evitando los espacios muy concurridos y procediendo a la vacunación [64, 65]. Muy probablemente, debido a sus características, se extiende y sustituye a otras variantes, y deberemos mantener una vigilancia extrema en su incidencia. Se ha analizado este problema desde todos los puntos de vista, del número e importancia de las mutaciones de Omicron, de su transmisibilidad, desde la gravedad clínica que puede presentar, del escape a la acción de las vacunas y otros [66].

El período de incubación de las nuevas variantes se ha ido reduciendo, de una incubación de 5 días o más para la cepa original, a 4 días para la variante Delta a 3 días para la variante Omicron [67, 68], encontrado reinfecciones debidas a la caída de la respuesta inmune, a la posible evasión de esa respuesta por la variante Omicron o a ambas a la vez [69, 70].

Se ha planteado como causa de la expansión de la variante Omicron la posibilidad de que la carga viral sea muy superior y los infectados contagien con mayor eficiencia. El trabajo publicado sobre la carga viral en vacunados y no vacunados por la cepa original y por las variantes Delta y Omicron [60], indica en primer lugar que la vacunación está asociada a unos menores

títulos infecciosos y a una mayor eliminación de la variante Delta, señalando que la vacunación puede disminuir el riesgo de infectividad por esta variante. En segundo lugar, la infección en vacunados por la variante Omicron no demuestra una mayor carga viral que la Delta por lo que no puede achacarse al incremento de la carga infecciosa como mecanismo de la elevada infectividad [61]. Se ha demostrado sin embargo que la variante Omicron se une fuertemente al receptor hACE2 y que este mecanismo podría estar involucrado en la mayor infectividad de Omicron [71-73].

La eventual neutralización de la variante Omicron por suero de convalecientes o por la respuesta a las vacunas ha sido estudiada desde múltiples puntos de vista [74]. Se ha comprobado que el suero de individuos vacunados neutraliza a la variante Omicron en mucho menor grado que a las variantes Alfa, Beta o Delta, y las muestras de sueros obtenidas a los 4-6 meses de la segunda dosis de mRNA-1273, así como el suero obtenido de convalecientes no mostraron neutralización de la variante Omicron. Sin embargo, el suero de 9 de 10 personas convalecientes y ulteriormente vacunados, o de vacunados y ulteriormente convalecientes de una infección fueron capaces de neutralizar a esta variante (aunque en menor grado que a la variante Delta) demostrando que padecer la infección y vacunarse supone una potenciación de la respuesta inmune [75]. Se ha probado igualmente que la administración de la tercera dosis (booster) puede aumentar el nivel de anticuerpos neutralizantes frente a Omicron [76, 77] y su efectividad [78-80]. Estos datos refuerzan la idea siempre mantenida de la importancia del tiempo entre las dosis de una vacuna (superior a 5-6 meses) para obtener una mejor respuesta. La administración de la segunda dosis a los 21 días permitía mantener una aceptable inmunidad durante un tiempo a la vista de que una sola dosis no era protectora, pero la tercera dosis a los 5-6 meses ha demostrado mayor efectividad. Esto mismo ocurre con la dosis de vacunación a los convalecientes, en los que 5-6 meses de espera parece oportuno. Conviene subrayar sin embargo, que la gravedad de la infección ha disminuido con la variante Omicron. En comparación con otras ondas epidémicas, la mortalidad ha disminuido del 21,3% al 4,5% ( $p < 0.00001$ ) y los ingresos en UCI del 4,3% al 1% ( $p < 0.00001$ ), disminuyendo también la estancia hospitalaria de 8,8 días a 4 días, la edad media de 49,8 años a 39 años [81], encontrando menos hospitalizaciones, menos comorbilidades, menos diagnósticos respiratorios, menor gravedad y mortalidad, así como pacientes más jóvenes [82]. La explicación de esta menor gravedad de la infección probablemente sea multifactorial, aunque el hallazgo de que la variante Omicron sea menos efectiva para evitar la respuesta del interferón celular del huésped pueda explicarlo al menos parcialmente [83].

Sin embargo, para complicar todavía algo más la situación con la variante Omicron, se han encontrado en Dinamarca y en el Reino Unido un sub-linaje de la variante Omicron (la BA.1), que se ha denominado BA.2, que contiene 28 mutaciones y una supresión en 25-27. En cuanto al impacto de BA.2, se ha observado que su incremento es más rápido entre los niños de menos de 5 años, y muy elevado en niños de menos de 1

año, aunque sin una elevada gravedad. La administración de una tercera dosis (booster) indica una mayor efectividad frente a Delta y frente a Omicron [84]. Un tercer linaje encontrado (BA.3) no presenta mutaciones específicas y se trata más bien de una combinación de mutaciones en la proteína S de las BA.1 y BA.2 [85].

En cualquier caso, parece oportuno la producción de una vacuna específica para Omicron (que al parecer está ya en marcha), así como el cambio de la estrategia de vacunas monovalentes a fórmulas de vacunas polivalentes (similar a lo que ocurre con la gripe), para que se puedan cubrir diferentes variantes [74].

Estas variantes preocupantes (ahora denominadas de interés) presentan especialmente un incremento notable de la transmisibilidad (probablemente por la producción de un gran número de partículas virales) que se calcula en un 29% para B.1.17 (Alfa), 25% para B.1.351 (Beta) 38% para P1 (Gamma) y 97% para B.1.617.2 (Delta) [86]. Muestran un mayor riesgo de hospitalizaciones e ingreso en UCI asociado con las variantes B.1.1.7 /SGTF, B.1.351 y P.1 del SARS-CoV-2, también en individuos de mediana edad, lo que subraya la necesidad de alcanzar rápidamente altas niveles de cobertura de la vacuna y adherirse a las medidas de salud pública para reducir la incidencia del SARS-CoV-2 y prevenir casos graves. Las pruebas mejoradas y el rastreo de contactos implementados con un enfoque especial en casos con VOC también son medidas para reducir la propagación [87].

La situación epidémica en la India ha sido y es muy inquietante. Cabe señalar que el día 25 de abril pasado se produjeron un total de 352.991 nuevas infecciones [88], 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 (Kappa) se ha convertido en dominante en algunas regiones (similar a lo ocurrido con la variante P1, Gamma, 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 [89] 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 [90].

Esta variante detectada en la 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 [91]. 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. (Alfa) 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 en los no vacunados. Sin embargo, la B.1.617.1 (Kappa) contiene la mutación 484Q que está asociada con el escape a la vacuna [92], 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 [93, 94]. 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. Los datos de casos confirmados en el Reino Unido [95] indican que de 806 hospitalizados con la variante Delta, 527 no estaban 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, especialmente la necesidad de llevar mascarillas.

Los resultados sobre la eficacia de la vacuna ChAdOx1 (Astra/Zeneca) ante la variante B.1.351, sudafricana (Beta) han sido muy reveladores sobre esta variante de escape [48], 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, Beta) así como en la brasileña (P1, Gamma), 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, Beta [96]. Los resultados indican buena tolerancia y un incremento en la neutralización frente a esta variante y frente a la variante P1, Gamma. El ensayo se ha publicado evaluando la seguridad y la inmunogenicidad de una dosis tercera (booster) con una vacuna modificada (mRNA-1273.351) que incluye la proteína S de la variante Beta, y con una vacuna multivalente (mRNA-1273.211), que incluye una mezcla (1:1) de la vacuna mRNA-1273 (25 µg) y de la variante (mRNA-1273.351), con excelentes resultados de neutralización frente a la cepa original y frente a las variantes Beta, Delta y P1 [97].

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 reali-

zando 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 [98], 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 [99]. En el Reino Unido se plantean administrar esta tercera dosis a los individuos más vulnerables antes del invierno [100].

El reciente trabajo de Funk et al., publicado en Eurosurveillance [87] 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 [92]. 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 [101] 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 [102].

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 [103], y [104] 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 [105]. En el trabajo de Chen y colaboradores, del Instituto Nacional de Salud de USA indican que las variantes de SARS-CoV-2 Alfa, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Theta, Kappa, Lambda y Mu se espera que sean vitales para las variantes emergentes en el futuro y predicen la unión de varios sets de co-mutación que tendrán una alta probabilidad de convertirse en variantes dominantes debido a su alta infectividad y / o gran capacidad para evitar las vacunas actuales, lo que exige el desarrollo de nuevas vacunas y terapias con anticuerpos [106]. Una vez más, urge obtener elevadas coberturas de vacunación y desarrollar nuevas vacunas que puedan enfrentarse a estos retos.

Los individuos supercontagadores, aquellos que son responsables de un desproporcionado número de transmisiones relativo al número reproductivo básico ( $R_0$ ), juegan un papel importante en la predominancia de las Variantes de Preocupación [107], lo que refuerza la importancia de la vacunación y de las medidas generales para la contención de la transmisión de este virus y de otros virus respiratorios [108], lo que conduce por otra parte a una disminución de la circulación de estos virus respiratorios (gripe, Respiratorio Sincitial) con la necesidad de incrementar la producción de vacunas frente a ellos al disminuir la protección de grupo frente a ellos.

**Ahora, las variantes que nos preocupan son la variante Delta y muy especialmente la variante Omicron. En estos momentos no se han encontrado Variantes con graves consecuencias.**

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

### 3. Las plataformas de vacunación

Deben considerar que la respuesta inmune adecuada debe incluir anticuerpos neutralizantes así como una respuesta celular.

La clasificación realizada es:

- Virus vivo atenuado.
- Virus inactivado. Proporcionaría una respuesta inmune frente a todo el virus
- Proteínas virales (esenciales para la infección viral)
- 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 se utiliza en algunos casos 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 [109]

#### 4. 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. Se ha planteado también la inoculación de la vacuna con un aparato directamente en la dermis y epidermis, en el drenaje del nódulo linfático, obteniendo con una dosis 10 veces menor una respuesta de anticuerpos, de células T CD8 muy superior [110]. 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 [111]. En estos momentos, todas las vacunas registradas son intramusculares, pero el coste y la facilidad de administración de la vía intranasal es indudable y se han demostrado altos niveles de anticuerpos IgA en las fosas nasales y en los pulmones, protegiendo a hámsteres de la infección [112], mientras que la vía intramuscular produce una respuesta de IgG en el suero del vacunado. Como comentaremos posteriormente, el CSIC español está trabando en una vacuna intranasal de gran interés.

En cuanto al régimen de vacunación, ha producido controversia en el Reino Unido la orden del 30 de diciembre de 2020 de retrasar la segunda dosis de la vacuna (Oxford/Astra Zeneca o Pfizer/BioNTech) con objeto de conseguir en UK el mayor número de vacunados con una sola dosis. El argumento empleado es que "priorizar las primeras dosis de vacuna para tantas personas como sea posible persigue proteger al mayor número de personas en riesgo en general en el menor tiempo posible y tendrá mayor impacto en la reducción de la mortalidad, enfermedades graves y hospitalizaciones y en la protección del Servicio Nacional de Salud y servicios de salud equivalentes". La Asociación Británica de Médicos indica que la decisión es irra-

cional y completamente injusta y causará enormes problemas logísticos en todos los Centros de Vacunación [113]. . 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 [114, 115].

Se ha puesto en evidencia [116] 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 [117], 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 [118]. 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 [119]. Indudablemente, el impacto del régimen de vacunación en este escape dependerá de la eficacia inmunitaria conferida por una sola dosis [120], 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.

La necesidad de **aspirar con la jeringa** antes de introducir la vacuna persigue el objetivo de garantizar que no estamos introduciéndola directamente en torrente sanguíneo. Hay diferentes criterios, desde los que afirman que no es necesario (USA, Reino Unido) hasta los que dicen lo contrario (Canadá, Dinamarca). Hay datos experimentales en animales que indican que la inoculación intravenosa de la vacuna mRNA puede inducir miopericarditis aguda en el ratón [121], y por otra parte, que los adenovirus inducen la activación de las plaquetas pudiendo conducir a trombosis [122]. En estos momentos no conozco ningún ensayo clínico o estudio en humanos que pueda confirmar o negar esta posibilidad.

#### 5. Acceso prioritario a las vacunas

En cuanto al acceso prioritario a las vacunas, la Unión Europea [123], 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 [124-126]. 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.

## 6. Vacunación de embarazadas

Las mujeres embarazadas tienen riesgos mayores en el caso de contraer la infección, especialmente si se infectan durante el tercer trimestre del embarazo [127]. 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 [128]. 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 [129] 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 [130].

Empleando la base de datos VAERS de USA, (sistema para reportar efectos adversos por las vacunas) se han 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 [131]. La reactividad 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 embarazadas, 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, [132] y respecto a las embarazadas señala que teniendo en cuenta las evidencias disponibles [133], 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.

## 7. La vacunación de niños y adolescentes

Según el CDC la incidencia de enfermedad sintomática por COVID-19 en el rango de 0-17 años es de 31,3/100.000, solamente superado por 18-49 años y superior a 50-64 años y más de 65 años. Indudablemente, los casos hospitalizados y la mortalidad son mucho menores, indicando una menor gravedad de los casos [134]. En el Reino Unido ha producido un incremento notable de casos, especialmente en rango de 0-18 años [135], siendo el grupo con mayor incidencia.

La situación actual de la vacuna COVID-19 en niños y adolescentes es la siguiente:

-En el rango de 12 a 18 años, la Agencia Europea (y por lo tanto en nuestro país) ha aprobado las dos vacunas mRNA (Comirnaty con 2ª dosis a los 21 días de la primera y Spikevac, con 2ª dosis a los 28 días de la primera).

-En el rango de 5 a 12 años, la FDA ha aprobado Comirnaty con dos dosis de 10 µg cada una (a diferencia del resto de edades que contiene 30 µg). La Agencia Europea está evaluando los datos y probablemente proceda a su aprobación en breve.

En el caso de Comirnaty (BNT162b2), se publicaron estudios que demuestran una efectividad de la vacuna en adolescentes (12-18 años) frente a la variante Delta del 93% [136], dato importante en un momento en el que esta variante se ha mostrado prevalente en muchos países.

En España, con datos del 28 de Octubre 2021, el 84,2% de la población de 12 a 19 años, se encuentra vacunada con dos dosis [137]. Para la evaluación de la vacuna BNT162b2 en las edades de 5 a 11 años, Pfizer ha presentado a la FDA (Reunión 170 del Comité Asesor de Vacunas y Productos Relacionados) la solicitud de autorización de emergencia, con unos datos de eficacia del 90,7% y una neutralización de la variante Delta a los 7 días tras la segunda dosis que representa un incremento de protección 29 veces el título GMT con relación al previo a la vacunación [138]. La incidencia en el rango de edad de 12-19 años (más del 80% con vacunación completa) ha pasado en un mes de 154 a 30/100.000, e incluso en la edad de menos de 12 años, población que todavía no se ha vacunado, un descenso en la incidencia de 150 a 54 por 100.000, demostrando una

importante protección de grupo, hasta el punto de publicar en *Lancet Respiratory Medicine* el editorial "España ha alcanzado la inmunidad de rebaño? [139]. Parece prematura esta afirmación, pero los datos de vacunación permiten el optimismo. La EMA, a la vista de los datos disponibles, ha aprobado el empleo de la vacuna BNT/Pfizer en niños de 5 a 11 años [140]. Los datos sobre efectividad de la vacuna BNT162b2 en adolescentes (12 a 18 años), indican que entre los pacientes adolescentes hospitalizados, dos dosis de la vacuna fue altamente efectiva frente a la hospitalización (94% eficacia), frente al ingreso en UCI (8% de eficacia) y frente a la necesidad de soporte respiratorio (98% de eficacia), no encontrando en la población vacunada ningún fallecido [141, 142]. Para niños de 5 a 11 años de edad se administra en dos dosis, con 3 semanas de diferencia, pero con una dosis más baja (10 microgramos) que la que se usa para personas de 12 años o mayores (30 microgramos). Los resultados de la evaluación de esta vacuna en niños de 5 a 11 años de edad, han demostrado que la administración de dos dosis de 10 µg de BNT162b2, con una separación de 21 días entre ellas es segura, inmunogénica y eficaz [143].

Los datos de infecciones en niños y adolescentes (0-17 años) obtenidos en USA por el CDC [144] demuestran que en este país, con una vacunación escasa para sus posibilidades, había con fecha 2 de Octubre de 2021 un total de cerca de 150 millones de infectados, y más de 900.000 fallecimientos por Covid-19, con una baja mortalidad en las edades de 0-17 años de 645. Si recurrimos a la estadística, el riesgo de fallecer por una infección es bajo, pero existe; deberíamos compararlo con el riesgo de fallecer tras la vacunación y concluir que la vacuna protege.

No cabe duda que es imprescindible realizar una pedagogía sobre la conveniencia de vacunar a estos niños, cuya decisión caerá indudablemente en los padres y madres que preguntarán al pediatra sobre esta vacunación, conocedores por los medios de las posibles efectos secundarios de las vacunas (como de cualquier otra decisión). Parece muy necesario un documento de consenso dirigido por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP), que aporte datos actualizables constantemente que permitan al pediatra aportar el link para aclarar las posibles dudas. Esta necesidad ha sido señalada en el trabajo de Moss [145].

## 8. Contagiosidad de los vacunados

La posibilidad de que los vacunados puedan eventualmente contraer la infección [146] 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 [147] 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 [148], y ha sido igualmente comprobada en el caso del COVID-19 [149]. En efecto, se ha observado en estudios con elevadas cohortes que personas mayores en resi-

dencias, que tras la vacunación han sufrido una infección por este virus tienen un potencial más bajo de transmisión que los no vacunados [150], demostrando en contactos familiares una posibilidad de transmisión del 40-50% menor que con los no vacunados [151].

En un trabajo pendiente de revisión [152], 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 tienen una notable menor contagiosidad que los no vacunados, y una vez más pone en evidencia la necesidad de obtener elevadas coberturas vacunales cuanto antes. No obstante, y ante la aparición de nuevas variantes, se han evaluado las infecciones en vacunados que están producidos fundamentalmente por variantes del virus, demostrando también que las infecciones sintomáticas en los vacunados pueden transmitir la infección [153].

## 9. 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 [154, 155]:

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 casos (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 [156]. 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.

### 10. 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 [157]. 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 entre 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 [158] 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 [159, 160], y superiores a los publicados en el ensayo prospectivo observacional de efectividad realizado en el Reino Unido [161] en el que se encontraban igualmente efectos secundarios con menor frecuencia que los publicados en los ensayos en fase 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 [162]. 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 [132], en la que tras el informe del Comité de Bioética [163] 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

podrían ser vacunadas con Vaxzevria (Astra/Zeneca) previo consentimiento informado.

### 11. 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 [164], aunque se ha demostrado su persistencia tras la vacunación con mRNA-1273 y otras vacunas [165]. 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 [166].

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 [167]. 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 [168]. 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 [169]. Se ha demostrado que estas células T continúan reaccionando frente al SARS-CoV-2 al menos 17 años más tarde [170]. 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 [171], 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 [172].

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 [173]. Hay que resaltar sin embargo, que este fenómeno no es bien conocido [174] y encontramos a veces una inmunidad frente a la infección muy positiva en personas

mayores de 70 años.

Frente a la enfermedad moderada o grave, se ha comprobado que la disminución de la respuesta inmune fue mayor en los individuos de 65 años o más, en los pacientes altamente vulnerables y en aquellos con enfermedades predisponentes [175].

### 12. La Inmunidad frente al virus

Conocemos bien que las vacunas frente al virus evitan en gran medida que la población de infecte, y si se infectan evitan que el proceso sea grave (hospitalización, entrada en la UCI o fallecimiento). Los anticuerpos desarrollados en la sangre (IgG o IgM) bloquean la entrada de la proteína S del virus en la célula humana, aunque desafortunadamente, los anticuerpos inducidos por el antígeno S original (que se encuentra en las vacunas), no bloquea de forma suficiente a la proteína S de las nuevas variantes (de las que hablaremos a continuación) [176]. Evitar que el proceso sea grave no depende de los anticuerpos, sino de la inmunidad celular (células T killer), que detectan las células infectadas (al detectar en la superficie de la célula proteínas del virus), inoculando en esa célula infectada toxinas que destruirán a la célula y al virus.

En una excelente revisión de James Gallagher [177], se señala la diferencia entre la inmunidad adquirida tras la infección y la adquirida tras la vacuna, en la que se indica que mientras con las vacunas actualmente disponibles se inyecta una sola proteína, el virus posee otras 28 proteínas que el virus necesita para infectar y compara las diferencias clave entre ambos procesos.

1. Amplitud. Cómo el sistema inmune aprende a atacar al virus. La respuesta inmune tras la infección (28 proteínas) es más amplia que tras la vacunación actual (1 proteína). Esto significa que tras una infección tendríamos de una mejor inmunidad frente a nuevas variantes [176]. Es obvio que la vacuna nos previene de la infección, especialmente la grave.

2. Fortaleza. Cómo se previene la infección o la enfermedad grave. La respuesta inmune más fuerte se encuentra en aquellos individuos que han contraído el COVID y se vacunaron posteriormente. No sabemos bien qué ocurre con los individuos vacunados y que han contraído la infección (asintomática o no)

3. Duración. Cuánto tiempo dura la protección. Sabemos que las células de memoria (células T) y células B que producen anticuerpos a demanda y sabemos que se mantienen por más de un año activas. ¿Cuánto más?, no lo sabemos.

4. Localización. Dónde se encuentra esa respuesta. La inmunoglobulina A, que se produce tras la infección nos protege en fosas nasales y los pulmones, mientras que las vacunas inyectadas dan lugar a inmunoglobulina G que se encuentra en la sangre. Hay vacunas intranasales en investigación.

Por su interés reproducimos textualmente las palabras de Eleanor Riley sobre la inmunidad y la pandemia: "La mayor presión evolutiva sobre el virus es su capacidad para replicarse y moverse de un huésped a otro. Si puede infectar, replicarse y trasladarse a un nuevo huésped antes de que aparezcan las cé-

lulas T, prosperará. Debe evolucionar para evadir los anticuerpos, pero hay mucha menos presión evolutiva para evadir las células T. El virus continúa circulando, pero muy pocas personas morirán. Así es como terminará la pandemia, eventualmente" [176].

Es interesante resaltar que en algunos estudios se ha observado células T segregando IL-2 con reacción cruzada asociada a la protección frente a COVID-19 y que en ciertos casos la infección por el virus SARS-Cov-2 puede inducir células T sin seroconversión [178], que coincide con datos observados en cohortes pre-pandémicas de respuesta inmune cruzada frente a SARS-CoV-2, hallando células T de memoria secretoras de IL-2 en contactos que se mantienen como PCR negativa a pesar de estar expuestos al virus, señalando una respuesta celular pre-existente y apoyando la idea de incluir otros antígenos diferentes de la proteína S en vacunas de segunda generación [179], insistiendo en la idea de que los mecanismos de infección y de defensa son multifactoriales.

En términos generales puede decirse que los anticuerpos previenen la infección mientras la respuesta celular controla esa infección una vez que la replicación se ha establecido. Los anticuerpos deben estar presentes en el lugar de la replicación en las mucosas o en los lugares específicos y deben tener la suficiente amplitud para afectar a los posibles serotipos heterólogos (variantes). Más aún, las respuestas CD4+, clave para la producción de citoquinas por las células B, son a veces mejores correlatos de protección que los títulos de anticuerpos [167].

Dada la coincidencia temporal de la vacunación de Covid-19, la de la gripe y la del neumococo, es interesante resaltar que en un trabajo publicado en el que se evalúa la administración concomitante de estas vacunas se encuentra un incremento de los títulos neutralizantes frente a Covid-19 comparando con los que no recibieron la vacunación concomitante [180]. Este trabajo coincide con otro anterior en el que se demostraba que la incidencia de infección respiratoria del tracto inferior en niños con infección por Covid-19, disminuye con la vacunación conjugada frente al neumococo indicando que la infección por *S. pneumoniae* puede desarrollar un papel en la neumonía por Covid-19 [181].

### 13. La vacunación de infectados

La posibilidad de vacunar a individuos que han pasado la infección, para reforzar sus defensas ha sido estudiada, aunque se ha comprobado que la reinfección al compararla con la infección primaria ocasiona menos enfermedad crítica o fatal [182]. La Organización Mundial de la Salud la recomienda al decir que incluso si ya ha padecido la COVID-19, debe vacunarse cuando se lo ofrezcan (dejando pasar 5 meses desde la infección). La protección que se obtiene al pasar la COVID-19 varía en cada persona y tampoco sabemos cuánto tiempo podría durar la inmunidad natural. Por otra parte, se ha demostrado que la inmunidad natural proporciona una mayor protección y más prolongada frente a la infección, y a la hospitalización causada por la variante Delta que la vacunación. Los individuos que se han infectado obtienen una protección adicional tras la

vacunación [183, 184],

La vacunación ocasionó importante respuesta inmunitaria en los infectados previamente por el virus y que se vacunaron ulteriormente con mRNA-1273, persistiendo la respuesta hasta un año tras su administración [185].

### 14. La tercera dosis (La dosis de refuerzo)

Conocemos que la duración de la respuesta inmunitaria frente a las vacunas disponibles disminuye con el tiempo con datos de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BNT) 7 meses tras la primera dosis (6 meses después de la segunda), observando una caída importante del título de IgG neutralizante frente al virus, así como de la inmunidad celular, respuesta de CD4 y CD8 y muy especialmente de células Tfh, con la consiguiente disminución de la respuesta frente a las variantes de interés [186]. Una disminución algo menor (aunque evaluarlo es complicado por tratarse de ensayos diferentes) se ha obtenido con la vacuna mRNA-1273 (Moderna) [165]. No estamos habituados a esta pérdida de la inmunidad protectora, cuando revisamos lo que ocurre tras la vacunación con toxoides (más de 50 años de protección) con el sarampión o con la rubeola [187].

Tras la infección natural, encontramos una memoria inmune más prolongada tanto de respuesta humoral (IgG, IgA) como de respuesta celular (T CD4+) no sólo frente al antígeno S sino frente a múltiples antígenos de los 20 que contiene el virus COVID-19 [188].

Por otra parte, estudios de incidencia demuestran una protección limitada en el tiempo en las personas completamente vacunadas [135].

La posibilidad de administrar una tercera dosis para reforzar la respuesta inmune (especialmente frente a las nuevas variantes) se ha abierto, especialmente tras la publicación de ensayo randomizado en individuos trasplantados de una tercera dosis [189, 190]. Esta opción en individuos inmunodeprimidos resulta evidente y se abre de discusión a administrarla en la población general para incrementar esa respuesta frente a esas nuevas variantes. La Comisión Europea adquiere 1.800 millones de dosis de BioNTech-Pfizer en la que señala una vacuna adaptada a las variantes [191]. La Universidad de Southampton está realizando un ensayo para evaluar siete vacunas de COVID-19 para la administración de una tercera dosis [192].

El estudio de Bar-On [193] evaluó a más de un millón de vacunados de más de 60 años de edad que habían recibido la segunda dosis de vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) al menos 5 meses antes. El Grupo que no recibió la tercera dosis fue de aproximadamente 5,2 millones de personas/días (4,6 millones para el análisis de enfermedad grave) con 4.439 infecciones confirmadas y 294 casos de enfermedad grave. El Grupo que recibió la tercera dosis incluía aproximadamente 10,6 millones de personas/días (6,3 millones para el análisis de la enfermedad grave), con 934 infecciones confirmadas y 29 casos de enfermedad grave. Los resultados de este estudio observacional demostró que los individuos que recibieron la tercera dosis padecieron una infección confirmada en un 11,3 veces menor que el grupo sin tercera dosis. Estos mismos datos demostraron que la

población que recibió la tercera dosis padeció una enfermedad grave en número muy inferior, 19,5 veces menor. Son datos muy interesantes, aunque hay que subrayar que se trata de un estudio observacional, y los individuos estudiados pueden tener un riesgo muy distinto frente a la infección, con un comportamiento diferente. Indudablemente sería deseable un ensayo clínico, basado en la evidencia [194].

En la reunión 169 del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados, de la FDA, efectuada el 21 de Octubre de 2021, se presentan los datos relativos a Israel de la aplicación de la tercera dosis de la vacuna BNT162b2 de COVID-19 [195]. Los datos indican claramente que la disminución en el porcentaje de test positivos comienza después de que el booster fue administrado a la mayoría de los grupos etarios. Cuando más del 80% de los vacunados obtienen la tercera dosis, los casos graves disminuyen de forma importante, y más interesante es comprobar que en el menos del 20% de población no vacunada, la incidencia de casos graves disminuye claramente cuando el booster se aplica en edades de más de 16 años. Que los casos graves disminuyan en los individuos no vacunados es un índice claro de la Protección de Grupo en esa población.

Hay posiciones en contra de esta tercera dosis [196], aunque es evidente que la respuesta humoral (anticuerpos) disminuye con el tiempo, y la respuesta celular, generalmente más prolongada, permanezca más tiempo [197]. Todavía hay personas que no han recibido las dos dosis y es evidente que este grupo supone un gran riesgo para ellos mismos y para la eventual transmisión de la infección [198]. Se ha comprobado que la administración de esta dosis al menos con 5 meses de separación de la segunda dosis, disminuyó la mortalidad el 90% con relación a los que no recibieron el booster [199].

Es indudable que lo óptimo sería obtener una vacuna que protegiera frente a las más importantes variantes [96], y que al igual que lo que se hace con la gripe, en la que cada año se desarrolla una nueva vacuna enfocada a las cepas circulantes y que podría ser administrada a dosis menores (incrementando la seguridad y la eficiencia). Hay ya datos que apoyan esta posibilidad [200, 201]. Concretamente, los trabajos de Moyo-Gwete demuestran que los sueros de individuos infectados por la variante Beta (B1.351, o 501Y.V2) neutralizaron también a la variante P1, con elevados niveles de reactividad cruzada frente a la variante original. Moderna ha presentado datos comentados en el apartado de mutaciones que son muy elocuentes [97].

La OMS ha solicitado una moratoria para esta tercera dosis hasta que se puedan disponer de dosis para más personas en el mundo [202].

El 23 de noviembre de 2021 la Comisión de Salud Pública aprobó la administración a las personas mayores 60 años y al personal sanitario y socio sanitario de una dosis de recuerdo de la vacuna frente a la COVID-19. Se ha encontrado que la administración de una tercera dosis de vacuna mRNA, cuando se compara con los no vacunados o con los que han recibido dos dosis de la vacuna se asoció con protección frente a las variantes Delta y Omicron, aunque frente a esta última parece que la protección fue menor [203].

## 15. Otros métodos preventivos

Es evidente que existen otros métodos que pueden ayudar a la prevención de la infección y de la enfermedad infecciosa. Entre ellos, mencionamos los que consideramos bien probados, el mantenimiento de la distancia social y el uso de mascarillas (es una infección que se transmite por vía respiratoria y por tanto la distancia con el individuo infectado la evitará y el empleo de mascarillas ha sido revisadas de forma amplia). El empleo de estos dos simples procedimientos ha evitado un gran número de infecciones como lo prueba el descenso del número de casos de gripe durante este período.

Por otra parte, se han publicado evidencias del beneficio obtenido en la potenciación de la respuesta inmune con algunos elementos como la Vitamina D [204-220] o el Zinc [221-226].

### 3.2. VACUNAS

Con objeto de hacer más breve esta revisión, expondremos los datos de las vacunas que en estos momentos se encuentran disponibles en nuestro país. 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 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 [227].

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 [228].

### 3.2.1. VACUNAS APROBADAS

Revisamos a continuación los datos de los ensayos que han permitido la aprobación de las vacunas, y los más recientes (afectación de variantes, empleo en niños, etc.), se indican en el apartado 3.1 de Aspectos Generales para evitar repeticiones.

#### 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  $-60^{\circ}\text{C}$  a  $-80^{\circ}\text{C}$ , aunque soporta 31 días a temperaturas de  $2^{\circ}\text{C}$  a  $8^{\circ}\text{C}$ .

**Fase 1.** Se trata de evaluar la dosis óptima en individuos de 18 a 55 años y de 65 a 85 años, que reciben de forma aleatorizada la vacuna BNT162b2 en dosis de 10, 20 o 30  $\mu\text{g}$  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  $\mu\text{g}$ , 20  $\mu\text{g}$  o 30  $\mu\text{g}$  de la vacuna BNT162b1 que codifica al Dominio que se Une al Receptor (RBD) de la proteína pico del virus [229]. 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  $\mu\text{g}$ ), al igual que la fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), más frecuente en dosis mayores (30  $\mu\text{g}$ ), que desapareció generalmente a las 24 horas. No se detectaron efectos adversos de grado 4 y la mayoría de las reacciones locales sucedieron entre el día 2 y el día 7 tras la vacunación.

El título de anticuerpos neutralizantes dirigidos frente al Dominio que Une al Receptor (RBD) que hemos comentado con anterioridad, se analizaron tras la primera y la segunda dosis de 10  $\mu\text{g}$  y 30  $\mu\text{g}$  con resultados que comparativamente con los obtenidos de pacientes con COVID-19 fueron desde 8 veces hasta más de 45 veces superiores tras la segunda dosis, demostrando la gran inmunogenicidad de la vacuna. Un estudio ulterior para conocer la respuesta de inmunidad celular demostró que dos dosis de esta vacuna confirmaban importantes

concentraciones de anticuerpos (IgG) frente al RBD así como una sólida respuesta de células T y de citoquinas que los autores sugieren podría proteger frente a la infección por múltiples mecanismos [230]. El 95,2% de los participantes incluyendo los que recibieron 10  $\mu\text{g}$  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 [231], 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. [159], y la Food and Drug Administration (FDA) de USA ha realizado y emitido públicamente via YouTube (y otros canales) el 162 Meeting of The Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee [232] 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 [159, 233, 234]. 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  $\mu\text{g}$ , en dos dosis administradas con al menos 21 días entre ellas. La presentación es en un vial para 5 dosis. La vacuna debe almacenarse ente  $-60^{\circ}\text{C}$  y  $-80^{\circ}\text{C}$ , aunque puede mantenerse durante 31 días a  $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ . Esta fase 2/3 se ha realizado en un total de más de 43.448 individuos de 16 años o más de edad.

En la reciente publicación [159] 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 reactividad tras la dosis 2, ligera o moderada, y remarkablemente menos frecuente y menos grave en los individuos adultos vacunados de más de 55 años de edad. Las reacciones locales fueron frecuentes en ambos grupos de edad (dolor ligero en el lugar de la inoculación). En cuanto a las reacciones sistémicas se observaron episodios de fiebre en el 15,8% de los individuos entre 18-55 años de edad, siendo muy infrecuentes en los mayores de esta edad (1,4%), especialmente cansancio y cefaleas. Tras la segunda dosis, la frecuencia en mayores de 55 años tras la vacuna apareció en el 10,9% de los vacunados. Fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) apareció tras esta segunda dosis en el 16% de los jóvenes vacunados y en el 11% de los mayores. Todos estos efectos aparecieron en los primeros 2 días tras la vacunación y desaparecieron poco tiempo después. Un caso posiblemente relacionado con la vacuna consistió en dolor en el hombro. El control de la seguridad de la vacuna continuará durante los dos años posteriores a la administración de la segunda dosis.

En cuanto a la **eficacia**, la FDA ha resaltado que la totalidad de los datos sometidos a través del procedimiento de urgencia (EUA) ha obtenido los resultados esperados. En el análisis final de eficacia tras 7 días después de la dosis 2 ha sido del

**95%** (95% CI 90,3; 97,6) en participantes sin evidencia previa de la infección por COVID-19. Esta eficacia es consistente entre todos los subgrupos analizados, igual o superior al 93%. Concretamente en el subgrupo de hipertensos la eficacia fue del 94,6%. Aunque el número de casos tras la primera dosis es limitado, la eficacia de COVID-19 grave tras la primera dosis fue del 88,9%. La eficacia en subgrupos por comorbilidad (procesos malignos, cardiovasculares, Enfermedad Crónica Pulmonar, diabetes, obesidad, e hipertensión) es igualmente muy importante (95,3%)

Obviamente, necesitaremos contar con más datos tras los 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. [235], 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 [236], 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 [237]. 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 [238]. 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 [114, 115], 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) [159, 239, 240]. 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.[241], 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% [242]. En resumen, una dosis de BNT162b2 (BNT/Pfizer) o de ChAdOx1 (Astra/Zeneca) dieron lugar a una reducción sustancial de las hospitalizaciones por COVID-19 en personas con 80 años o más [243].

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" [244]. 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

Tabla 2	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%	-

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:

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 [159] señalando una efectividad similar a la eficacia publicada en el ensayo. Otra publicación reciente [161] 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 [245], 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) [246]. 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-CoV-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. Datos sobre la posible transmisión de la infección desde vacunados a convivientes, demuestran que la efectividad de la vacuna frente a la transmisión es del 88,5% [247].

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 estos datos disponibles [248], la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado esta vacuna para niños en edades de 12 a 15 años [249]. 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 variante Alfa (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 [250-252].

El 8 de Octubre de 2021 se ha presentado a la FDA la eva-

luación para la autorización de emergencia de BNT162b2 en las edades entre 5 a menos de 12 años. El análisis de eficacia presentado indica un 90,7% [138], con una neutralización post-dosis 2 frente a la cepa de referencia (USA-WA 1/2020) de 36,5 veces superior a la de antes de la vacunación, y con una neutralización de la variante Delta de 29 veces superior a la de antes de la vacunación.

Estos datos están siendo revisados por la Agencia Europea del Medicamento para su eventual autorización.

Queda por lo tanto por evaluar los resultados de los ensayos en las edades de 2 a 5 años y de 6 meses a los 2 años.

Tabla 3 Neutralización de las variantes [67]		
VARIANTE		NEUTRALIZACION
Alfa	Reino Unido	+++ (93,4%)
Gamma	Brasil	+++
Beta	Sudáfrica	++
Delta	India	++ (87,9%)

\*La respuesta inmune celular reconoce múltiples variantes [213, 221, 222]

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

1. Actúe con cuidado, evite el transporte innecesario (el tiempo de transporte de la vacuna descongelada es limitado)
2. Gire el vial cuidadosamente. NO AGITE (Invierta el vial antes y después de la dilución 10 veces)
3. Trabaje sólo con un vial cada vez para evitar errores
4. Mantener la cadena del frío es esencial. Los viales descongelados no pueden volver a congelarse
5. Las condiciones de mantenimiento son:
  - 6 meses a  $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ .
  - 1 mes (31 días) días a  $2-8^{\circ}\text{C}$ . (envase sin abrir) [255]

**Almacenamiento:** Necesita conservarse a temperaturas de  $-60^{\circ}\text{C}$  a  $-80^{\circ}\text{C}$ , aunque soporta 31 días a temperaturas de  $2^{\circ}\text{C}$  a  $8^{\circ}\text{C}$  (envase sin abrir), un máximo de 6 horas a  $25^{\circ}\text{C}$  (diluido) y un máximo de 2 horas a  $25^{\circ}\text{C}$  (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

6 horas a un máximo de 25°C (diluido).

2 horas a un máximo de 25°C (concentrado).

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

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

**Fase 1.** Se vacunaron 45 adultos sanos con 2 dosis (separadas por 28 días) con concentraciones de 25 µg, 100 µg y 250 µg, para determinar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna. Los efectos adversos sistémicos fueron más relevantes, como era de esperar, tras la segunda dosis, y especialmente con las dosis mayores. Hay que subrayar que no aparecieron casos de efectos adversos graves. Tras la segunda dosis se puso en evidencia una respuesta neutralizante en todos los vacunados. Las dosis de 25 µg y de 100 µg. dieron lugar a una respuesta de células CD4-T [256].

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 [257], 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.[258], 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 [256]. 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<sub>H</sub>, 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 [242] (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 [242].

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 (-20° C), se mantiene durante 30 días en la nevera (5° C) y a la temperatura de la habitación alrededor de 12 horas. El vial contiene 10 dosis, que una vez que se emplea la primera debe consumirse en 6 horas y que no necesita dilución. Los estudios en pediatría y en embarazadas están pendientes de su aprobación. El mecanismo de acción de esta vacuna es muy similar a la expuesta para la vacuna BNT162B2.

El estudio de **seguridad** (Estudio 301), publicado [240] 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 [259]. 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** [260] (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 [261], 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 [262] 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.

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

Es interesante indicar que, como señalábamos al estudiar las mutaciones, se ha publicado un ensayo evaluando la seguridad y la inmunogenicidad de una dosis tercera (booster) con una vacuna modificada (mRNA-1273.351) que incluye la proteína S de la variante Beta, y con una vacuna multivalente

**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 Alfa (B.1.1.7), con una reducción moderada frente a la variante sudafricana Beta (B.1.351) y con probada actividad frente a la variante India Delta. 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 diferentes variantes, que podría incluirse en el futuro en una vacuna multivalente (mRNA-1273.211) (ver 3.1.2. mutaciones). [47, 96, 263]

**No necesita diluirse. Almacenamiento:** Debe conservarse a temperaturas de  $-20^{\circ}\text{C}$ , aunque soporta 30 días a temperatura de  $2-8^{\circ}\text{C}$ . El vial contiene 10 dosis. Una vez abierto el vial debe usarse dentro de las siguientes 6 horas, y se mantiene a la temperatura de la habitación alrededor de 12 horas. Se administra en dos dosis intramusculares (deltoideas) el día 1 y a los 28 días de la primera.

(mRNA-1273.211), que incluye una mezcla (1:1) de la vacuna mRNA-1273 (25  $\mu\text{g}$ ) y de la variante (mRNA-1273.351), con excelentes resultados de neutralización frente a la cepa original y frente a las variantes Beta, Delta y P1 [72]

### 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 [265, 266]. 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 reci-

bieron 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  $\gamma$ . 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 [267].

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 primovacuna [265].

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 [268]. 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 [239] 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 [269]; 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 [270].

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 [271]. 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 [272]. 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 [161], 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 [48] 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 [273]. Se han publicado estudios de inmunogenicidad de la vacuna [99], 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 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, [274], 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. A la vista de algunos nuevos casos de tromboembolismo [275, 276], 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) [275, 277]. 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 [278]. 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 [279].

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 [280]. 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 [132], 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 2°C-8°C. Viales abiertos (tras una primera vacunación): 48 horas a 2°C-8°C. Seis horas a temperatura ambiente (30°C)**

**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) [24] 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 [281]. Por otra parte, los resultados de la inmunización en primates no humanos [282], 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 [283].

Se ha publicado el ensayo en Fase 1-2a [284], 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 [285], 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%  $\geq 60$  años, el 19%  $\geq 65$  años y sólo el 4% de edad  $\geq 75$  años. Se incluyeron pacientes con comorbilidades (obesidad, hiper-

tensión, 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.

Se han publicado datos sobre una posible asociación de esta vacuna con fenómenos trombóticos y trombocitopenia [286], similares a los publicados en el caso de la vacuna de AstraZeneca [275, 277], 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 [287]

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) [288] 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.

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

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

En Sudáfrica, a pesar de la presencia de la variante Beta (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 [289]. 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 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.

**Almacenamiento: Se mantiene en una nevera normal (2-8°C) 3 meses. En el congelador, (-15°C a -25°C) 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 anti-bióticos 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

La EMA ha aprobado una dosis de refuerzo de la vacuna Covid-19 Vaccine Janssen, que se administrará al menos dos meses después de la primera dosis a personas mayores de 18 años con la Vacuna de BNT/Pfizer o Moderna.

### 3.2.1.5. NOVAVAX (NVX-CoV2373) NUVAXOID

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 [290].

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 [291], 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 [292] 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 [282, 293]. 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 [294] 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 [292] 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 [295] 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. Hay datos limitados de la eficacia de esta vacuna frente a las nuevas variantes, incluyendo Omicron.

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%) [296, 297].

Esta vacuna ha sido autorizada por la EMA, siendo la quinta vacuna recomendada por la Unión Europea, que ha tenido en cuenta la reducción del 90,4% en el número de casos sintomáticos encontrado en el primero estudio realizado en Méjico, y de forma similar en el segundo estudio efectuado en el Reino Unido en el que la eficacia fue del 89,7%, [298]. Como se indica en la autorización, existen datos limitados de la eficacia de esta vacuna frente a las variantes de interés, incluyendo Omicron.

**Almacenamiento: La vacuna puede almacenarse a 2°C-8°C.**

**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. VACUNAS EN FASE DE REVISION O DE INVESTIGACIÓN

#### 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 [299, 300]. Ha sido ensayada en hámsteres y ratones, a los que tras la vacunación se les administró dosis del virus salvaje, con excelente protección [301], 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 [302]. 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) [303], 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 [304], 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 [305], 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) [306], 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 nevera (4°C.), 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. 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 [307].

El primero [308], 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 6** Efectos adversos en la Fase 1 (18-59 años)

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

<sup>a</sup>A los 14 días de la segunda dosis

<sup>b</sup>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 [309], 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 µg 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) [310], 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.

El estudio observacional publicado [311] realizado en Chile sobre una cohorte de más de 10 millones de personas, se ha observado que la efectividad de dos dosis de esta vacuna fue del 65,9% para la prevención de la infección, del 86,7% para la prevención de la hospitalización, del 90,3% para la prevención de ingreso en UCI y del 86,3% para el fallecimiento por COVID-19. En el caso de los mayores de 60 años, estos valores fueron del 66,6%, del 85,3%, del 89,2% y del 86,5% respectivamente, demostrando elevada efectividad frente a la enfermedad grave, la hospitalización y la mortalidad por COVID-19, salvando vidas y reduciendo las demandas en el sistema sanitario. Conviene resaltar que si bien los ensayos clínicos realizados en Chile tuvieron lugar cuando todavía no habían surgido varian-

tes preocupantes [312], este estudio observacional se efectuó con la presencia en el país de las variantes Gamma y Alfa, aunque no se ha podido precisar su impacto en la efectividad de la vacuna.

### 3.2.2.3. Gam-COVID-Vac - SPUTNIK V

Se trata de una vacuna basada en adenovirus recombinante [313-315]. 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 [316] y se basa en la frecuencia con la que los adenovirus infectan a los humanos [317, 318]. 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 primovacuna 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 [318].

En un ensayo en fase 1/2, [313] 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 [314], 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 [319, 320], con los correspondientes estudios de vigilancia de seguridad y eficacia [321], y la eventual aprobación de las Agencias Regulatorias.

### 3.2.2.4. Vacunas españolas

#### Vacuna PHH-1V frente a la COVID-19 de la compañía Hipra

Esta vacuna está basada en dos proteínas recombinantes estructuralmente similares, una correspondiente a la variante alfa y otra correspondiente a la variante beta, que se unen formando una estructura única llamada dímero, y que se acompañan de un adyuvante que incrementa la respuesta inmunológica frente a la proteína S. Esta plataforma es la misma que se ha utilizado para las vacunas de Novavax y Sanofi/GSK, pero a diferencia de ellas, expresa proteínas de dos variantes distintas [322]. La AEMS ha autorizado el ensayo clínico en fase IIb/III [323].

En estos momentos, el CSIC dispone de 3 prototipos de vacuna frente al COVID-19 [324]:

- El proyecto de vacuna de Enjuanes y Sola desarrolla un virión sintético al que se le han eliminado sus genes de virulencia mediante ingeniería genética. Este virión sintético tiene las mismas proteínas que el virus real, por lo que genera una respuesta inmunitaria potente. Es importante subrayar que esta vacuna se aplicaría mediante un spray, potenciando por lo tanto la respuesta frente a todas las proteínas del virus incluidas, y provocando una respuesta inmune en las mucosas (nasal y pulmonar), con la implicación que ya hemos señalado con anterioridad.

- El proyecto de Mariano Esteban y Juan García Arriaza, denominado CSIC-Biofabri, consiste en utilizar como vehículo un virus inactivado de la familia de la viruela para introducir la proteína spike del SARS-CoV-2, que ha mostrado en ratones una eficacia del 100%.

- El proyecto de vacuna de Vicente Larraga consiste en colocar un gen de un antígeno del SARS-CoV-2 en un plásmido que pueda ser introducido en el organismo del paciente e inducir la protección frente a la infección.

### 3.2.2.5. Vacunas Cubanas

La Organización Mundial de la Salud cuenta con un documento on line para el seguimiento de la situación de las vacunas frente a COVID-19 en experimentación. Hay en estos momentos en ese documento 2 vacunas producidas por el Instituto Finlay de Cuba [325]:

#### SOBERANA 02A [326]

Vacuna de subunidades proteicas

Vacuna FINLAY-FR-2 anti-SARS-CoV-2 (RBD conjugado químicamente con toxoide tetánico, absorbida en gel de hidróxido de aluminio).

El Ensayo en Fase I de esta vacuna en animales de laboratorio ha demostrado la inducción de una respuesta inmune potente frente al RBD [327]

### Ensayo en Fase II

Ensayo en Fase II, multicéntrico, para evaluar la inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad del Candidato Vacunal Profiláctico anti SARS – CoV – 2, FINLAY- FR-2 (COVID-19)

Fase IIa: Grupo 1- FINLAY-FR-2 (Experimental): alta dosis RBD conjugado a TT (lote 1)+ adyuvante; 0,5 mL, por vía intramuscular (IM). Esquema de tratamiento: 0-28 días. Dosis refuerzo día 56 : 25 sujetos con FINLAY-FR-2 (Experimental Lote 1): alta dosis de RBD conjugado + adyuvante; 0,5 mL, por vía intramuscular (IM) y 25 sujetos con FINLAY-FR-1A 50 µg dRBD/alúmina, 0,5 mL, por vía intramuscular (IM). Presentación: monodosis. Grupo 2- FINLAY-FR-2 (Experimental): alta dosis RBD conjugado a TT (lote 2)+ adyuvante; 0,5 mL, por vía intramuscular (IM). Esquema de tratamiento: 0-28 días. Dosis refuerzo día 56: 25 sujetos con FINLAY-FR-2 (Experimental Lote 2): alta dosis de RBD conjugado + adyuvante; 0,5 mL, por vía intramuscular (IM) y 25 sujetos con FINLAY-FR-1A 50 µg dRBD/alúmina, 0,5 mL, por vía intramuscular (IM). Presentación: monodosis.

Fase IIb. Grupo 1- FINLAY-FR-2 (Experimental): alta dosis RBD conjugado a TT (lote 1)+ adyuvante; 0,5 mL, por vía intramuscular (IM). Esquema de tratamiento: 0-28 días. Dosis refuerzo día 56: FINLAY-FR-1A 50 µg dRBD/alúmina, 0,5 mL, por vía intramuscular (IM) Presentación: monodosis. Grupo 2- FINLAY-FR-2 (Experimental): alta dosis RBD conjugado a TT (lote 2)+ adyuvante; 0,5 mL, por vía intramuscular (IM). Esquema de tratamiento: 0-28 días. Dosis refuerzo día 56: FINLAY-FR-1A 50 µg dRBD/alúmina, 0,5 mL, por vía intramuscular (IM) Presentación: monodosis. Grupo 3 Placebo (control): 0,5 mL, por vía intramuscular (IM). Esquema de tratamiento: 0-28 días. Presentación: monodosis.

## SOBERANA PLUS [328]

El candidato vacunal SOBERANA®Plus ha sido concebida como una vacuna de refuerzo

con capacidad de reactivar la respuesta inmune preexistente y con potencial protección de la reinfección con las nuevas cepas, tanto en pacientes convalecientes, previamente expuestos al virus SARS-CoV-2, como en personas inmunizadas con otra vacuna [329].

Vacuna de subunidades Proteicas

Vacuna FINLAY-FR1 anti-SARS-CoV-2 (RBD + adyuvante hidróxido de aluminio). Se conserva a 2-8°C de temperatura

La publicación del Ensayo Clínico en Fase I en convalecientes [330] ha demostrado la capacidad de incrementar la respuesta inmune natural (incremento de 20 veces la respuesta de anticuerpos una semana tras la vacunación), son buen perfil de

seguridad, lo que ha permitido a los investigadores comenzar la Fase II.

### Ensayo en Fase II:

Ensayo en Fase II, multicéntrico, randomizado, controlado por placebo, doble ciego para evaluar la seguridad, reactogenicidad, e Inmunogenicidad de la vacuna FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19.

Fase IIa: Grupo Experimental: FINLAY-FR-1A 50 µg de RBD + adyuvante, 0,5 mL por vía intramuscular. Esquema de tratamiento: una dosis. Presentación: Vial con una dosis

Fase IIb: Grupo Experimental: FINLAY-FR-1A 50 µg de RBD + adyuvante, 0,5 mL por vía intramuscular. Esquema de tratamiento: Una dosis. Presentación: Vial con una dosis. Grupo Control: Grupo Placebo con adyuvante, 0,5 mL por vía intramuscular. Esquema de Tratamiento: Una dosis. Presentación: Vial con una dosis.

Además de estas vacunas, se están desarrollando otros proyectos [331], una fase 2/3 para Soberana-1, la vacuna Abdala con una eficacia muy elevada para prevenir la enfermedad grave y la mortalidad, y muy especialmente la vacuna Mambisa que se administra de forma intranasal como spray, y un proyecto de investigación entre China y Cuba denominado pan-corona que busca una vacuna recombinante que incluya los antígenos conservados en los Coronavirus de modo que dé lugar a un respuesta inmune frente a este reto ahora y en el futuro.

### 3.2.2.6. Vacuna Sanofi-GSK (VIDPREVTYN)

Se trata de una vacuna que contiene la proteína S, basado en la tecnología de DNA recombinante (producida por Sanofi Pasteur), a la que se añade un adyuvante (AS03, producido por GSK e incorporado a la vacuna pandémica frente a la gripe), que produce un incremento de la respuesta inmune. Se ha realizado el estudio en fase 1/2 con 440 sujetos cuyos resultados han permitido la fase 3 [201]. Un aspecto muy interesante de esta fase 3 es la inclusión de dos proyectos, el primero utilizando la vacuna original de Wuhan (D.614) y el segundo, utilizando la variante sudafricana B.1.351 (beta). Este segundo proyecto se basa en los datos obtenidos por Moyo-Gwete que demuestran que los anticuerpos frente a esta variante producen una protección cruzada amplia frente a otras variantes más transmisibles [200]. A la vista de los resultados preliminares, la Agencia Europea de Medicamento (EMA) ha iniciado la revisión continua de esta vacuna [332].

## 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 [333] 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

Tabla 7 Vacunas aprobadas o en fase de aprobación		
FABRICANTE	VACUNA	OBSERVACIONES
BioNtech/Pfizer (BNT162B2) APROBADA	ARN mensajero	Almacenamiento: Necesita conservarse a temperaturas de -60° C a -80°C, aunque soporta 31 días a temperaturas de 2°C a 8°C, un máximo de 6 horas a 25°C (diluido) y un máximo de 2 horas a 25°C (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 -20° C, aunque soporta 30 días a temperatura de 2-8°C. El vial contiene 10 dosis. Una vez abierto el vial debe usarse dentro de las siguientes 6 horas, y se mantiene a la temperatura de la habitación alrededor de 12 horas. Se administra en dos dosis intramusculares (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 2°C-8°C. Viales abiertos (tras una primera vacunación): 48 horas a 2°C-8°C. Seis horas a temperatura ambiente (30°C) 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 (2°C-8°C) 3 meses En el congelador (-15°C a -25°C) 2 años
Curevac (CVnCoV) PENDIENTE DE APROBACION (se está evaluando una vacuna de segunda generación)	ARN mensajero	Almacenamiento: Necesita conservarse a temperaturas de 5°C (3 meses) 2 dosis separadas 28 días
Novavax (NVX-CoV2373) APROBADA	Se trata de una vacuna de subunidades, que contiene la proteína S, unida a un adyuvante Matrix-M	Almacenamiento: La vacuna puede almacenarse a 2°C-8°C. 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 -18°C

por haber sido inmunizadas por la vacunación). Ya hemos señalado al revisar los aspectos generales de la vacunación, que esta protección se relaciona con el número de reproducción del virus (capacidad infectiva), la eficacia vacunal, y la cobertura vacunal. Hemos 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) [334, 335]. 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 [336].

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

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

El Centro para el Control de las enfermedades (CDC) de USA [337] 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. Es difícil conocer las cifras co-

rectas, pero con seguridad el número de fallecidos se acerca a los 6 millones (es decir, más de 13.000 Boeing 747, 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, el 51% de la población mundial ha recibido la pauta completa (con gran disparidad entre países) y en España el 82%. [338] 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 (B.1.351), la brasileña (P1, Gamma) y la variante B.1.1.7 (Alfa) 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. Hay ya publicaciones que hablan de una vacunación Pan-Sarbecovirus [339], y hemos señalado que alguna vacuna está ya incluyendo variantes en su composición que pueden proteger frente a las antiguas y nuevas variantes.

La duración de la protección habrá que evaluarla con el tiempo (aunque hay datos recientes que indican que puede ser duradera, [340], 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 potencia 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 [341]. 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 [342]. Más infecciones significan mayor posibilidad para la extensión y la evolución de variantes de escape y se ha demostrado que la vacunación debe acompañarse a las medidas de protección [343]. Sabemos ahora que las variantes preocupantes altamente transmisibles se hacen dominantes en áreas de bajos niveles de inmunidad adquirida y/o en las poblaciones con amplias proporciones de menores de 15 años, en las que el control de la infección sin las medidas preventivas (mascarillas, distancia social, lavado de manos) es posible con una eficacia vacunal superior al 80% y una cobertura amplia en niños [344]. Es comprensible que la población sufra el síndrome de "fatiga del comportamiento" [345], 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, que con las nuevas variantes y su elevada transmisibilidad sabemos que esos niveles de coberturas vacunales deben incrementarse. El personal sanitario en nuestro país ha demostrado ser el factor más importante para influir en las decisiones de vacunación de la población [346].

Las encuestas realizadas [347] indican que los ciudadanos no están bien informados de las medidas a tomar post-vacunación. 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 [348]. Aquí las Sociedades Científicas pueden elaborar un sencillo documento de consenso, similar al que se ha realizado en relación a la gripe [349], con un resumen que po-

dría 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.

La inclusión de la vacunación a los niños (5 a 11 años) y posteriormente incluso a menores, nos obliga a una pedagogía sobre la conveniencia de vacunar a estos niños, cuya decisión caerá indudablemente en los padres y madres que preguntarán al pediatra sobre esta vacunación, conocedores por los medios de las posibles efectos secundarios de las vacunas (como de cualquier otra decisión). Parece muy necesario un documento de consenso dirigido por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP), que aporte datos actualizables constantemente que permitan al pediatra aportar el link para aclarar las posibles dudas

## 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. *Reviews in medical virology*. 2020;30(5):e2144-e. DOI: 10.1002/rmv.2144
6. Ehreth J. The global value of vaccination. *Vaccine*. 2003;21(7-8):596-600. DOI: 10.1016/s0264-410x(02)00623-0
7. Impact of vaccines universally recommended for children—United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(12):243-8.
8. Gessner BD, Adegbola RA. The impact of vaccines on pneumonia: Key lessons from *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Vaccine*. 2008;26:B3-B8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.013>
9. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1322-32. DOI: 10.1056/NEJMoa025028
10. Feikin DR, Lezotte DC, Hamman RF, Salmon DA, Chen RT, Hoffman RE. Individual and community risks of measles and pertussis associated with personal exemptions to immunization. *Jama*.

- 2000;284(24):3145-50. DOI: 10.1001/jama.284.24.3145
11. Bonanni P, Picazo JJ, Rémy V. The intangible benefits of vaccination - what is the true economic value of vaccination? *J Mark Access Health Policy*. 2015;3. DOI: 10.3402/jmahp.v3.26964
  12. Graepel K, Sonali Kochhar S, Ellen W, Clayton E, Edwards K. *J Infect Dis*. 2020;222:180-2. DOI: doi: 10.1093/infdis/jiaa234
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 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
  18. 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](https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/novel-coronavirus-landscape-covid-19-(7).pdf?sfvrsn=a4e55ae3_2&download=true)].
  19. Plotkin SA. Increasing Complexity of Vaccine Development. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015;212(suppl\_1):S12-S6. DOI: 10.1093/infdis/jiu568
  20. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf)
  21. 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. *American journal of preventive medicine*. 2020;59(4):493-503. DOI: 10.1016/j.amepre.2020.06.011
  22. Kostoff RN, Briggs MB, Porter AL, Spandidos DA, Tsatsakis A. [Comment] COVID-19 vaccine safety. *International journal of molecular medicine*. 2020;46(5):1599-602. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4733
  23. 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
  24. 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. *The Journal of infectious diseases*. 2019;220(1):46-56. DOI: 10.1093/infdis/jiz070
  25. 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
  26. 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
  27. 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
  28. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaili 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
  29. 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
  30. Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting 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
  31. 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
  32. Alouane T, Laamarti M, Essabbar A, Hakmi M, Bouricha EM, Che-mao-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>
  33. 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
  34. 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>
  35. 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
  36. 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>

37. 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
38. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2020;81:104260. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104260
39. Centers for Disease Control. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions 2021. 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](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).
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. Wise J. Covid-19: The E484K mutation and the risks it poses. *BMJ*. 2021;372:n359. DOI: 10.1136/bmj.n359
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. FDA. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab) [Available from: <https://www.fda.gov/media/145611/download>].
53. Allen H, Vusirikala A, Flannagan J, Twhog K, Zaidi A, Groves N, et al. Increased household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 Variant of Concern B.1.617.2: a national case-control study 2021 [Available from: <https://khub.net/documents/135939561/405676950/Increased+Household+Transmission+of+COVID-19+Cases+-+national+case+study.pdf/7f7764fb-ecb0-da31-77b3-b1a8ef7be9aa>].
54. FDA. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF BAMLANIVIMAB AND ETESEVIMAB 2021 [Available from: <https://www.fda.gov/media/145802/download>].
55. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv*. 2021:2021.03.07.21252647. DOI: 10.1101/2021.03.07.21252647
56. Nguyen TT, Pham TN, Van TD, Nguyen TT, Nguyen DTN, Le HNM, et al. Genetic diversity of SARS-CoV-2 and clinical, epidemiological characteristics of COVID-19 patients in Hanoi, Vietnam. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242537. DOI: 10.1371/journal.pone.0242537
57. Hagen A. How Dangerous Is the Delta Variant (B.1.617.2)? : American Society for Microbiology; , 2021 [Available from: <https://asm.org/Articles/2021/July/How-Dangerous-is-the-Delta-Variant-B-1-617-2>].
58. Twhog KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00475-8
59. Bager P, Wohlfahrt J, Rasmussen M, Albertsen M, Krause TG. Hospitalisation associated with SARS-CoV-2 delta variant in Denmark. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(10):1351. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00580-6
60. Puhach O, Adea K, Hulo N, Sattonnet P, Genecand C, Iten A, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated patients infected with SARS-CoV-2 WT, Delta and Omicron. *medRxiv*. 2022:2022.01.10.22269010. DOI: 10.1101/2022.01.10.22269010
61. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, Fung K, Choy KT, Wong AYL, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020;583(7818):834-8. DOI: 10.1038/s41586-020-2342-5
62. Liu H, Wei P, Zhang Q, Aviszus K, Linderberger J, Yang J, et al. The Lambda variant of SARS-CoV-2 has a better chance than the Delta variant to escape vaccines. *bioRxiv*. 2021:2021.08.25.457692. DOI: 10.1101/2021.08.25.457692
63. Ying B, Whitener B, VanBlargan LA, Hassan AO, Shrihari S, Liang C-Y, et al. Protective activity of mRNA vaccines against ancestral and variant SARS-CoV-2 strains. *bioRxiv*. 2021:2021.08.25.457693. DOI: 10.1101/2021.08.25.457693
64. World Health Organization. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern 2021 [Available from: <https://>

- www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern.
65. Africa CDC. Africa Centres for Disease Control and Prevention's Statement regarding the new SARS-CoV-2 virus variant B.1.1.529 2021 [Available from: <https://africacdc.org/news-item/africa-centres-for-disease-control-and-preventions-statement-regarding-the-new-sars-cov-2-virus-variant-b-1-1-529/>].
  66. Mahase E. Covid-19: Do vaccines work against omicron—and other questions answered. *BMJ*. 2021;375:n3062. DOI: 10.1136/bmj.n3062
  67. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *medRxiv*. 2021:2021.11.11.21266068. DOI: 10.1101/2021.11.11.21266068
  68. Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Xiong Q, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *medRxiv*. 2021:2021.07.07.21260122. DOI: 10.1101/2021.07.07.21260122
  69. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1782–1784. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm705152e3>
  70. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez SA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022. DOI: 10.1002/jmv.27588
  71. Khan A, Waris H, Rafique M, Suleman M, Mohammad A, Ali SS, et al. The Omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2 binds to the hACE2 receptor more strongly and escapes the antibody response: Insights from structural and simulation data. *Int J Biol Macromol*. 2022. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.059
  72. Zahradník J, Tuekprakhon A, Ginn HM, Duyvesteyn HME, Bahar M, Khan S, et al. Receptor binding and escape from Beta antibody responses drive Omicron-B.1.1.529 evolution. *bioRxiv*. 2021:2021.12.03.471045. DOI: 10.1101/2021.12.03.471045
  73. Rössler A, Riepler L, Bante D, Laer Dv, Kimpel J. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals. *medRxiv*. 2021:2021.12.08.21267491. DOI: 10.1101/2021.12.08.21267491
  74. Dejnirattisai W, Shaw RH, Supasa P, Liu C, Stuart ASV, Pollard AJ, et al. Reduced neutralisation of SARS-CoV-2 omicron B.1.1.529 variant by post-immunisation serum. *The Lancet*. 2022;399(10321):234–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02844-0
  75. Rössler A, Riepler L, Bante D, von Laer D, Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons. *New England Journal of Medicine*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMc2119236
  76. Carreño JM, Alshammery H, Tcheou J, Singh G, Raskin A, Kawabata H, et al. Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron. *Nature*. 2021. DOI: 10.1038/s41586-022-04399-5
  77. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, Zahradník J, Supasa P, Liu C, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.046>
  78. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. *medRxiv*. 2021:2021.12.14.21267615. DOI: 10.1101/2021.12.14.21267615
  79. Mahase E. Covid-19: Omicron and the need for boosters. *BMJ*. 2021;375:n3079. DOI: 10.1136/bmj.n3079
  80. Mahase E. Covid-19: Booster dose reduces infections and severe illness in over 60s, Israeli study reports. *BMJ*. 2021;374:n2297. DOI: 10.1136/bmj.n2297
  81. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;116:38–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357>
  82. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*. 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.24868
  83. Bojkova D, Widera M, Ciesek S, Wass MN, Michaelis M, Cinatl J. Reduced interferon antagonism but similar drug sensitivity in Omicron variant compared to Delta variant of SARS-CoV-2 isolates. *Cell Research*. 2022. DOI: 10.1038/s41422-022-00619-9
  84. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 34 2022 [Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1048395/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1048395/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf)].
  85. Desingu PA, Nagarajan K, Dhama K. Emergence of Omicron third lineage BA.3 and its importance. *J Med Virol*. 2022. DOI: 10.1002/jmv.27601
  86. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(24). DOI: 10.2807/1560-7917.Es.2021.26.24.2100509
  87. 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](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348)
  88. Mallapaty S. India's massive COVID surge puzzles scientists. *Nature*. 2021;592(7856):667–8. DOI: 10.1038/d41586-021-01059-y
  89. 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
  90. 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
  91. Adam D. What scientists know about new, fast-spreading coronavi-

- rus variants. *Nature*. 2021;594(7861):19-20. DOI: 10.1038/d41586-021-01390-4
92. 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
  93. 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>].
  94. 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
  95. 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>].
  96. 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
  97. Choi A, Koch M, Wu K, Chu L, Ma L, Hill A, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nature Medicine*. 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01527-y
  98. 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
  99. 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](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3873839)
  100. 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
  101. 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
  102. 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
  103. 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
  104. 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>
  105. Nanche 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
  106. Chen J, Wang R, Wei G-W. Review of the mechanisms of SARS-CoV-2 evolution and transmission. *ArXiv*. 2021:arXiv:2109.08148v1.
  107. Gómez-Carballa A, Pardo-Seco J, Bello X, Martínón-Torres F, Salas A. Superspreading in the emergence of COVID-19 variants. *Trends Genet*. 2021;37(12):1069-80. DOI: 10.1016/j.tig.2021.09.003
  108. Sanz-Muñoz I, Tamames-Gómez S, Castrodeza-Sanz J, Eiros-Bouza JM, de Lejarazu-Leonardo RO. Social Distancing, Lockdown and the Wide Use of Mask; A Magic Solution or a Double-Edged Sword for Respiratory Viruses Epidemiology? *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6). DOI: 10.3390/vaccines9060595
  109. Centers for Disease Control. Vaccines for COVID-19 (2021). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html>.
  110. Francis DM, Chen R, Khorsandzadeh S, Hu Q, Lyu X, Wang H, et al. Directing an mRNA-LNP vaccine toward lymph nodes improves humoral and cellular immunity against SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2021:2021.08.25.457699. DOI: 10.1101/2021.08.25.457699
  111. 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>
  112. van der Ley PA, Zariri A, van Riet E, Oosterhoff D, Kruiswijk CP. An Intranasal OMV-based vaccine induces high mucosal and systemic protecting immunity against a SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2021:2021.08.25.457644. DOI: 10.1101/2021.08.25.457644
  113. 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
  114. 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
  115. 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
  116. 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
  117. Krammer F, Srivastava K, Alshammery 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
  118. 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
  119. 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;594(7861):19-20. DOI: 10.1038/d41586-021-01390-4

- ture. 2021;592(7853):277-82. DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y
120. 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
121. Li C, Chen Y, Zhao Y, Lung DC, Ye Z, Song W, et al. Intravenous Injection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mRNA Vaccine Can Induce Acute Myopericarditis in Mouse Model. *Clinical Infectious Diseases*. 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab707
122. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, Elbatarny HS, Lillicrap D. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*. 2006;109(7):2832-9. DOI: 10.1182/blood-2006-06-032524
123. 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](https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_es)].
124. 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
125. 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
126. 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
127. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320
128. 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>
129. 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>
130. 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>.
131. 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
132. Ministerio de Sanidad. COVID-19. Actualización 7 [Available from: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19\\_Actualizacion7\\_Nota\\_Segundadosis\\_Personasmenores60anos.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion7_Nota_Segundadosis_Personasmenores60anos.pdf)].
133. 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
134. FDA. Estimated COVID-19 burden 2021 [updated 27 Julio 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html>.
135. ZOE COVID Study. Worryingly close to 100,000 new cases a day 2021 [updated 28 Octubre 2021]. Available from: <https://covid.join-zoe.com/post/worryingly-close-to-100-000-new-cases-a-day>.
136. Reis BY, Barda N, Leshchinsky M, Kepten E, Hernán MA, Lipsitch M, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Delta Variant in Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2114290
137. Ministerio de Sanidad. Población vacunada por grupos de edad 2021 [Available from: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/pbiVacunacion.htm>].
138. Gruber W. 170th. FDA Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee 2021 [Available from: [https://www.youtube.com/watch?v=K4lsVPD8\\_c](https://www.youtube.com/watch?v=K4lsVPD8_c)].
139. Kirby T. Has Spain reached herd immunity? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00495-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00495-1)
140. European Medicines Agency. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>].
141. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2117995
142. Edwards KM. Sparing of Severe Covid-19 in Vaccinated Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMe2118471
143. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116298
144. Centers for Disease Control. Estimated COVID-19 Burden 2021 [Available from: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html#anchor\\_1607017225822](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html#anchor_1607017225822)].
145. Moss WJ, Gostin LO, Nuzzo JB. Pediatric COVID-19 Vaccines: What Parents, Practitioners, and Policy Makers Need to Know. *JAMA*. 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.20734
146. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2109072

147. 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
148. 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
149. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzl 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
150. 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
151. 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
152. 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
153. Servellita V, Morris M-K, Sotomayor-Gonzalez A, Gliwa AS, Torres E, Brazer N, et al. Predominance of antibody-resistant SARS-CoV-2 variants in vaccine breakthrough cases from the San Francisco Bay Area, California. *medRxiv*. 2021:2021.08.19.21262139. DOI: 10.1101/2021.08.19.21262139
154. 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
155. Hall MA, Studdert DM. "Vaccine Passport" Certification – Policy and Ethical Considerations. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMp2104289
156. 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>].
157. 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>.
158. 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
159. 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
160. 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>].
161. 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 Infect Dis*. 2021. DOI: DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00224-3.
162. 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
163. 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>
164. 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
165. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2259-61. DOI: 10.1056/NEJMc2103916
166. 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
167. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2010;17(7):1055-65. DOI: 10.1128/CVI.00131-10
168. 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
169. 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
170. 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
171. 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>
172. Doshi P. Covid-19: Do many people have pre-existing immunity? *BMJ*. 2020;370:m3563. DOI: 10.1136/bmj.m3563
173. 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
174. Gustafson CE, Kim C, Weyand CM, Goronzy JJ. Influence of immune aging on vaccine responses. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;145(5):1309-21. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.017
  175. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2115481
  176. Riley E. This is how the COVID-19 pandemic will end 2021 [Available from: <https://www.scotsman.com/news/opinion/columnists/this-is-how-the-covid-19-pandemic-will-end-eleanor-riley-3272017>].
  177. Gallagher J. Covid: What's the best way to top up our immunity? : BBC News; 2021 [Available from: <https://www.bbc.com/news/health-58270098>].
  178. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-68. e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.017
  179. Kundu R, Narean JS, Wang L, Fenn J, Pillay T, Fernandez ND, et al. Cross-reactive memory T cells associate with protection against SARS-CoV-2 infection in COVID-19 contacts. *Nature Communications*. 2022;13(1):80. DOI: 10.1038/s41467-021-27674-x
  180. Puro V, Castilletti C, Agrati C, Goletti D, Leone S, Agresta A, et al. Impact of Prior Influenza and Pneumococcal Vaccines on Humoral and Cellular Response to SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6). DOI: 10.3390/vaccines9060615
  181. Nunes MC, Cutland CL, Klugman KP, Madhi SA, Parkhill J. Pneumococcal Conjugate Vaccine Protection against Coronavirus-Associated Pneumonia Hospitalization in Children Living with and without HIV. *mBio*. 2021;12(1):e02347-20. DOI: doi:10.1128/mBio.02347-20
  182. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Bertollini R. Severity of SARS-CoV-2 Reinfections as Compared with Primary Infections. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2108120
  183. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, et al. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. *medRxiv*. 2021:2021.08.24.21262415. DOI: 10.1101/2021.08.24.21262415
  184. Abbasi J. Study Suggests Lasting Immunity After COVID-19, With a Big Boost From Vaccination. *Jama*. 2021;326(5):376-7. DOI: 10.1001/jama.2021.11717
  185. Moncunill G, Aguilar R, Ribes M, Ortega N, Rubio R, Salmerón G, et al. Determinants of early antibody responses to COVID-19 mRNA vaccines in a cohort of exposed and naïve healthcare workers. *EBioMedicine*. 2022;75:103805. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103805
  186. Suthar MS, Arunachalam PS, Hu M, Reis N, Trisal M, Raeber O, et al. Durability of immune responses to the BNT162b2 mRNA vaccine. *bioRxiv*. 2021:2021.09.30.462488. DOI: 10.1101/2021.09.30.462488
  187. Antia A, Ahmed H, Handel A, Carlson NE, Amanna IJ, Antia R, et al. Heterogeneity and longevity of antibody memory to viruses and vaccines. *PLoS Biol*. 2018;16(8):e2006601. DOI: 10.1371/journal.pbio.2006601
  188. Cohen KW, Linderman SL, Moodie Z, Czartoski J, Lai L, Mantus G, et al. Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *medRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.04.19.21255739
  189. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021. DOI: 10.1056/NEJM2111462
  190. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2108861
  191. European Commission - Press release. Coronavirus: Commission signs a third contract with BioNTech-Pfizer for an additional 1.8 billion doses 2021 [Available from: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_21\\_2548](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_2548)].
  192. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust's. COV-Boost Vaccine Trial 2021 [Available from: <https://www.covboost.org.uk/home>].
  193. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2114255
  194. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, et al. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(2):179-86. DOI: 10.1056/NEJMs2105280
  195. Alroy-Preis S. Booster protection across ages - Data from Israel: FDA: 169 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee; 2021 [Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=BhIshZ7Lkr0>].
  196. Krause P, Fleming T, Peto R, Longini I, Figueroa J, Sterne J, et al. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet*. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02046-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02046-8)
  197. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*. 2021;596(7870):109-13. DOI: 10.1038/s41586-021-03738-2
  198. Griffin J, Haddix M, Danza P, Fisher R, Koo T, Traub E, et al. SARS-CoV-2 Infections and Hospitalizations Among Persons Aged ≥16 Years, by Vaccination Status - Los Angeles County, California, May 1-July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1170-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e5>
  199. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2115624
  200. Moyo-Gwete T, Madzivhandila M, Makhado Z, Ayres F, Mhlanga D, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) elicits cross-reactive neutralizing antibodies. *bioRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.03.06.434193
  201. Cralson R, Beall M, Bolt B, Felton C, Germann L, Goode A, et al. Vidprevtyn COVID-19 Vaccine: Precision Vaccinations; 2021 [Avai-

- lable from: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/vid-prevtyn-covid-19-vaccine>.
202. Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 4 August 2021 2021 [Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-4-august-2021>].
  203. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*. 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.0470
  204. Zemb P, Bergman P, Camargo CA, Jr., Cavalier E, Cormier C, Courbebaissé M, et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:133-4. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.05.006
  205. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2016;11:e0162996.
  206. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. 2014;5:2365-70.
  207. Tran B, Armstrong BK, Ebeling PR, English DR, Kimlin MG, van der Pols JC. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. 2014;99:156-61.
  208. Simpson SJ, van der Mei I, Stewart N, Blizzard L, Tettey P, Taylor B. Weekly cholecalciferol supplementation results in significant reductions in infection risk among the vitamin D deficient: results from the CIPRIS pilot RCT. 2015;1:1-10.
  209. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088. DOI: 10.1371/journal.pone.0011088
  210. Reid IR. Towards a trial-based definition of vitamin D deficiency. 2016;4:376-7.
  211. Quint JK, Donaldson GC, Wassef N, Hurst JR, Thomas M, Wedzicha JA. 25-hydroxyvitamin D deficiency, exacerbation frequency and human rhinovirus exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. 2012;12:28.
  212. Olliver M, Spelmink L, Hiew J, Meyer-Hoffert U, Henriques-Normark B, Bergman P. Immunomodulatory effects of vitamin D on innate and adaptive immune responses to *Streptococcus pneumoniae*. 2013;208:1474-81.
  213. Mathysen C, Gayan-Ramirez G, Bouillon R, Janssens W. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2017;127:775-84.
  214. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. 2019;23:2. DOI: 10.3310/hta23020
  215. Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2013;45:696-702.
  216. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.04.24.20075838. DOI: 10.1101/2020.04.24.20075838
  217. Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, Buttriss JL, Fallowfield JL, Masud T, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. 2020;3(1):106-10. DOI: 10.1136/bmjnph-2020-000089
  218. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4). DOI: 10.3390/nu12040988
  219. Campi I, Gennari L, Merlotti D, Mingiano C, Frosali A, Giovanelli L, et al. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):566. DOI: 10.1186/s12879-021-06281-7
  220. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(5):R133-r47. DOI: 10.1530/eje-20-0665
  221. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:1712. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01712
  222. Wessels I, Rink L. Micronutrients in autoimmune diseases: possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. *J Nutr Biochem*. 2020;77:108240. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.108240
  223. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, Chillón M, Nogués X, et al. Low Zinc Levels at Admission Associates with Poor Clinical Outcomes in SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*. 2021;13(2):562.
  224. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):17-26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575
  225. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A, Rongioletti M, Dutta AK, et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(8):2882-92. DOI: 10.1007/s12011-020-02437-9
  226. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(8). DOI: 10.3390/nu12082358
  227. 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
  228. 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
  229. 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

230. Sahin U, Muik A, Derhovanesian 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
231. 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
232. 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/owveMJBtc2l?>].
233. Jansen K. BNT162b2 Vaccine Candidate against COVID-19. Introduction [Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=owveMJBtc2l&feature=youtu.be>].
234. 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=owveMJBtc2l&feature=youtu.be>].
235. Edlow AG, Li JZ, Collier A-RY, Atyeo C, James KE, Boatman 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 network open*. 2020;3(12):e2030455-e. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455
236. 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/>.
237. 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>
238. 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>.
239. 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
240. 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
241. 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/NEJMoa2036242
242. FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting. 163 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Moderna COVID-19 vaccine (2020) [17 Diciembre 2020: [Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=l4psAfbUtCO>].
- <https://www.fda.gov/media/144434/download>.
243. 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
244. 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
245. 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/NEJMoa2104974
246. 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>
247. Prunas O, Warren JL, Crawford FW, Gazit S, Patalon T, Weinberger DM, et al. Vaccination with BNT162b2 reduces transmission of SARS-CoV-2 to household contacts in Israel. *medRxiv*. 2021:2021.07.13.21260393. DOI: 10.1101/2021.07.13.21260393
248. 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
249. 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>.
250. 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
251. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanesian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature*. 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03653-6
252. 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
253. 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
254. Muik A, Wallisch AK, Sanger B, Swanson KA, Muhl 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
255. European Medicines Agency. More flexible storage conditions for BioNTech/Pfizer's COVID-19 vaccine (2021) [
256. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Collier RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*. 2020;383(20):1920-31. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483
257. 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
258. Widge AT, Roupael 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
259. Martin D. Study 301: ARNm 1273 100 µg. Safety 9 week Median Follow-up (2021) [Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=l4psAfbUtCO&feature=youtu.be>.
260. 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=l4psAfbUtCO&feature=youtu.be>.
261. 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>.
262. 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
263. 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
264. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf)
265. 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#](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31604-4/fulltext#)
266. 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](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30160-2). *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(7):e148-e. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30393-5
267. 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
268. 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
269. Knoll M, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4)
270. Mahase E. Covid-19: Oxford vaccine could be 59% effective against asymptomatic infections, analysis shows. *BMJ*. 2020;371:m4777. DOI: 10.1136/bmj.m4777
271. Mahase E. Covid-19: UK approves Oxford vaccine as cases of new variant surge. *BMJ*. 2020;371:m4968. DOI: 10.1136/bmj.m4968
272. 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>.
273. PANGO. Lineages. Global report investigating novel coronavirus haplotypes 2021 [Available from: [https://cov-lineages.org/global\\_report.html](https://cov-lineages.org/global_report.html).
274. European Medicines Agency. AstraZeneca 18/03/2021 (2021) [Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=QkI3E0d3i38>.
275. 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
276. 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>.
277. 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
278. 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
279. 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
280. 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.
281. 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
282. 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
283. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkens 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
284. 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
285. FDA. 164 Meeting of the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. 26 Febrero 2021. Available from: <https://www.fda.gov/media/146217/download>.
286. 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
287. 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/JJUupdate.html>].
288. Sadoff J, Davis K, Dougouih 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
289. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_es.pdf).
290. 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
291. 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>
292. 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
293. 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
294. 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
295. 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
296. 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
297. 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
298. European Medicines Agency. EMA recommends Nuvaxovid for authorisation in the EU 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-nuvaxovid-authorisation-eu>].
299. 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
300. 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
301. 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
302. 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
303. 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
304. 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
305. 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/2021/06/20210617_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](https://www.curevac.com/wp-content/uploads/2021/06/20210616_PR-CV_Update-on-Phase-2b-3-Clinical-Trial-HERALD_Final.pdf).
306. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolera-

- bility, 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
307. 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>.
308. 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
309. 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
310. 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
311. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(10):875–84. DOI: 10.1056/NEJMoa2107715
312. Wilder-Smith A, Mulholland K. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(10):946–8. DOI: 10.1056/NEJMe2111165
313. Logunov D, Dolzhikova I, Zubkova O, Tikhvatullin 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
314. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tikhvatulin 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
315. 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
316. 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
317. 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
318. Lu S. Heterologous prime-boost vaccination. *Curr Opin Immunol*. 2009;21(3):346–51. DOI: 10.1016/j.coi.2009.05.016
319. 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
320. 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
321. 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
322. AEMPS. La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico de una vacuna española frente a la COVID-19 ,2021 [Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laaemps/2021-2/la-aemps-autoriza-el-primer-ensayo-clinico-de-una-vacuna-espanola-frente-a-la-covid-19/>].
323. La AEMPS autoriza el ensayo clínico fase IIb de la vacuna frente a la COVID-19 de Hipra [Internet]. 2021. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2021/docs/NI-AEMPS-30-2021-vacuna-Hipra.pdf?x62011>.
324. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. vacuna española, 2021 [Available from: <https://www.csic.es/en/palabras-clave/vacuna-espanola>].
325. WHO. COVID-19 vaccine tracker and landscape ,2021 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>].
326. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Soberana 02A ,2021 [Available from: <https://rpceec.sld.cu/en/ensayos/RPCEC00000347-Sp>].
327. Valdes-Balbin Y, Santana-Mederos D, Quintero L, Fernández S, Rodríguez L, Sanchez Ramirez B, et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Induces a Strong Neutralizing Immunity in Preclinical Studies. *ACS Chem Biol*. 2021;16(7):1223–33. DOI: 10.1021/acscchembio.1c00272
328. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Soberana Plus ,2021 [Available from: <https://rpceec.sld.cu/trials/RPCEC00000366-En>].
329. Instituto Finlay de Vacunas. Soberana Plus ,2021 [Available from: <https://www.finlay.edu.cu/blog/wp-content/uploads/2021/06/Ficha-SOBERANA-Plus-Esp.pdf>].
330. Chang-Monteagudo A, Ochoa-Azpe R, Climent-Ruiz Y, Macías-Abraham C, Rodríguez-Noda L, Valenzuela-Silva C, et al. A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A dimeric-RBD recombinant vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with excellent safety profile. A preliminary report of an open-label phase 1 clinical trial. *medRxiv*. 2021:2021.02.22.21252091. DOI: 10.1101/2021.02.22.21252091
331. Burki T. Behind Cuba's successful pandemic response. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(4):465–6. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00159-6

332. European Medicines Agency. EMA starts rolling review of COVID-19 vaccine Vidprevtyn ,2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-vidprevtyn>].
333. Topley WW, Wilson GS. The Spread of Bacterial Infection. The Problem of Herd-Immunity. *The Journal of hygiene*. 1923;21(3):243-9. DOI: 10.1017/s0022172400031478
334. Aschwanden C. The false promise of herd immunity for COVID-19. *Nature*. 2020;587(7832):26-8. DOI: 10.1038/d41586-020-02948-4
335. 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
336. 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
337. 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
338. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19) 2020 [Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>].
339. Tan C-W, Chia W-N, Young BE, Zhu F, Lim B-L, Sia W-R, et al. Pan-Sarbecovirus Neutralizing Antibodies in BNT162b2-Immunized SARS-CoV-1 Survivors. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2108453
340. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to eight months after infection. *bioRxiv*. 2020:2020.11.15.383323. DOI: 10.1101/2020.11.15.383323
341. Phillips S, Williams MA. Confronting Our Next National Health Disaster – Long-Haul Covid. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMp2109285
342. Contreras S, Priesemann V. Risking further COVID-19 waves despite vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):745-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00167-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00167-5)
343. 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
344. Hodgson D, Flasche S, Jit M, Kucharski AJ. The potential for vaccination-induced herd immunity against the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant. *Euro Surveill*. 2021;26(20). DOI: 10.2807/1560-7917. Es.2021.26.20.2100428
345. 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>
346. Stefanoff P, Mamelund SE, Robinson M, Netterlid E, Tuells J, Bergsaker MA, et al. Tracking parental attitudes on vaccination across European countries: The Vaccine Safety, Attitudes, Training and Communication Project (VACSATC). *Vaccine*. 2010;28(35):5731-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.06.009
347. 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
348. 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
349. Picazo J, Alonso L, Aristegui J, Bayas J, Sanz J, del Amo P, et al. Consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25(3):226-39.