



SECRETARÍA DE ESTADO DE  
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE  
SALUD PÚBLICA

Centro de Coordinación de Alertas y  
Emergencias Sanitarias

## INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

# Información sobre la inmunidad y el desarrollo de vacunas frente a COVID-19

Actualización, 20 de mayo 2021

### Aportaciones de esta actualización

La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, están generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente con nuevas evidencias. Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la respuesta inmune generada por el individuo frente a la infección por SARS-CoV-2, así como los avances respecto al desarrollo de vacunas.

En esta actualización se revisado el [desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2](#)

Esta información se complementa con la que se encuentra disponible en:

<https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>

*El informe está sujeto a revisión continua y se actualizará según se disponga de más información.*

### Contenido

1. Respuesta inmune innata y fisiopatología de COVID-19.....	2
2. Generación de inmunidad adaptativa.....	3
2. Técnicas serológicas .....	4
3. Duración de la inmunidad .....	5
4. Desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2 .....	6
4.1. Moderna, Inc. (COVID-19 Vaccine, mRNA-1273) .....	7
4.2 Pfizer/BioNTech. Comirnaty (BNT162b2).....	8

4.3. Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222).....	10
4.4. Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson. Ad26.COVS.2.S.....	12
4.5 Novavax. NVX-CoV2373 .....	13
5. Bibliografía .....	14

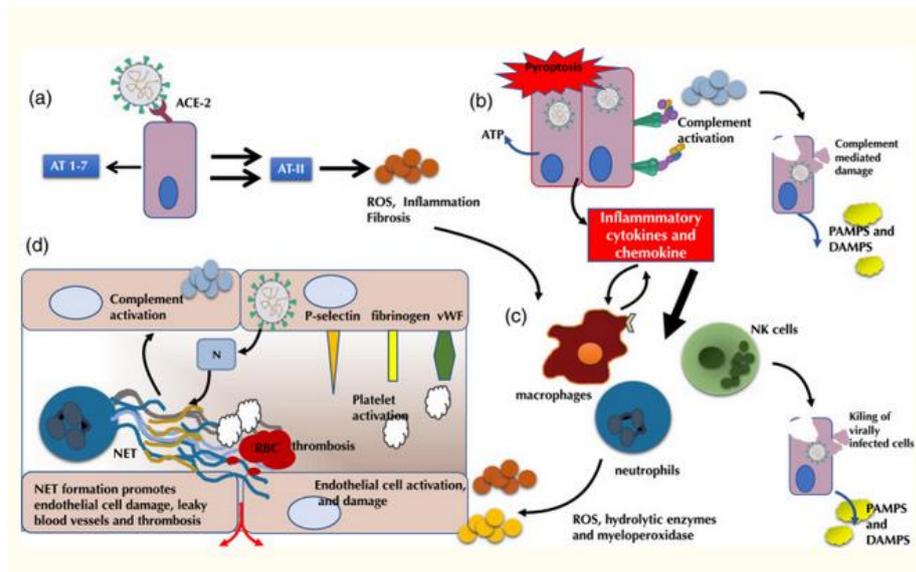
## 1. Respuesta inmune innata y fisiopatología de COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 activa las vías inmunitarias innatas que inducen activación potente de la vía del interferón (IFN) de tipo I/III, la producción de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento de neutrófilos y células mieloides. Esto puede inducir hiperinflamación o, alternativamente, generar de manera efectiva respuestas inmunes adaptativas que ayuden a eliminar la infección y prevenir la reinfección. La desregulación del sistema renina-angiotensina debido a la regulación a la baja de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), el receptor del SARS-CoV-2, junto con la activación del IFN de tipo I/III convergen para promover la producción de radicales libres y estrés oxidativo. Esto agrava el daño tisular en el sistema respiratorio, pero también conduce a una activación generalizada de las vías de coagulación que favorecen la trombosis.

Cualquier virus que pueda causar enfermedades en los seres humanos debe tener al menos un mecanismo (o “truco”) de evasión inmunológica. Sin la capacidad de evadir el sistema inmunológico, un virus generalmente es inofensivo. Comprender la evasión inmune por un virus es importante para comprender la patogénesis del virus, así como los desafíos que enfrenta el sistema inmune adaptativo y cualquier vacuna candidata (1). A diferencia del SARS-CoV y el MERS, el SARS-CoV-2 tiene muchas estrategias para evadir la respuesta inmune innata y subvertir la vía del IFN. Esto facilita la replicación viral generalizada, a la vez que el aumento de la carga viral ocasiona daño celular y tisular y probablemente conduce a una exacerbación e hiperinflamación de la respuesta inmune innata una vez que se desencadena.

En resumen, la entrada de SARS-CoV-2 a través del ECA2, es el primer paso para el desencadenamiento de varias líneas de respuestas inmunes aumentadas y perjudiciales que implican la activación del complemento, la activación inmune innata a través de patrones moleculares asociados al virus (PAMPS) y patrones moleculares asociados al daño tisular (DAMPs), la activación del inflamasoma, piroptosis, activación de células asesinas naturales (Natural Killer, NK), hiperactivación de macrófagos, neutrófilos y células T innatas e inducción de una tormenta de citocinas (2)(Figura 1).

**Figura 1.** Respuesta inmune y fisiopatología de COVID-19



a) La unión del SARS-CoV-2 a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) bloquea la formación de angiotensina antioxidante inducida por ECA2, lo que facilita la formación de radicales libres de oxígeno. La infección en algunas personas también desencadena (b) piroptosis, activación del complemento e (c) hiperinflamación con afluencia de macrófagos, células asesinas naturales (NK) y neutrófilos. Este ciclo de auto-aumento desencadena más daño celular y liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), así como la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). (d) La activación de neutrófilos induce redes extracelulares de neutrófilos (NET) con la ayuda de la proteína N y generadas en respuesta al daño de las células endoteliales inducido por ROS. La alteración de la barrera vascular y la exposición de las células endoteliales a citocinas proinflamatorias y ROS aumenta la expresión de la P-selectina, el factor von Willebrand (vWF) y el fibrinógeno que atraen las plaquetas y desencadenan la expresión del factor tisular. En conjunto, esta secuencia activa el sistema del complemento, una de las muchas vías que activa de manera crucial la cascada de coagulación que conduce a la formación de trombos.

Fuente: Amor et al (2).

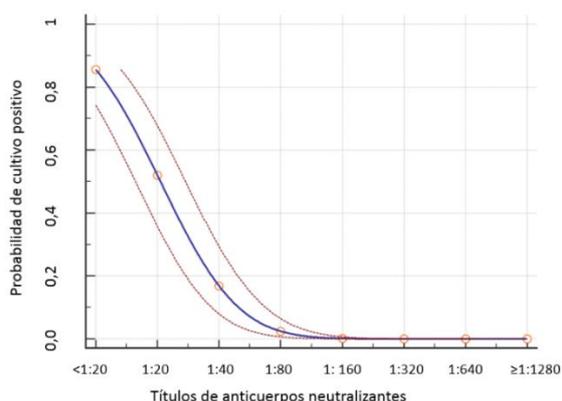
## 2. Generación de inmunidad adaptativa

Los tres componentes fundamentales del sistema inmunológico adaptativo son las células B (que generan los anticuerpos), las células T CD4 + y las células T CD8 +.

Actualmente existe suficiente evidencia científica acerca de la generación de anticuerpos neutralizantes durante el curso de la infección por SARS-CoV-2. Esto ha sido ampliamente demostrado en modelos animales (3–5), así como en casos humanos recuperados de COVID-19, tanto leves como hospitalizados (6–8). En los diversos estudios se ha demostrado que los anticuerpos que tienen mayor potencia neutralizante son los que se dirigen a una zona concreta de la proteína S que coincide con la región de unión a las células humanas (RBD, por sus siglas en inglés de Receptor Binding Domain)(9–11). En modelos animales se ha podido demostrar la eficacia del suero humano de convaleciente de COVID-19, lo que indica que la respuesta humoral por sí sola puede ser eficaz frente al virus, de forma independiente de la respuesta celular (12). En series clínicas se ha observado la correlación inversa de la carga viral y la viabilidad del virus en cultivo con el aumento de títulos de anticuerpos neutralizantes (7)(Figura 2).

Las células T CD8 + son las principales células inflamatorias y desempeñan un papel vital en la eliminación del virus. Los linfocitos totales, las células T CD4 +, las células T CD8 +, las células B y las células asesinas naturales (natural killer) se han asociado con la respuesta “hiper- inflamatoria” en COVID-19, especialmente las células T CD8 + y la relación CD4 + / CD8 + (13). Se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 produce una respuesta celular de CD4+ y CD8+ potente, lo que está a favor de la inmunidad protectora tras la infección natural (14,15).

**Figura 2.** Probabilidad de obtener virus viable en un cultivo celular en relación con los títulos de anticuerpos neutralizantes en pacientes hospitalizados.



Fuente: Kampen et al (7)

La efectividad *in vivo* de la respuesta inmune natural ha podido ser demostrada de forma experimental en macacos Rhesus inoculados con el virus tras haber superado la infección. En este experimento ninguno de los macacos re-inoculados tuvo síntomas ni replicación viral en las vías respiratorias superiores, lo que sugiere que la primera infección les protegía tanto de tener un segundo episodio como de transmitir la infección aun siendo asintomáticos (16).

Recientemente, se ha descrito un brote importante a bordo de un barco pesquero con una tasa de ataque de 85,2% en la que se pudo identificar un origen filogenético común. De los 122 tripulantes, 120 fueron analizados con PCR y serología antes y después de una travesía de 32,5 días (rango 18,8-50,5). Al inicio sólo tres tripulantes tuvieron serología positiva, en la que se identificaron anticuerpos neutralizantes. Al regreso 104 tripulantes tenían PCR positiva con Ct <35 o habían seroconvertido. Los tres tripulantes en los que se habían identificado los anticuerpos previos al embarque, no tuvieron ningún síntoma de enfermedad, ni se detectó en ellos presencia de RNA viral, lo que sugiere que estaban protegidos frente a la infección (17).

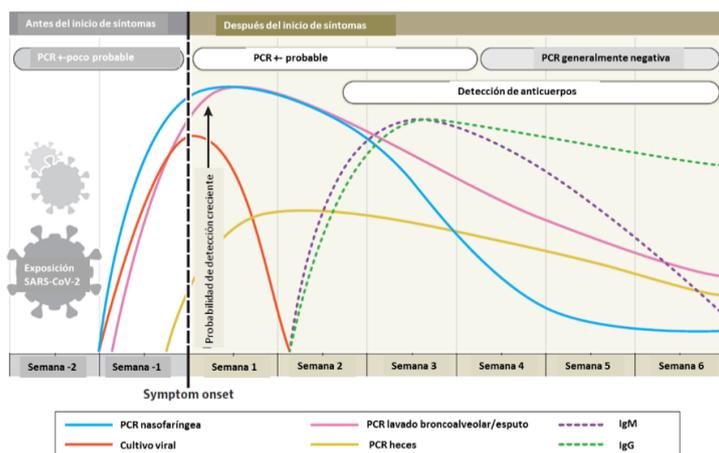
## 2. Técnicas serológicas

Las técnicas serológicas que utilizan como antígenos virales la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, han demostrado su utilidad diagnóstica en series de casos, en las que detectan anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG, con una sensibilidad creciente en el curso de la infección, que es mayor del 90% a la segunda semana tras el inicio de los síntomas (4,18–21) (Figura 3). La correlación de la detección de anticuerpos mediante estas técnicas

comerciales con los anticuerpos neutralizantes es muy variable dependiendo del tipo de test que se utilice (6,22). Por otra parte, la capacidad de detección de anticuerpos con las pruebas comerciales de diagnóstico serológico puede descender de forma significativa a lo largo del tiempo, por descender los títulos de anticuerpos por debajo del umbral de detección de la prueba. Este efecto puede ser mayor en personas sin síntomas o con síntomas leves, las cuales de forma característica tienen una respuesta inmune menor. Así, en una serie de casos, en la convalecencia temprana (8 semanas tras el diagnóstico) la negativización de la prueba serológica por quimioluminiscencia fue del 40% en asintomáticos y 13 % en personas con síntomas (23).

También es importante destacar que los títulos de anticuerpos no son un indicador sustituto de la magnitud de las células T de memoria, lo que sugiere que las pruebas de serodiagnóstico de anticuerpos simples no serán un indicador sólido de inmunidad protectora en personas previamente infectadas con SARS-CoV-2 (24).

**Figura 3.** Detección del virus mediante cultivo, el RNA viral mediante PCR, y los anticuerpos mediante técnicas comerciales de tipo ELISA



Fuente: Sethuraman et al (25)

### 3. Duración de la inmunidad

El corto periodo de relación del SARS-CoV-2 con el ser humano, hace que se desconozca aún la duración de la memoria inmune y la inmunidad protectora después de COVID-19 y en respuesta a las vacunas COVID-19. Estos temas serán prioritarios para el conocimiento científico y el control de la pandemia en los próximos años.

Para responder a la pregunta de si el SARS-CoV-2 induce la memoria inmunitaria, se necesitan datos de al menos 6 meses después de la infección. Actualmente se encuentran disponibles algunos estudios que han evaluado la memoria de las células T y B a los 6 meses o más después de la infección. Al evaluar específicamente las células T a los 6 meses después de la infección en 95 sujetos, un estudio encontró células TCD4 + de memoria en el 90% de los casos y células TCD8 + de memoria en el 70% de los casos (26). Otro estudio encontró resultados similares usando diversas técnicas (24). Cabe destacar que en el estudio de Zuo et al se incluyeron 44% de casos

asintomáticos y que también estos, en su mayoría tenían memoria de células T detectable a niveles moderadamente más bajos que los casos sintomáticos (26).

Las células B de memoria se han evaluado 6 meses después de COVID-19 en múltiples estudios (24,27). En una cohorte de 188 casos, las células B de memoria específicas para la proteína de la espícula, RBD y nucleocápside fueron detectables en el 100% de los sujetos a los 6 meses o más después de la infección (24). En particular, las células B de memoria aumentaron con el tiempo, con más células B de memoria RBD a los 6 meses que al mes de la infección (24,27). Además a los 6 meses, las células no sólo habían aumentado en número sino que habían experimentado una maduración por afinidad y expresaron anticuerpos neutralizantes de mayor potencia (27).

Hay que destacar que la característica definitoria de la memoria inmune de COVID-19 es la heterogeneidad. Los distintos compartimentos de la respuesta inmune, los anticuerpos específicos frente al virus, las células B de memoria, las células T CD4 + de memoria y las células T CD8 + de memoria presentan patrones diferentes en los distintos individuos y a lo largo del tiempo (24).

En conclusión, y a la espera de nuevos estudios, con los datos disponibles hasta ahora, es probable que la memoria de las células T, la memoria de las células B y los anticuerpos persistan durante años en la mayoría de las personas infectadas por el SARS-CoV-2 (24,26,27).

## 4. Desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2

A finales de 2020 comenzaron las campañas masivas de vacunación priorizando a los más vulnerables en varios países, incluido España. En mayo de 2021 son ya cuatro las vacunas aprobadas para su uso por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (Comirnaty de Pfizer-BionTech, COVID-19 Vaccine de Moderna, Vaxzetria de Astra Zeneca y COVID-19 Vaccine de Janssen) (28) y otras-9 las aprobadas en diferentes países fuera de la UE (29,30).

Las plataformas tecnológicas en marcha son muy variadas y pueden dividirse en “tradicionales” (inactivadas y atenuadas), recientemente comercializadas (recombinantes y de vectores) y otras que nunca se han utilizado masivamente (ADN y ARN)(31).

De las 18 vacunas en fase III, tres utilizan una plataforma de vectores de adenovirus no replicativas, seis utilizan la tecnología clásica de la inactivación vírica, dos de ARN mensajero envuelto en una cobertura lipídica, seis están basadas en subunidades proteicas y la última es una vacuna ADN. En fases previas se encuentran vacunas de subunidades proteicas o de “virus like particles”(32,33). En estos estudios se ha medido la inmunidad humoral y celular. Para la primera se utilizan los anticuerpos de unión (binding) del tipo de IgG, IgM e IgA que se fijan a proteínas purificadas del virus SARS-CoV-2 (RBD y/o Spike) y se miden mediante técnica ELISA. También se detectan los anticuerpos neutralizantes IgG que determinan su capacidad funcional para evitar la infección del virus in vitro. Las respuestas celulares se analizan mediante la evaluación de los linfocitos T (LT) CD4+ y LT CD8+ con la expresión de citoquinas que pueden condicionar respuestas Th1 (IL-2, INF- $\gamma$  y TNF-2) o respuestas Th2 (IL-4, IL-5 o IL-17) asociadas a fenómenos de inmunopatogenicidad (34). En esta revisión, se analizan los datos disponibles de aquellas vacunas ya aprobadas o en desarrollo cuyas compañías han publicado resultados.

#### **4.1. Moderna, Inc. (COVID-19 Vaccine, mRNA-1273)**

Es una vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteína de superficie S (*spike*) encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis en los días 0 y 29. La vacuna produce efectos sistémicos en una alta proporción de vacunados que aumentan tras la segunda dosis. Son menos frecuentes en los mayores de 55 años. Induce producción de anticuerpos frente a la *spike* tras la primera dosis y anticuerpos neutralizantes tras la segunda en menores y mayores de 55 años (29). Induce respuestas inmunes celulares CD4+ con perfil de citoquinas Th1. En primates no humanos vacunados previene la replicación en vías respiratorias altas y bajas tras la inoculación del virus, sin respuestas Th2 que pudieran sugerir la aparición de cuadros de "enfermedad pulmonar aumentada asociada a la vacuna" (VAERD, por sus siglas en inglés de Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease)(35). El almacenamiento debe hacerse a muy bajas temperaturas ya que es muy termosensible una vez descongelada. La fase III incluyó a 30.000 participantes de 18 o más años (36).

Los datos de eficacia y seguridad se basan en los resultados de un ensayo que incluyó a personas de 18 o más años que recibieron dos dosis de 100 microgramos de ARNm (0.5 cc.) o suero salino como placebo en esquema de 0 y 28 días (se consideraron intervalos-ventana aceptables entre dosis de 21 a 42 días). En este ensayo, recibieron la vacuna 3.763 personas (24,8%) con 65 o más años, 623 con 75 o más años, 343 (2,3%) con antecedentes de padecimiento de COVID-19 y 4.114 con factores basales de riesgo para padecer COVID-19 grave. Más del 96% de voluntarios recibieron la segunda dosis y la media del seguimiento fue de 64 días (0 a 97) tras la segunda dosis. La eficacia de la vacuna a partir del día 14 tras la segunda dosis llegó al 95,6% para los de 18 a 64 años y del 86,4% para los de mayor edad. La eficacia entre los días 14 y 28 fue del 92,1%. En los grupos de riesgo de padecer COVID-19 grave fue del 90,9% y del 94,4% para todas las edades y para los de 18 a 64 años, respectivamente. Los efectos adversos locales más frecuentes fueron el dolor y la hinchazón en el punto de la inyección y la linfadenopatía axilar. Aparecieron con mayor frecuencia tras la segunda dosis y en el grupo de edad de 18 a 64 años. Respecto a los sistémicos, los más habituales fueron cansancio, cefalea, mialgia, artralgia y fiebre. Tanto unos como otros fueron más frecuentes tras la segunda dosis y en los de 18 a 64 años (37).

Por otra parte hay disponibles datos de laboratorio, tanto editados (38) como en fase de pre-publicación (39), de la eficacia de la vacuna respecto a las variantes del virus SARS-CoV-2. Los niveles de anticuerpos neutralizantes frente a la cepa D614G y frente a B.1.1.7 fueron similares aunque las variantes P.1., P.2. y B.1.351. exhibieron una notable resistencia a la neutralización. Por el contrario, en aquellos convalecientes que recibieron una dosis de la vacuna se observaron respuestas *booster* que neutralizaban la variante B.1.351 (40). Otros autores han encontrado que aunque los vacunados tienen una reducción de los títulos de anticuerpos frente a la variante B.1.351, los sueros siguen manteniendo su inmunidad protectora (41).

Respecto al comportamiento de la vacuna en la vida real (efectividad vacunal), se dispone de datos en sanitarios y otros trabajadores esenciales de los Estados Unidos. En un estudio prospectivo de cohortes una pauta de una dosis mostró una efectividad del 80% y con dos dosis

del 90%, frente a la infección (sintomática o asintomática)(42). En otro estudio relativo a evitación de ingresos hospitalarios tanto con la vacuna Moderna como la de Pfizer, en personas de 65 o más años de ese mismo país la efectividad vacunal llegó al 94% en completamente vacunados (43).

En algunos grupos de personas con una gran inmunodepresión, la efectividad vacunal podría reducirse mucho, dada su menor capacidad para producir anticuerpos. Así, en trasplantados de órgano sólido y tras una dosis de vacuna mRNA (indistintamente Moderna o Pfizer), la mayoría de los vacunados, no presentaron una respuesta apreciable de anticuerpos (44). Del mismo modo, en personas con hemopatías malignas, tras dos dosis, el 46% no produjeron una respuesta inmune humoral (45). Por el contrario, el 100% de los pacientes en terapias biológicas por enfermedad inflamatoria intestinal generaron anticuerpos frente la nucleocápside y para la proteína S tras la recepción de dos dosis de vacunas mRNA (46).

En cuanto a la seguridad, se han publicado datos de anafilaxia mediante vigilancia pasiva y mediante estudios prospectivos en sanitarios. Mediante vigilancia pasiva, la tasa de anafilaxia tras la primera dosis se cifró en 2,5 casos por millón de dosis (47). En cuanto al segundo sistema de vigilancia postcomercialización, la tasa fue muy superior, con 230 casos por millón de dosis (48). Por último, un estudio retrospectivo de cohortes realizado en EEUU encontró un 80% (RR: 0,20; IC95%: 0,09-0,44) de reducción de las infecciones los que habían recibido dos dosis de vacuna mRNA, respecto de los no vacunados. En este estudio se incluyeron casos que habían recibido tanto la BNT162b2 de Pfizer como la mRNA-1273 de Moderna (49). En relación a los efectos adversos sistémicos, investigadores españoles han publicado su casuística de la linfadenopatía supraclavicular asociada temporalmente a la administración de la vacuna (50) e investigadores norteamericanos la descripción de una serie de reacciones cutáneas tardías provocadas, probablemente, por una hipersensibilidad mediada por células T (51).

#### **4.2 Pfizer/BioNTech. Comirnaty (BNT162b2)**

Es una vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteína de superficie S (*spike*) encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis separadas por 21 días. Tiene una reactividad sistémica de moderada intensidad tras la segunda dosis que es menor en las personas de más de 65 años. Induce buenas respuestas inmunes humorales que mejoran tras la segunda dosis, incluidos los mayores de 65 años. Las respuestas celulares son de CD4+ y CD8+ con perfil polarizado hacia Th1. Las vías respiratorias altas y bajas de los primates no humanos vacunados quedan protegidas tras la inoculación del virus intratraqueal e intranasal. El almacenamiento debe hacerse a muy bajas temperaturas ya que es muy termosensible una vez descongelada.

En el ensayo clínico de la fase II/III (52) participaron 37.706 personas de 16 o más años de los que el 21,4% tenían más de 65 años y el 20,3% comorbilidades. Todos recibieron dos dosis de vacuna o placebo (suero salino), separadas por 19-42 días. La eficacia, transcurridos siete días tras la recepción de la segunda dosis, fue del 95% y similar en menores o mayores de 55 años. En

aquellos con patología basal llegó al 95,4%. En relación a la eficacia en función del número de dosis y el tiempo transcurrido fue del 86,7% para los que recibieron la vacuna  $\geq 10$  días tras la primera dosis y hasta la segunda y del 90,5% al día 7 tras la recepción de la segunda dosis (53).

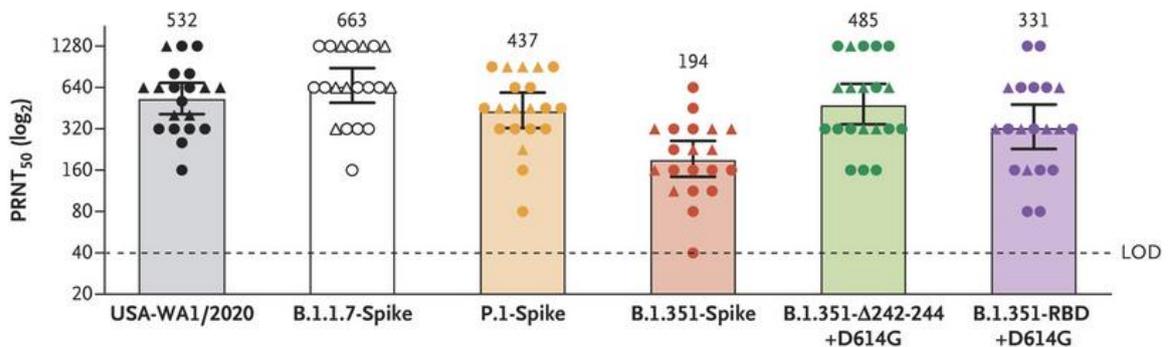
Los efectos adversos esperados fueron más frecuentes tras la segunda dosis y los más comunes fueron reacciones locales (84,1%), fatiga (62,9%), cefalea (55,1%), mialgias (38,3%), escalofríos (31,9%), artralgias (23,6%) y fiebre (14,2%), siendo menos frecuentes en los de 55 años o más. Entre el 14 y el 23 de diciembre de 2020 se notificaron al sistema pasivo de vigilancia de efectos adversos de los Estados Unidos (VAERS) 21 casos de anafilaxia postvacunal tras haber administrado 1.900.000 dosis aproximadamente (11,1/106 dosis) (47).

Al disponer de resultados de efectividad en varios países, se seleccionan los que pudieran resultar más significativos y que no se hubieran expuestos con anterioridad en el apartado de la vacuna de Moderna, especialmente en los Estados Unidos. En Israel, tras la primera dosis de vacuna se observó una tasa ajustada de reducción de las infecciones (determinadas por una PCR+) al comparar con población sanitaria no vacunada del 30% (IC 95% 2-50) y del 75% (IC 95% 72-84) en los primeros catorce o entre los días 15 a 28, respectivamente. Para el COVID-19 sintomático la reducción llegó al 47% (IC 95% 17-66) y 85% (IC 95% 71-92), respectivamente (54). En este mismo país, se realizó un estudio observacional con datos de integrantes de una mutua de aseguramiento con una edad media de 45 años. En el momento del estudio el 80% de los aislamientos víricos pertenecían a la variante B.1.1.7. La efectividad estimada de la vacuna para los días 14 a 20 tras la primera dosis y a los 7 o más días tras la segunda fue: a) para infecciones documentadas 46% y 92%, para Covid-19 sintomático 74% y 87%, frente a las hospitalizaciones del 74% y del 87% y para enfermedad grave 62% y del 92%, respectivamente (55). Por otra parte, en Inglaterra, Public Health England, publicó datos de efectividad, hasta el 14 de febrero, en personas mayores de 80 años frente a enfermedad sintomática y grave a partir del día 28 de la primera dosis o a partir del séptimo día tras la segunda. La efectividad fue del 57% (IC 95% 48-63) y del 88% (IC 95% 84-90), respectivamente (56). La Universidad de Bristol, en ese mismo grupo etario, con una edad media de 87,3 años, y con pluripatologías basales, comunicó datos de evitación de hospitalizaciones tras la recepción de una dosis, con un diseño de casos y controles. Con un seguimiento entre 34 y 80 días, la efectividad alcanzó el 71,4% (43-86) (57). Un análisis retrospectivo de cohortes llevado a cabo en un estado de los Estados Unidos encontró que la vacunación parcial (desde los catorce días tras la primera dosis y hasta el día siete tras la segunda) tuvo una efectividad frente a la infección del 63% (33-79) en las personas de residencias de mayores (58). Como ya se expuso en actualizaciones previas y según los datos disponibles las vacunas m-RNA podrían prevenir la infección asintomática en un 80% (RR: 0,20; IC95%: 0,09-0,44) (49).

Respecto al poder neutralizante del suero de vacunados con dos dosis de esta vacuna frente a las nuevas variantes, todos ellos neutralizaban las variantes B.1.1.7, P.1, B.1.351. B.1.351.242-244+D614G y B.1.351-RBD+D614G con títulos comprendidos entre 194 (para B.1.351) y 663 (para B.1.1.7) (Figura 3) (59). Esta observación ha sido corroborada por otros autores (60), incluso tras una única dosis de vacuna de mRNA (61,62).

En cuanto a la seguridad de BNT162b2 se han publicado datos de anafilaxia mediante vigilancia pasiva y mediante estudios prospectivos en sanitarios. Respecto del primero la incidencia de anafilaxia tras la primera dosis se cifró en 11,1 casos por millón de dosis (47). En cuanto al segundo sistema de vigilancia postcomercialización, la incidencia fue muy superior, con 270 casos por millón de dosis (48). Con esta vacuna también se han descrito cuadros de linfadenopatía supraclavicular asociada temporalmente a la administración de la vacuna (50). A este respecto, la vacunación con una dosis de aquellos con antecedentes de padecimiento de Covid-19 se asoció con un incremento de efectos adversos, incluidas las linfadenopatías, respecto de los que carecen de antecedentes. En este mismo estudio no se observó mayor incidencia de efectos adversos en aquellas personas con Covid-19 prolongado (63).

**Figura 3.** Capacidad de neutralización del suero tras la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 frente a distintas variantes



Resultados de la prueba de neutralización por reducción de placas al 50% con 20 sueros obtenidos a las dos (círculos) o cuatro (triángulos) semanas tras la vacunación completa con BNT162b2. Los virus mutantes se obtuvieron mediante la inclusión de la combinación completa de mutaciones de B.1.1.7, P.1 o B.1.351 o subconjuntos de determinadas mutaciones de la variante B.1.351 (B.1.351-Δ242-244+D614G y B.1.351-RBD+D614G) en la secuencia original (USA-WA1/2020). En cada experimento se realizó el ensayo por duplicado y el valor final corresponde a la media geométrica (altura de las columnas y números sobre estas). I indica el intervalo de confianza al 95%. LOD indica el límite de detección.

Fuente: Lui (59).

### 4.3. Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)

Es una vacuna en la que la glicoproteína S se vehiculiza en un adenovirus no replicante de chimpancé con un esquema de vacunación de dos dosis de 5x10<sup>10</sup> partículas víricas a los 0 y 28 días en voluntarios de 18 a 55 años. La reactogenicidad es ligeramente superior a la de la vacuna MenACYW-TT utilizada como placebo.

Produce anticuerpos frente a S y anticuerpos neutralizantes en todos los participantes tras la segunda dosis y no se ha constatado interferencia entre la inmunidad previa anti-vector y la respuesta inmune a la primera y a la segunda dosis. Genera, también, respuestas inmunes celulares. Los anticuerpos frente al vector generados tras la primera dosis no parecen influir en la respuesta humoral al *booster* homólogo, pero sí en la respuesta celular. En personas de 80 o más años que recibieron una única dosis de vacuna Vaxzertia o Comirnaty, cinco semanas más tarde

tuvieron una respuesta de anticuerpos similar para ambas, aunque las respuestas de células T específicas frente a la proteína S fueron significativamente superiores para los vacunados con Vaxzetria (64). En primates no humanos, la vacuna evita o reduce la replicación vírica en el tracto respiratorio inferior (65).

Se han publicado los resultados provisionales de eficacia y seguridad de la vacuna AZD1222 en régimen de dos dosis llevados a cabo en el Reino Unido (COV002 con 10.673 sujetos) y en Brasil (COV003 con 10.002 sujetos). Todos tenían 18 o más años. En el primero de ellos varios participantes recibieron primeras dosis con mitad de carga antigénica ( $2.2 \times 10^{10}$ ). Según el estudio, el grupo control recibió vacuna conjugada MenACYW o suero salino. Los participantes del CV002 proporcionaron muestras semanales nasales y orofaríngeas para detección de virus por PCR. Por diversos motivos varios voluntarios del COV002 recibieron la segunda dosis de vacuna más allá de las seis semanas tras la primera. De los que recibieron la vacuna AZD1222, el 5,9% tenían 65 o más años.

A las dos semanas tras la segunda dosis la eficacia fue del 60,3% para los que recibieron dosis completas y del 90 % para aquellos cuya primera dosis fue de baja carga antigénica. En los de 18 a 55 años que recibieron ambas dosis de carga convencional la eficacia fue del 65,6% cuando transcurrieron más de 8 semanas entre dosis. A los 22 días de la primera dosis la eficacia alcanzó el 73% (66).

La seguridad de la vacuna se evaluó en 23.745 participantes. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor local, cefalea, cansancio, mialgia, febrícula-fiebre, náuseas, artralgia y linfadenopatía, siendo menos frecuentes en los de 65 o más años (67).

En la vigilancia postcomercialización se ha puesto de manifiesto la posible asociación entre la vacuna y un síndrome extraordinariamente infrecuente caracterizado por una trombosis trombocitopénica inmune que se presenta generalmente en mujeres menores de sesenta años en las dos semanas posteriores a la vacunación (68). La patogenia del cuadro parece residir en la producción de anticuerpos frente al factor plaquetario 4 que desencadenan una respuesta inmune que causa trombos y depleción plaquetaria (69).

Se ha analizado la eficacia de la primera y de la segunda dosis frente a la enfermedad sintomática en función del tiempo transcurrido, en la fase III de los ensayos clínicos llevados a cabo en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica (70). Entre los 61 y 90 días, la eficacia de una dosis llegaba al 78,3% (IC 95% 36-92) y cuando el intervalo entre ambas era  $\geq 12$  semanas, llegaba al 81,3% (IC 95% 60-91). Se dispone de datos del comportamiento de la vacuna en la vida real. En Escocia, en un estudio prospectivo de cohortes la efectividad de la primera dosis de vacuna frente a hospitalizaciones en personas de 80 o más años a los 28-34 días de su administración fue del 94% (IC 95% 73-99) (71). En el Reino Unido se analizó la efectividad frente a la enfermedad sintomática de la primera dosis en personas de 70 o más años. Entre las 28 y 34 semanas de la administración de la dosis, la efectividad fue del 60% (OR: 0,40; IC95%: 0,27-0,59) que ascendió al 73% (OR:0,27; IC 95%:0,10-0,73) a los 14 días de la segunda dosis (72). En otro estudio prospectivo de cohortes a escala nacional en el Reino Unido en el que participaron 373.402 personas de 16 o más años a las que se les practicó PCR seriadas hasta el 3 de abril. La probabilidad de nuevas infecciones se

redujo un 65% en los que recibieron una primera dosis de vacuna Vaxztria o Comirnaty en relación a los no vacunados sin evidencias previas de infección, independientemente de la edad del vacunado, desglosadas en sintomáticas (72%) y asintomáticas (57%) (73). En este mismo estudio se determinó la efectividad de las primeras dosis de vacuna frente a las infecciones en población interna en residencias de mayores, con una media de 86 años, mostró como el riesgo de infección (PCR positiva) relativos a los no vacunados fueron inferiores de manera que a partir del día 28 de la vacunación fue de 0,33 y 0,32 entre los días 28-34 y 35-48, respectivamente. En el mismo estudio la media los valores de los Ct (Cycle threshold) fueron superiores para las infecciones que ocurrieron más allá de los 28 días postvacunación en comparación a los encontrados antes de la vacunación (73).

En sujetos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2, la administración de una dosis de Vaxztria induce una respuesta humoral de magnitud similar a la vacuna de Pfizer, medida en la media geométrica de anticuerpos anti-S (74).

La efectividad de la vacuna AZD1222 frente a las variantes actualmente en circulación ha sido objeto de varias publicaciones. En un estudio se comprobó una efectividad de 74,6% (IC 95% 42-89) para la variante B.1.1.7 frente a 84% (IC 95% 71-91) para el resto de variantes (75). En cuanto a la variante B.1.351 esta vacuna tuvo una eficacia frente a enfermedad del 10,4% (IC95% -77 a 55). Los autores especulan acerca de que la vacuna pudiera proteger frente a las manifestaciones graves de la enfermedad (76)

#### ***4.4. Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson. Ad26.COV2.S***

Vacuna en la que la glicoproteína S se vehiculiza en un adenovirus humano 26 no replicante, con un esquema de vacunación con una dosis de  $5 \times 10^{10}$  partículas víricas.

El perfil de seguridad es aceptable, con menor reactogenicidad en mayores de 65 años. Una dosis de vacuna genera respuestas de anticuerpos neutralizantes en todas las edades, incluidos los de 65 años o más. Induce, además, respuestas CD4+ Th1 y CD8+ T, sin respuestas Th2 y en los animales vacunados no se aprecia, tras la inoculación del virus, una expansión de las respuestas neutralizantes y de células T, lo que sugiere una mínima o ausente replicación vírica en tracto respiratorio superior e inferior (77). Las condiciones de conservación son las habituales. La fase III del ensayo clínico incluyó 60.000 participantes (78).

La comercialización de la vacuna ha sido autorizada por la EMA el 11 de marzo de 2021 a la vista de los resultados de la fase III. Para el análisis de la eficacia se incluyeron 21.895 individuos que recibieron la vacuna y 21.888 el placebo, residentes en el Reino Unido, Sudáfrica y en países sudamericanos, particularmente Brasil. En este último país el 69,4% de los virus analizados correspondían a la variante P.2 y en Sudáfrica el 94,5% lo eran de la variante B.1.351. El end-point primario fue la eficacia frente a COVID-19. A partir del día 28 tras la dosis única del esquema vacunal, la eficacia para los de 18 a 64 años y para los de 65 o más llegó al 65,1% (IC 95% 53-74) y al 74,0% (IC 95% 34-91). Para los casos graves, a partir del día 28, fue del 85,4% (IC 95% 54-97) para todas las edades (79).

Ya se dispone de resultados preliminares de efectividad ajustada por propensión mediante un estudio retrospectivo llevado a cabo en una mutua sanitaria multiestatal de los Estados Unidos entre febrero y abril 2021. Al comparar las tasas de infección en 2.195 personas que recibieron una dosis de vacuna con la de 21.950 no vacunadas, con un seguimiento de al menos dos semanas tras la vacunación, el 0,17% de los vacunados vs el 0,72% resultaron positivos a la PCR (tasa de reducción de 4,34 veces), correspondiente a una efectividad del 76,7% (IC95% 30-95) para evitar las infecciones (80).

Tras su uso en los Estados Unidos, el Advisory Committee on Immunization Practices decidió el 13 de abril la suspensión del uso de la vacuna en base a la aparición de fenómenos trombóticos con trombocitopenia en seis mujeres tras 6.86 millones de dosis administradas con un rango de edad de 18 a 49 (81). El 23 de abril tras la evaluación del riesgo/beneficio, reasumió la administración de la vacuna con la inclusión de una advertencia acerca de la infrecuente posibilidad de aparición de fenómenos trombóticos en mujeres de ese rango etario (82). La revisión del sistema pasivo de vigilancia (VAERS) hasta el 23 de abril 2021 detectó 17 casos de trombosis trombocitopénica en 7.98 millones de dosis administradas en mujeres de menos de sesenta años (83).

#### **4.5 Novavax. NVX-CoV2373**

Es una vacuna nanopartícula construida con la proteína S íntegra obtenida por técnicas recombinantes en baculovirus infectante de células de insecto *Spodoptera frugiperda*. Incluye como adyuvante una saponina Matrix-M1, con un esquema de vacunación es de dos dosis separadas por tres semanas. La vacuna tiene un buen perfil de seguridad y genera respuestas de anticuerpos neutralizantes superiores a los de los convalecientes de COVID-19. Induce, adicionalmente, respuestas celulares con perfil de citoquinas Th1. Tras una prueba de la inoculación del virus en primates no humanos, es muy escasa la presencia de virus replicante en el tracto respiratorio inferior y nula en el superior. Las condiciones de conservación son las habituales para las vacunas de los programas poblacionales (2°C-8°C)(84).

Los datos de eficacia de esta vacuna proceden en parte de una nota de prensa de la compañía dando a conocer los resultados provisionales de la fase III del ensayo clínico (85). En el Reino Unido recibieron la vacuna 7.500 voluntarios mayores de 18 años y un 25% de ellos con 65 o más años. La efectividad de dos dosis de la vacuna -separadas por tres semanas- frente a enfermedad en cualquiera de sus manifestaciones clínicas fue del 89,3% (IC 95% 75-95), desglosada en 95,6% para la cepa Wuhan original y del 85,6% para la variante B.1.1.7. Los datos obtenidos en la fase IIa/b en Sudáfrica en 2.199 voluntarios, 30% con infección por VIH, y con una circulación de la variante B.1.351 por encima del 90% mostraron que la infección previa por la cepa primitiva no protegía frente a esta variante, pero en los vacunados, independientemente de su status basal respecto al VIH, la eficacia llegó al 50,4% (IC 95% 17-64). La eficacia para las personas VIH negativos ascendió al 60,1% (IC 95% 20-80). La eficacia específica para la variante B.1.351 llegó al 49,4% (IC95% 6.1 to 72.8 )(86). La fase III del ensayo clínico en los Estados Unidos y en Méjico se inició hace unos meses habiendo reclutado hasta la fecha a más de 24.000 voluntarios.

## 5. Bibliografía

1. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 18 de febrero de 2021;184(4):861-80.
2. Amor S, Fernández Blanco L, Baker D. Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. *Clinical and experimental immunology* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 29 de abril de 2021];202(2):193-209. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978971/>
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 de 2020;382(13):1199-207.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020;
5. Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, van Doremalen N, Pérez-Pérez L, Schulz J, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 12 de mayo de 2020 [citado 3 de agosto de 2020];1-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2324-7>
6. GeurtsvanKessel CH, Okba NMA, Igloi Z, Embregts CWE, Laksono BM, Leijten L, et al. Towards the next phase: evaluation of serological assays for diagnostics and exposure assessment. *medRxiv* [Internet]. 5 de mayo de 2020 [citado 19 de junio de 2020];2020.04.23.20077156. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20077156v2>
7. Kampen JJA van, Vijver DAMC van de, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv* [Internet]. 9 de junio de 2020 [citado 19 de junio de 2020];2020.06.08.20125310. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.20125310v1>
8. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv* [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 14 de abril de 2020];2020.03.30.20047365. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v1>
9. Brouwer P, Caniels T, van der Straten K, Snitselaar J, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent Neutralizing Antibodies From COVID-19 Patients Define Multiple Targets of Vulnerability. *Science* [Internet]. 15 de junio de 2020 [citado 19 de junio de 2020];369(6504):643-50. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540902/?from\\_single\\_result=Potent+neutralizing+antibodies+from+COVID-19+patients+define+multiple+targets+of+vulnerability](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540902/?from_single_result=Potent+neutralizing+antibodies+from+COVID-19+patients+define+multiple+targets+of+vulnerability)
10. Baum. Antibody Cocktail to SARS-CoV-2 Spike Protein Prevents Rapid Mutational Escape Seen With Individual Antibodies [Internet]. *Science (New York, N.Y.)*. 2020 [citado 19 de junio de 2020]. Disponible en:

- [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540904/?from\\_single\\_result=Antibody+cocktail+to+SARS-CoV-2+spike+protein+prevents+rapid+mutational+escape+seen+with+individual+antibodies](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540904/?from_single_result=Antibody+cocktail+to+SARS-CoV-2+spike+protein+prevents+rapid+mutational+escape+seen+with+individual+antibodies)
11. Hansen. Studies in Humanized Mice and Convalescent Humans Yield a SARS-CoV-2 Antibody Cocktail. *Science* (New York, NY) [Internet]. 15 de junio de 2020 [citado 19 de junio de 2020]; Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540901/?from\\_single\\_result=Studies+in+humanized+mice+and+convalescent+humans+yield+a+SARS-CoV-2+antibody+cocktail](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540901/?from_single_result=Studies+in+humanized+mice+and+convalescent+humans+yield+a+SARS-CoV-2+antibody+cocktail)
  12. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He W-T, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science*. 15 de junio de 2020;
  13. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of infectious diseases* [Internet]. 5 de noviembre de 2020 [citado 29 de abril de 2021];221(11):1762-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227123/>
  14. Grifoni, Weiskopf, Ramirez, Mateus, Dan JM, Moderbacher, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* [Internet]. 20 de mayo de 2020 [citado 25 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306103>
  15. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* [Internet]. 29 de julio de 2020 [citado 10 de agosto de 2020];1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2598-9>
  16. Deng W, Bao L, Liu J, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science* [Internet]. 14 de agosto de 2020 [citado 27 de agosto de 2020];369(6505):818-23. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/369/6505/818>
  17. Addetia A, Crawford KH, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang M, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with high attack rate. *medRxiv* [Internet]. 14 de agosto de 2020 [citado 27 de agosto de 2020];2020.08.13.20173161. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.13.20173161v1>
  18. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 24 de febrero de 2020;
  19. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 23 de marzo de 2020;
  20. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 1 de abril de 2020;

21. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 19 de marzo de 2020;
22. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, 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 Lond Engl*. 20 de julio de 2020;
23. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* [Internet]. 18 de junio de 2020 [citado 30 de junio de 2020];1-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>
24. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* [Internet]. 5 de febrero de 2021 [citado 22 de marzo de 2021];371(6529). Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/371/6529/eabf4063>
25. Sethuraman, Jeremiah, Ryo. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 5 de junio de 2020 [citado 22 de junio de 2020]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374370/>
26. Zuo J, Dowell AC, Pearce H, Verma K, Long HM, Begum J, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol* [Internet]. 5 de marzo de 2021 [citado 30 de abril de 2021];1-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41590-021-00902-8>
27. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. marzo de 2021 [citado 30 de abril de 2021];591(7851):639-44. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03207-w>
28. GLANVILLE D. Treatments and vaccines for COVID-19: authorised medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorised-medicines>
29. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>
30. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
31. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* [Internet]. octubre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];586(7830):516-27. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3>

32. Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *The Lancet* [Internet]. 6 de junio de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];395(10239):1751-2. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31252-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31252-6/abstract)
33. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* [Internet]. 14 de abril de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];52(4):583-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301205>
34. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];183(1):158-168.e14. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420310084>
35. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 15 de octubre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];383(16):1544-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
36. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 14 de julio de 2020;
37. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. FDA Briefing Document. Moderna COVID-19 vaccine. December 17, 2020 - Buscar con Google [Internet]. [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Vaccines+and+Related+Biological+Products+Advisory+Committee+Meeting.+FDA+Briefing+Document.+Moderna+COVID-19+vaccine.+December+17%2C+2020>
38. Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 17 de febrero de 2021 [citado 17 de marzo de 2021];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102179>
39. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity | medRxiv [Internet]. [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.14.21251704v1>
40. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1 | medRxiv [Internet]. [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.05.21251182v1>
41. Edara VV, Norwood C, Floyd K, Lai L, Davis-Gardner ME, Hudson WH, et al. Reduced binding and neutralization of infection- and vaccine-induced antibodies to the B.1.351 (South African) SARS-CoV-2 variant. *bioRxiv* [Internet]. 22 de febrero de 2021 [citado 17 de marzo de 2021];2021.02.20.432046. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.20.432046v1>
42. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential

- and Frontline Workers - Eight U.S. Locations, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2 de abril de 2021;70(13):495-500.
43. Tenforde MW, Olson SM, Self WH, Talbot HK, Lindsell CJ, Steingrub JS, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged  $\geq 65$  Years - United States, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 7 de mayo de 2021;70(18):674-9.
  44. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA.* 4 de mayo de 2021;325(17):1784-6.
  45. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients | medRxiv [Internet]. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.06.21254949v1>
  46. Wong S, Dixon R, Pazos V, Gnjatic S, Colombel J, Cadwell K, et al. Serological response to mRNA COVID-19 vaccines in IBD patients receiving biological therapies. *Gastroenterology* [Internet]. 19 de abril de 2021 [citado 17 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc8055494>
  47. Centers for Disease Control and Prevention. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [citado 15 de enero de 2021];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>
  48. Blumenthal K, Robinson L, Camargo C, Shenoy E, Banerji A, Landman A, et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA* [Internet]. 3 de agosto de 2021 [citado 17 de marzo de 2021];DOI: 10.1001/jama.2021.3976. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33683290/>
  49. Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A, Swift M, et al. Impact of the COVID-19 Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Pre-Procedural COVID-19 Molecular Screening. *Clin Infect Dis* [Internet]. [citado 17 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab229/6167855>
  50. Fernández-Prada M, Rivero-Calle I, Calvache-González A, Martínón-Torres F. Acute onset supraclavicular lymphadenopathy coinciding with intramuscular mRNA vaccination against COVID-19 may be related to vaccine injection technique, Spain, January and February 2021. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* marzo de 2021;26(10).
  51. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 1 de abril de 2021;384(13):1273-7.
  52. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 10 de diciembre de 2020 [citado 15 de enero de 2021]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034577>

53. European Medicines Agency,. Committee for Medicinal Products for Human Use. Comirnaty Assessment Report. [Internet]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)
54. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *The Lancet* [Internet]. 6 de marzo de 2021 [citado 17 de marzo de 2021];397(10277):875-7. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00448-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00448-7/abstract)
55. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 24 de febrero de 2021 [citado 3 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101765>
56. PHE monitoring of the effectiveness of COVID-19 vaccination [Internet]. GOV.UK. [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/phe-monitoring-of-the-effectiveness-of-covid-19-vaccination>
57. Hyams C, Marlow R, Maseko Z, King J, Ward L, Fox K, et al. Assessing the Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 COVID-19 Vaccination in Prevention of Hospitalisations in Elderly and Frail Adults: A Single Centre Test Negative Case-Control Study [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 mar [citado 17 de marzo de 2021]. Report No.: ID 3796835. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3796835>
58. Britton A. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Among Residents of Two Skilled Nursing Facilities Experiencing COVID-19 Outbreaks — Connecticut, December 2020–February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [citado 17 de mayo de 2021];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7011e3.htm>
59. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med* [Internet]. 17 de febrero de 2021 [citado 17 de marzo de 2021];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102017>
60. Previously infected vaccinees broadly neutralize SARS-CoV-2 variants | medRxiv [Internet]. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.25.21256049v1>
61. Lustig Y, Nemet I, Kliker L, Zuckerman N, Yishai R, Alroy-Preis S, et al. Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2. *N Engl J Med*. 7 de abril de 2021;
62. Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*. 25 de marzo de 2021;
63. Previous COVID-19 infection but not Long-COVID is associated with increased adverse events following BNT162b2/Pfizer vaccination | medRxiv [Internet]. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.15.21252192v1>

64. Parry HM, Bruton R, Tut G, Ali M, Stephens C, Faustini S, et al. Single Vaccination with BNT162b2 or ChAdOx1 in Older People Induces Equivalent Antibody Generation but Enhanced Cellular Responses after ChAdOx1 [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 abr [citado 17 de mayo de 2021]. Report No.: ID 3825573. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3825573>
65. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* [Internet]. 30 de julio de 2020 [citado 3 de agosto de 2020];1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2608-y>
66. Optimising the COVID-19 vaccination programme for maximum short-term impact [Internet]. GOV.UK. [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/prioritising-the-first-covid-19-vaccine-dose-jcvi-statement/optimising-the-covid-19-vaccination-programme-for-maximum-short-term-impact>
67. Information for Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccine AstraZeneca [Internet]. GOV.UK. [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca/information-for-healthcare-professionals-on-covid-19-vaccine-astrazeneca>
68. PINHO AC. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low platelets [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
69. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2021;
70. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 6 de marzo de 2021 [citado 17 de marzo de 2021];397(10277):881-91. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00432-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00432-3/abstract)
71. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U, et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 feb [citado 17 de marzo de 2021]. Report No.: ID 3789264. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3789264>
72. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv* [Internet]. 2 de marzo de 2021 [citado 17 de marzo de 2021];2021.03.01.21252652. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1>

73. Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Gethings O, Vihta K-D, et al. Impact of vaccination on SARS-CoV-2 cases in the community: a population-based study using the UK's COVID-19 Infection Survey. medRxiv [Internet]. 23 de abril de 2021 [citado 17 de mayo de 2021];2021.04.22.21255913. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.22.21255913v1>
74. Taubel J, Spencer CS, Freier A, Camilleri D, Garitaonandia I, Lorch U. Do post-COVID-19 patients need a second dose of vaccine? medRxiv [Internet]. 13 de abril de 2021 [citado 17 de mayo de 2021];2021.04.09.21255200. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.09.21255200v1>
75. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus BJ, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7) [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 feb [citado 10 de febrero de 2021]. Report No.: ID 3779160. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3779160>
76. 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. N Engl J Med [Internet]. 16 de marzo de 2021 [citado 17 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2102214>
77. 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. octubre de 2020;586(7830):583-8.
78. Sadoff J, Gars ML, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Groot AM de, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv [Internet]. 25 de septiembre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];2020.09.23.20199604. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.23.20199604v1>
79. PINHO AC. EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu>
80. Real-world effectiveness of Ad26.COV2.S adenoviral vector vaccine for COVID-19 | medRxiv [Internet]. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.27.21256193v1>
81. Advisory Committee on Immunization Practices. Reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Janssen COVID-19 vaccine [Internet]. 2021 abr. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>
82. MacNeil JR. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2021 [citado 17 de mayo de 2021];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7017e4.htm>

83. Shay DK. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine — United States, March–April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [citado 17 de mayo de 2021];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e2.htm>
84. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 2 de septiembre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>
85. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial | Novavax Inc. - IR Site [Internet]. [citado 1 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>
86. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Borhat Q, Fairlie L, et al. Preliminary Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant. *medRxiv* [Internet]. 3 de marzo de 2021 [citado 17 de marzo de 2021];2021.02.25.21252477. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.25.21252477v1>