



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 frente a COVID-19

Actualización, 15 de septiembre 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 ha revisado el documento completo

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 inmunitaria innata frente a SARS-CoV2 y fisiopatología de COVID-19.....	2
2. Generación de inmunidad adaptativa.....	4
3. Eficacia y efectividad de la inmunidad inducida por la infección natural.....	5
4. Técnicas de detección de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 en suero.....	6
5. Duración de la inmunidad.....	7
6. Desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2.....	9
6.1. Moderna, Inc. (COVID-19 Vaccine, mRNA-1273), Spikevax®.....	10

6.2 Pfizer/BioNTech: (BNT162b2) Comirnaty®	12
6.3. Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaxzevria®	17
6.4. Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson (Ad26.COVS), COVID-19 Vaccine®	21
6.5 NVX-CoV237, Novavax®	22
7. Bibliografía	24

1. Respuesta inmunitaria innata frente a SARS-CoV2 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 actuando como factor iniciador de la respuesta inmunitaria. Esto bien puede inducir hiperinflamación en un pequeño porcentaje de los casos o, alternativamente, generar de manera efectiva respuestas inmunitarias adaptativas que ayuden a eliminar la infección y prevenir la reinfección.

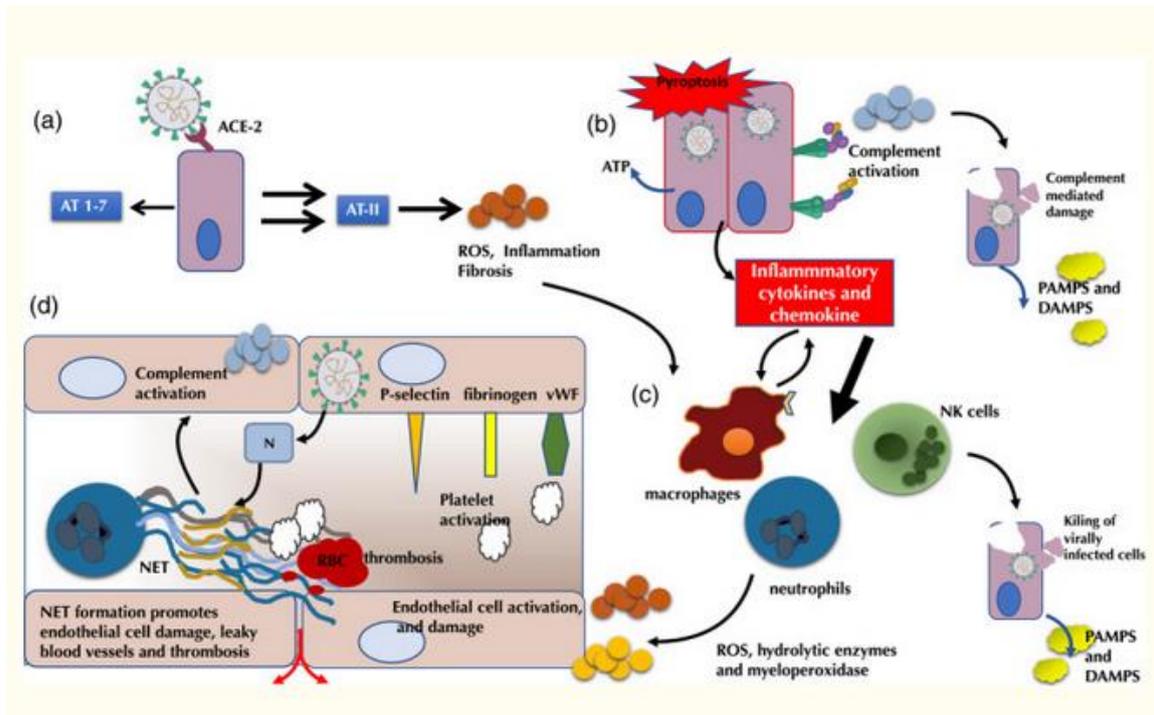
La desregulación del sistema renina-angiotensina debido a la regulación a la baja de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), el receptor del SARS-CoV-2, junto con la activación del IFN de tipo I/III convergen para promover la producción de radicales libres y estrés oxidativo. Esto agrava el daño tisular en el sistema respiratorio, y también conduce a una activación generalizada de las vías de coagulación que favorecen la trombosis.

Los virus que pueden causar enfermedades en los seres humanos han desarrollado diversos mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria. Sin la capacidad de evadir el sistema inmunitario, un virus generalmente es inofensivo. Comprender los mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria es importante para comprender la patogénesis del virus, así como los desafíos que enfrenta el sistema inmunitario y cualquier vacuna candidata (1). Al igual que SARS-CoV y el MERS, el SARS-CoV-2 tiene varias estrategias para evadir la respuesta inmunitaria 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 conduce a una exacerbación e hiperinflamación, con alteración de los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria una vez que se desencadena.

Tras la infección por el SARS-CoV-2, se produce la activación del sistema inmunitario innato. En esta activación juegan un papel clave ciertas moléculas como son los patrones moleculares asociados al virus (PAMPS) y patrones moleculares asociados al daño tisular (DAMPS), necesarios para generar una respuesta inmunitaria efectiva. Esta activación del sistema innato implica también la activación del sistema del complemento, la activación de ciertas células inmunitarias como son los monocitos, macrófagos y neutrófilos, entre otros, y la liberación de citoquinas y

quimiocinas, que de forma efectiva controlan la replicación viral y orquestan la respuesta inmunitaria adaptativa para resolver la infección. Sin embargo, en algunos casos, se produce una activación aberrante del sistema inmunitario innato caracterizada por, la activación desregulada del inflammasoma y la piroptosis; sobreactivación y deposición tisular del complemento; y la generación, acumulación y sobreactivación de células asesinas naturales no convencionales (Natural Killer, NK), macrófagos y monocitos no clásicos, neutrófilos con un fenotipo inmaduros y células T innatas. Una consecuencia de esta activación desproporcionada y desregulada del sistema inmunitario es la generación de la tormenta de citoquinas, característica de los casos graves de COVID-19 (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), propios de la respuesta inmunitaria innata. (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 citoquinas 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

En estos momentos, existe un consenso de que los pilares principales de una respuesta inmunitaria adaptativa antiviral efectiva son los anticuerpos neutralizantes (NAbs), que evitan que el virus infecte las células, y las células T (linfocitos T) citotóxicas (CD8 +), que pueden eliminar selectivamente las células infectadas. Los anticuerpos son producidos por las células plasmáticas (linfocitos B diferenciados a células productoras de anticuerpos). Las células T colaboradoras (T CD4 +) específicas frente al virus, constituyen el tercer pilar y son fundamentales, puesto que coordinan la reacción inmunitaria. Dentro de estas últimas células, un subtipo conocido como células T colaboradoras foliculares, son necesarias para generar la reacción de centro germinal específica que genera células B memoria y células plasmáticas productoras de anticuerpos. Estas células, son las que continúan secretando anticuerpos durante años, bien de forma espontánea (células plasmáticas de larga vida), cuando el virus ya ha desaparecido, o de forma inmediata tras el nuevo encuentro con el virus (células B memoria que se diferencian en plasmablastos de vida corta) (24).

Las células T CD8 + desempeñan un papel vital en el control de la replicación viral, ya que eliminan las células infectadas, que a su vez son las responsables de la producción de nuevos viriones. En este proceso también juegan un papel fundamental los linfocitos T CD4+, propiciando la correcta activación de los linfocitos T CD8+ (3). Se ha observado que la infección por SARS-CoV-2 produce una respuesta celular CD4+ y CD8+ potente, lo que está a favor de la implicación de estas células en la inmunidad protectora tras la infección natural (4,5). Cuando la respuesta de estas poblaciones es insuficiente o anormal, puede conducir a una respuesta poco efectiva que desemboca en un cuadro hiperinflamatorio.

Los anticuerpos neutralizantes reconocen varias regiones en la proteína de la “Spike”, e impiden que el virus pueda infectar las células. Entre los anticuerpos neutralizantes destacan los anticuerpos 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*)(6–8). La mayor parte de las personas (90-99%) infectadas por SARS-CoV-2 desarrollan anticuerpos neutralizantes en las 2-4 semanas tras la infección por el virus (9–12). Una pequeña proporción de individuos no desarrolla NAb por razones desconocidas (12). Las personas asintomáticas o con sintomatología leve desarrollan menores niveles de anticuerpos que las personas con COVID-19 grave (9,12). Los menores niveles de anticuerpos, sin embargo, no son indicativos de una ausencia de respuesta en estas personas, en las que sí se ha observado que hay activación de las células T y producción de anticuerpos en caso de volver a entrar en contacto con el virus (13), gracias a la inducción de células T y B memoria durante la primoinfección. Las células B de memoria además son capaces de mejorar la reactividad de estos anticuerpos a través de un proceso conocido como hipermutación somática, que les dotaría de la capacidad de irse adaptando en gran medida a las nuevas variantes del virus.

Algunos autores han demostrado esta adaptación con pruebas de neutralización *in vitro* frente a una amplia colección de variantes del SARS-CoV-2 (14).

3. Eficacia y efectividad de la inmunidad inducida por la infección natural

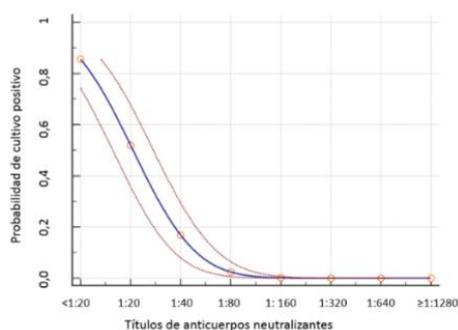
Tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular contribuyen a la protección natural tras la infección. Los NAb son los elementos clave a la hora de bloquear la posible infección por el virus, mientras que el componente celular aportaría una respuesta inmunitaria efectiva una vez infectados, especialmente frente a la enfermedad grave (15–17).

En modelos animales se ha podido demostrar la eficacia del suero humano de convalecientes 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 (6). 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).

La eficacia *in vivo* de la respuesta inmune inducida tras la infección 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 (15).

En el primer año de pandemia, se describió 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 (16).

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 (17)

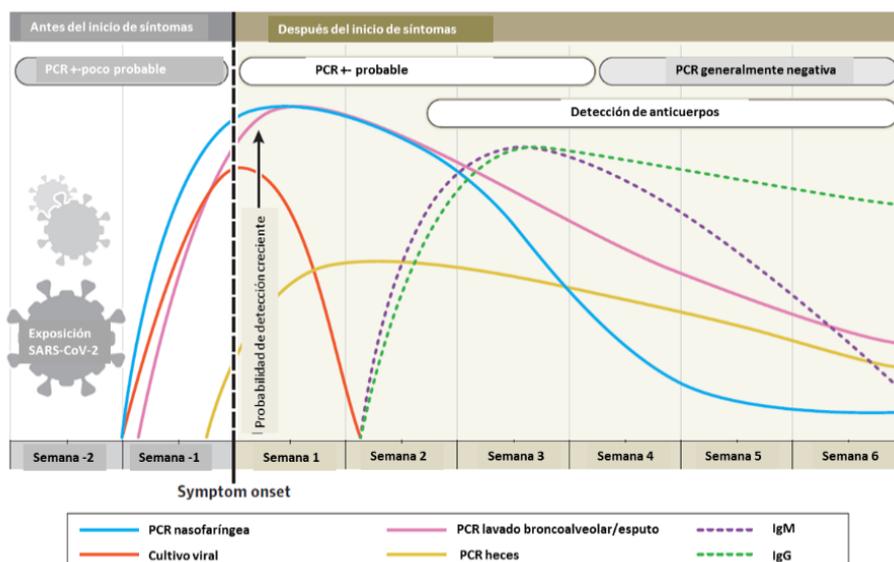
A medida que ha avanzado la pandemia y en paralelo a las altas incidencias globales y regionales, se han ido observando casos de reinfección, lo que puede permitir hacer estimaciones de la efectividad de la inmunidad inducida, calculada como 1-Riesgo relativo ajustado de reinfección. En cuatro estudios a gran escala en Reino Unido, EE.UU y Dinamarca, se estimó que la infección por el virus SARS-CoV-2 original de Wuhan confería entre un 80 y un 90% de protección frente a la reinfección a los 7 meses y un 94% frente a enfermedad sintomática (18–20). En personas mayores de 65 años, la efectividad se estimó en torno al 50% para la reinfección (entendida como un test PCR positivo)(20).

4. Técnicas de detección de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 en suero

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 (21–25) (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 (26,27). 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 inmunitaria 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 (28). De todos modos, el empleo de los anticuerpos en suero frente al virus se utilizó como método diagnóstico en las fases iniciales de la pandemia en 2020. Actualmente, su valor diagnóstico es prácticamente nulo y la utilidad radica en la valoración de la respuesta inmunitaria humoral.

También es importante destacar que los títulos de anticuerpos no son un indicador sustituto de la magnitud de memoria inmunológica. Es por ello que las pruebas serológicas de detección de anticuerpos no deben considerarse un indicador sólido de inmunidad protectora en personas previamente infectadas con SARS-CoV-2, ni de efectividad vacunal (29). Tal como se ha explicado en apartados anteriores, la inducción de una respuesta inmunitaria celular de memoria se relaciona con una protección más efectiva y duradera. Los títulos bajos o negativos de anticuerpos no son indicativos de agotamiento de la respuesta humoral, debido a la larga vida de las células B memoria y de las células plasmáticas que volverían a producirlos de forma rápida (en menos de 48 horas) tras una reinfección.

Figura 3. Detección del virus mediante cultivo, el RNA viral mediante PCR, y los anticuerpos mediante técnicas comerciales de tipo ELISA en relación a la infección.



Fuente: Sethuraman et al (30)

5. 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 son prioritarios para el conocimiento científico y el control de la pandemia.

En la fase de memoria de una respuesta inmune, las células B y T que son específicas de SARS-CoV-2 se mantienen en un estado de reposo o latencia, pero están listas para entrar en acción si vuelven a encontrar el virus o una vacuna que lo represente de una forma muy rápida. Estas células B y T de memoria surgen de células activadas en la reacción inmunitaria inicial. Las células experimentan cambios en su ADN cromosómico, denominadas modificaciones epigenéticas, que les permiten reaccionar rápidamente (en pocos días) a una infección e impulsar respuestas encaminadas a eliminar el agente causante de la enfermedad. Las células B tienen un papel doble en la inmunidad, por un lado pueden comportarse como células presentadoras de antígeno, reconociendo proteínas virales y presentándolas a los linfocitos T, favoreciendo su activación. Por otro lado, pueden diferenciarse a células productoras de anticuerpos (células plasmáticas) o a linfocitos B memoria. Podemos diferenciar dos tipos de células plasmáticas: las de vida corta y las de vida larga. Las células plasmáticas de corta vida, como su nombre indica, suelen durar poco tiempo (semanas o pocos meses), se suelen generar en respuestas extrafoliculares, producen anticuerpos de forma rápida tras la activación por el antígeno y juegan un papel clave en la contención del patógeno durante los primeros días tras la infección. Por su parte, las células plasmáticas de larga vida pueden durar meses o años, se suelen alojar en la médula ósea y órganos linfoides secundarios y se suelen generar tras la reacción de centro germinal. Producen

anticuerpos de forma continua sin la necesidad de interacción con el antígeno y son las responsables de mantener los títulos de anticuerpos en el suero (31,32). Por ello, para muchos autores, la presencia en la médula ósea de células plasmáticas de larga duración que secretan anticuerpos constituiría el mejor predictor disponible de inmunidad de larga duración (33).

En un estudio realizado en 19 individuos convalecientes de COVID-19, se encontraron estas células que secretaban anticuerpos específicos para la proteína de la espícula en la médula ósea de 15 de ellos, 7 meses después de la infección. Los cuatro casos en los que no se encontraron eran casos con bajos títulos de anticuerpos y que probablemente tenían células plasmáticas de larga vida en cantidades inferiores al límite de detección de la prueba. Cuatro meses después (11 meses tras la infección) los investigadores repitieron el experimento y observaron que se mantenían estables en todos menos uno de los individuos analizados. La cantidad de estas células plasmáticas encontradas se asemejaba con la que se encuentra en los individuos después de la vacunación contra el tétanos o la difteria, que se relaciona con inmunidad a largo plazo contra esas enfermedades (34).

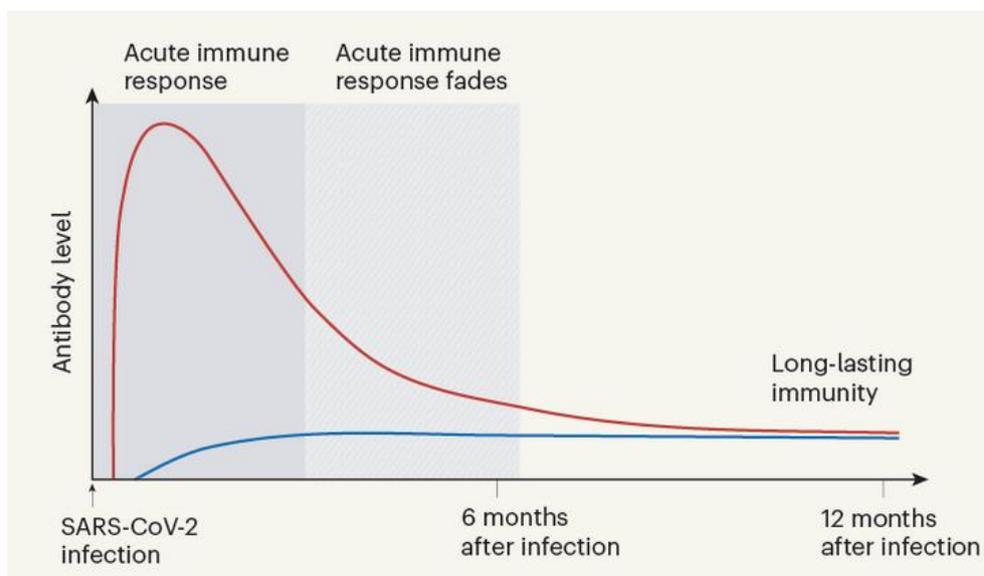
Por otra parte, se ha observado que las concentraciones de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en el suero sanguíneo de los individuos durante un año, presenta un patrón bifásico (Figura 4). En la respuesta inmune aguda alrededor del momento de la infección inicial, las concentraciones de anticuerpos son altas. Posteriormente disminuyen, lo que se relacionaría con la desaparición de las células plasmáticas de la fase aguda, ya que son de corta duración. Después de unos meses, las concentraciones de anticuerpos se estabilizan y permanecen más o menos constantes en el 10-20% de la concentración máxima observada en fase aguda; estos anticuerpos son los producidos por las células plasmáticas de larga vida (31). Estos resultados son similares a los observados en otras infecciones virales, en los que la memoria inmunitaria en personas convalecientes o vacunadas es estable durante décadas, si no durante toda la vida (35).

En una cohorte de 188 casos, las células plasmáticas de larga vida específicas para la región RBD de la proteína de la espícula y la nucleocápside fueron detectables en el 100% de los sujetos a los 6 meses o más después de la infección (29). En particular, aumentaron con el tiempo, con más células a los 6 meses que al mes de la infección (29,36). 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 (36).

En una cohorte de 63 individuos recuperados de COVID-19, en la que además el 41% había recibido una pauta vacunal de ARNm, se evaluó la respuesta inmune a los 6 y 12 meses. En ausencia de vacunación, los niveles de anticuerpos que reconocen el RBD del SARS-CoV-2, la actividad neutralizante y el número de células plasmáticas específicas de RBD permanecieron relativamente estables entre 6 y 12 meses después de la infección. La vacunación aumentó todos los componentes de la respuesta humoral. También se observó en los vacunados una actividad de neutralización del suero contra variantes de interés similar o mayor que la actividad neutralizante contra la cepa Wuhan Hu-1 original (14). El mecanismo subyacente a estas respuestas de base amplia implica la mutación somática de anticuerpos en curso, el recambio clonal de las células B memoria y el desarrollo de anticuerpos que son excepcionalmente resistentes a las mutaciones RBD del SARS-CoV-2, incluidas las que se encuentran en las variantes de interés. Además, los

clones de células B que expresan anticuerpos neutralizantes se retienen selectivamente en el repertorio a lo largo del tiempo y se expanden notablemente después de la vacunación (14). Del mismo modo, se han descrito anticuerpos monoclonales dirigidos a la glicoproteína S del SARS-CoV-2, identificados a partir de las células B de memoria de un individuo que fue infectado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en 2003 (37).

Figura 4. Nivel de anticuerpos frente a SARS-CoV-2, en fase aguda, 6 meses y 1 año después.



Línea roja: anticuerpos generados por las células plasmáticas de vida corta; línea azul: anticuerpos generados por las células plasmáticas de memoria (o de vida larga) en la médula ósea.

Fuente: Radbruch (33), basado en Turner (34).

En conclusión, y a la espera de nuevos estudios, con los datos disponibles hasta ahora, es muy probable que la inmunidad en los individuos convalecientes de COVID-19 y vacunados frente a SARS-CoV-2, sea muy duradera (14,29,33,34,36,38). En el momento actual, hay evidencias de que supera claramente el año.

6. 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 julio de 2021 son ya cuatro las vacunas aprobadas para su uso por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (Comirnaty[®] de Pfizer-BionTech, Spikevax[®] de Moderna, Vaxzetria[®] de Astra Zeneca y COVID-19 Vaccine[®] de Janssen) (39) y otras 16 las aprobadas en diferentes países fuera de la UE (40,41).

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)(42).

De las 29 vacunas en fase III, cinco utilizan una plataforma de vectores de adenovirus no replicativas, diez utilizan la tecnología clásica de la inactivación vírica, cuatro de ARN mensajero envuelto en una cobertura lipídica, nueve están basadas en subunidades proteicas y la última es una vacuna ADN. 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- γ y TNF), más protectoras, o respuestas Th2 (IL-4, IL-5), más asociadas a fenómenos de inmunopatogenicidad (43). En esta revisión, se analizan los datos disponibles de aquellas vacunas ya aprobadas o en desarrollo cuyas compañías han publicado resultados.

6.1. Moderna, Inc. (COVID-19 Vaccine, mRNA-1273), Spikevax[®]

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 neutralizantes frente a la *spike*, así como respuestas celulares específicas CD4+ con un perfil de citoquinas Th1 (44). 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)(45). El almacenamiento debe hacerse a muy bajas temperaturas (-20°C) ya que es muy termosensible una vez descongelada. La fase III incluyó a 30.000 participantes de 18 o más años (44).

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 (46).

Se dispone de estudios que aportan datos de la neutralización del suero de vacunados frente a las variantes VOC (*Variants of Concern*) que actualmente circulan en nuestro medio. En uno de ellos los efectos en los títulos neutralizantes frente a la variante Alfa fueron mínimos comparados con la variante D614G que circulaba con anterioridad a Alfa. Sin embargo, estos títulos descendieron 2,1 frente a la variantes Delta y 8,4 veces frente a la Beta aunque todas permanecieron susceptibles a la neutralización por el suero de vacunados con mRNA-1273 (47). En otro (48) las variante Kappa y Delta fueron 6,8 y 2,9 veces menos susceptibles, respectivamente, a la neutralización por el suero de vacunados, respectivamente, respecto de la variante norteamericana WA1/2020, pero a pesar de ello la mayoría de los sueros de los vacunados todavía mostraban actividad neutralizante por encima del nivel de detección frente a ambas variantes. Al margen de la inmunidad humoral, la vacuna ha inducido respuestas de células T a las variantes de la spike Alfa, Beta y Gamma (49). Hasta ahora, los vacunados mantienen anticuerpos de unión y funcionales frente a variantes hasta seis meses (50). Por otra parte, se dispone de resultados preliminares de la seguridad e inmunogenicidad de una tercera dosis de la vacuna a los 6 meses de vacunación con las dos dosis de la pauta vacunal establecida. La vacuna, conteniendo 50 microgramos de mRNA-1273.351, neutralizó mejor las variantes P.1 y la B.1.351 que las observadas tras una tercera dosis booster, bien de la vacuna original o una que incluya las variantes)(51).

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)(52). 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 (53). En sanitarios de hospitales norteamericanos se han detectado infecciones, muy poco frecuentes y en su mayoría asintomáticas, tras haber recibido dos dosis de vacuna (54). En un estudio de casos y controles en embarazadas y en un país con circulación predominante de las variantes B.1.1.1.7 y B.1.351 la efectividad tras dos dosis de vacunas de ARN mensajero frente a la infección fue del 67,7% (IC 95% 30-87%), no registrándose enfermedad grave en vacunadas (55). La efectividad de la vacuna mRNA-1273 frente a las variantes se ha estimado en Qatar mediante un estudio de casos y controles test negativo. Frente a la variante Alfa la efectividad frente a la infección tras dos dosis fue del 100% (IC 95% 92-100%) y 96,4% (IC 95% 92-99%) frente a la Beta. En cuanto a la enfermedad grave, crítica o letal fue del 95,7% (IC 95% 73-100%) en una situación de circulación predominante de ambas variantes (56).

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 (57). Sin embargo, un estudio español muestra como la respuesta inmunitaria humoral y celular conjunta específica frente a SARS-CoV-2 llega a ser del 90% en trasplantados vacunados con mRNA-1273 y el riesgo de mala respuesta se asociaba a hipogammaglobulinemia y menos de un año desde el trasplante

(58). No obstante, en este trabajo, el tipo de trasplantados estudiados fueron hepáticos y cardíacos, donde el efecto de caída de respuesta vacunal es menor, en línea con otros trabajos. Del mismo modo, en personas con hemopatías malignas, tras dos dosis, el 46% no produjeron una respuesta inmune humoral (59). Por el contrario, el 100% de los pacientes en terapias biológicas por enfermedad inflamatoria intestinal generaron anticuerpos frente la proteína S tras la recepción de dos dosis de vacunas mRNA (60). En personas con infección por VIH las vacunas de ARN mensajero han demostrado que inducen anticuerpos frente al *receptor binding domain* (RBD), aunque inferiores en los que era bajo el recuento de CD4+ (61). Algunas autoridades sanitarias recomiendan la administración de una tercera dosis de esas vacunas en aquellos grandes inmunodeprimidos con pobre respuesta inmunitaria postvacunal (62–64).

La farmacéutica ya ha presentado el correspondiente dossier al regulatorio europeo para obtener la autorización de uso en jóvenes de 12 a 18 años. En el ensayo TeenCOVE fase II/III participaron 3.732 voluntarios norteamericanos. La vacuna cumplió con los criterios establecidos para poder trasladar los resultados de respuesta inmune en niños a la inmunogenicidad/eficacia observada en los adultos (65).

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 (66). En cuanto al segundo sistema de vigilancia postcomercialización, la tasa fue muy superior, con 230 casos por millón de dosis (67).

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 (68). 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 (69) e investigadores norteamericanos la descripción de una serie de reacciones cutáneas tardías provocadas, probablemente, por una hipersensibilidad mediada por células T (70).

Una reacción adversa temporalmente asociada a la vacunación con ARN mensajero, recientemente descrita, es la aparición de miocarditis/pericarditis en jóvenes, predominantemente varones y en los catorce días tras la segunda dosis. El curso de la enfermedad ha sido, en general, leve (71,72). La mayor incidencia de miocarditis ocurriría en personas de 18 a 29 años: 3,2 casos en mujeres y de 24,3 en varones por millón de segundas dosis administradas (73).

6.2 Pfizer/BioNTech: (BNT162b2) Comirnaty[®]

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 (74) 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 ≥ 10 días tras la primera dosis y hasta la segunda y del 90,5% al día 7 tras la recepción de la segunda dosis (75).

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) (66).

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 (76). 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 (77). 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 (78). 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% (IC 95% 43-86) (79). 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% (IC 95% 33-79) en las personas de residencias de mayores (80). 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) (68).

En un estudio prospectivo de cohortes en sanitarios vacunados que contrajeron la infección la carga media vírica fue un 40% inferior respecto de los infectados no vacunados. Adicionalmente, el riesgo de síntomas febriles fue un 58% inferior al igual que fue más corta la duración de los síntomas (81). En un estudio prospectivo con 3.810 sanitarios italianos vacunados con dos dosis en el que se detectaron 33 infecciones se constató que las infecciones en vacunados fueron asintomáticas u oligosintomáticas con baja detección de virus vivos en los que se estudió este parámetro y con un bajo número de infectados que transmitieron el virus a contactos (82). Un estudio retrospectivo de cohortes en 7.530 embarazadas vacunadas evaluó la seguridad y eficacia de la vacuna. Entre los días 28 a 70 de seguimiento el cociente ajustado del riesgo de infección fue de 0,22 (IC 95% 0,11-0,43) respecto de las no vacunadas, lo que supone una efectividad de la vacuna frente a la infección del 78%. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, cansancio y dolor abdominal (83).

En personas vacunadas pertenecientes a grupos de riesgo no se observó una reducción notable en la positividad de los anticuerpos anti-S, excepto en los inmunodeprimidos en los que la media geométrica de anticuerpos se redujo significativamente, hasta un 68%, respecto a otros grupos de riesgo, como personas con cardiopatías, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad respiratoria crónica, obesidad mórbida y enfermedades neurológicas. En este grupo también se observó una menor efectividad frente a la enfermedad clínica tras una dosis pero no tras recibir la segunda (73%)(84). En pacientes con antecedentes de trasplante de progenitores hematopoyéticos la respuesta humoral postvacunal (IgG-anti RBD) fue buena excepto en aquellos con bajo recuento linfocitario y en los que habían recibido tratamiento inmunosupresor reciente (85) y en los trasplantados de órgano sólido la seroconversión de IgG e IgA es baja (alrededor del 40%) con reducción de las respuestas celulares T helper (86). Sin embargo, este efecto es más claro en ciertos tipos de trasplante (renal y pulmonar), cuanto más cerca esté el momento del trasplante (< 1 año) por la mayor carga de inmunosupresión farmacológica y el tipo de inmunosupresor (57). Ello ha motivado que ya se hayan aplicado dosis adicionales en estos casos, observándose la producción de anticuerpos en un tercio de los trasplantados con la tercera y hasta 50% con la cuarta dosis (87,88). Respecto de la duración de los anticuerpos IgG-AntiS descienden a la mitad entre los 21-42 días desde la segunda dosis hasta los 70 días o más (89).

En cuanto a la transmisión domiciliar del virus, el riesgo de infección secundaria en contactos no vacunados de un caso índice que había recibido al menos una dosis de vacuna fue un 40%-50% inferior respecto de los contactos de un caso índice no vacunado (90). Utilizando modelos mecanísticos de transmisión y modelos de regresión, se ha estimado en Israel, en domicilios que la vacuna reduce un 80-88% la probabilidad de adquirir una infección. En los que se infectan estando vacunados, la probabilidad de transmitir la infección a otras personas se reduce un 41-79% frente a los no vacunados (91). La vacuna también ha mostrado inducir protección indirecta en una comunidad con un alto porcentaje de población vacunada en la que se ha constatado un importante descenso de las infecciones en los menores de dieciséis años no vacunados, de

manera que por cada veinte puntos porcentuales de individuos vacunados, la fracción de tests positivos en los no vacunados desciende aproximadamente en dos veces (92).

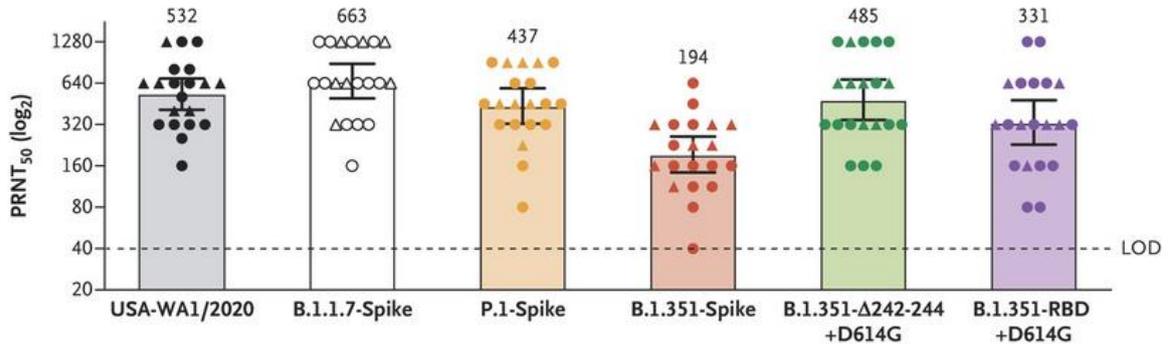
Respecto al poder neutralizante del suero de vacunados con dos dosis de esta vacuna frente a las nuevas variantes, todos ellos neutralizaban las variantes B.1.1.1.7, P.1, B.1.351. B.1.351.242-244+D614G y B.1.351-RBD+D614G con títulos comprendidos entre 194 (para B.1.351) y 663 (para B.1.1.7) (Figura 5) (93). Esta observación ha sido corroborada por otros autores (94), incluso tras una única dosis de vacuna de mRNA (95,96). Se han publicado datos de la capacidad neutralizante del suero de vacunados frente a la variante Delta (B.1.617.2) en los que se ha puesto de manifiesto que aunque esa variante es 2,9 veces menos susceptible a la neutralización por el suero de vacunados con plataformas de ARN mensajero, respecto de la variante WA1/2020, el 96% de aquellos todavía tenían actividad neutralizante por encima del umbral de detección a los tres meses después de haber recibido la segunda dosis de vacuna (48). Frente a los ingresos hospitalarios una y dos dosis de la vacuna Comirnaty proporcionan una efectividad del 94% y del 96%, respectivamente (97). Frente a la infección sintomática, la recepción de una o dos dosis de Comirnaty se asoció a una efectividad del 33,2% y del 87,9%, respectivamente(98). En un estudio con diseño de casos y controles test negativo llevado a cabo en Escocia la efectividad frente a infecciones causadas por esa variante en evitar la infección fue del 79% tras dos dosis (99). En sanitarios en Israel vacunados, se observó que los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a las variantes Gamma, Beta y Delta eran significativamente menores que frente a la variante Alfa. A pesar de ser inferiores, mantenían la capacidad neutralizante, probablemente protectora, frente a las variantes citadas, incluida la Delta (100,101) (Figura 6). Una explicación a esta observación es que la inmunidad humoral inducida por la vacunación con BNT162b2 frente a alguna variantes puede verse reducida, pero sin verse afectada la activación de las células T específicas CD4+ (102).

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 (66). En cuanto al segundo sistema de vigilancia postcomercialización, la incidencia fue muy superior, con 270 casos por millón de dosis (67). Con esta vacuna también se han descrito cuadros de linfadenopatía supraclavicular asociada temporalmente a la administración de la vacuna (69). 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 (103). Al igual que para la vacuna Spikevax, se han registrado casos de miocarditis/pericarditis tras la vacunación. No se ha encontrado una asociación positiva entre la vacuna y episodios trombocitopénicos, tromboembólicos o hemorrágicos (104).

La vacuna Comirnaty dispone de resultados de seguridad inmunogenicidad y de eficacia en adolescentes de 12 a 15 años. Participaron en el ensayo fase III 2.260 adolescentes repartidos entre vacunados y grupo placebo. El perfil de seguridad fue favorable sin efectos adversos graves.

La ratio de la media geométrica de anticuerpos neutralizantes tras la segunda dosis fue de 1,76 (IC 95% 1,47-2,10) respecto de los de 16 a 25 años. En los participantes sin evidencia de infección previa la eficacia de la vacuna a partir de los siete días de la segunda dosis fue del 100% (IC 95% 75-100) (105).

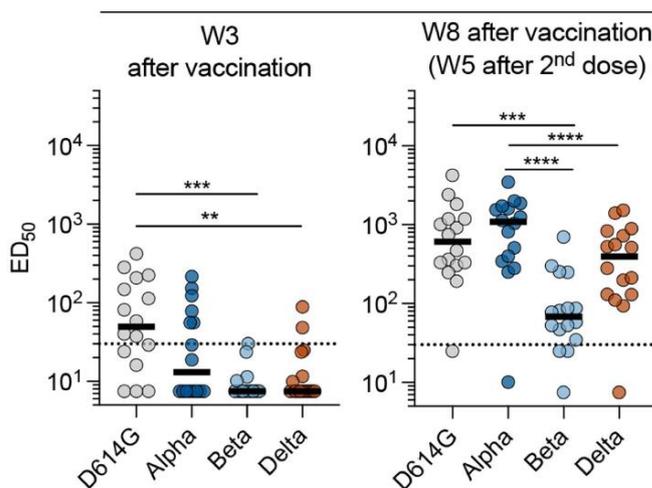
Figura 5. Capacidad de neutralización del suero tras la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 frente a distintas variantes



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). □ indica el intervalo de confianza al 95%. LOD indica el límite de detección.

Fuente: Lui (93).

Figura 6. Sensibilidad de las variantes de SARS-CoV-2 D614G, Alfa, Beta y Delta a suero de personas vacunadas con vacuna Pfizer a las 3 semanas (W3) de la primera dosis y a las 8 semanas (W8) (5 semanas tras la segunda dosis)



Los títulos de anticuerpos neutralizantes en suero frente a los virus se expresan como ED50. La línea de puntos indica el límite de detección (ED50=30). Los datos mostrados son la media de dos experimentos independientes. La comparación de resultados se realizó con el test de Friedman entre cada variante y los niveles de significación son: **P < 0,01, ***P < 0,001, ****P < 0,0001.

Fuente: Planas (101).

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

Vaxzevria[®]

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 5×10^{10} 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 Vaxzevria 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 Vaxzevria (106). En primates no humanos, la vacuna evita o reduce la replicación vírica en el tracto respiratorio inferior (107).

Se dispone de resultados 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% (108).

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 (109).

En la vigilancia postcomercialización se ha puesto de manifiesto la posible asociación entre la vacuna y un síndrome muy 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 (110). 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 (111). Un estudio de cohortes de base poblacional en Escocia (104) encontró en los 27 días siguientes a la primera dosis una asociación entre la vacunación y púrpura trombocitopénica idiopática con una incidencia de 1,13 casos por 100.000 vacunaciones (IC 95% 0,62-1,63). Adicionalmente encontró evidencias sugerentes de asociación entre la vacuna con tromboembolismo arterial y fenómenos hemorrágicos. Se encuentra en estudio la potencial asociación de Vaxzevria con el síndrome de Guillain-Barré (112), con el síndrome de fuga capilar (113) y con la miocarditis/pericarditis (114). Hasta la fecha no se ha encontrado asociación causal con la parálisis facial de Bell (115).

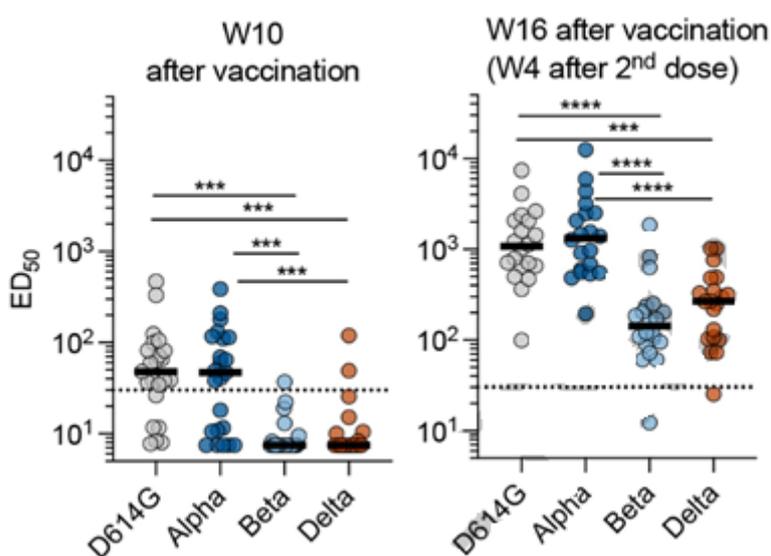
Se ha analizado la eficacia de la primera y de la segunda dosis frente a la enfermedad sintomática en función del tiempo transcurrido, en la fase III de los ensayos clínicos llevados a cabo en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica (116). Entre los 61 y 90 días, la eficacia de una dosis llegaba al 78,3% (IC 95% 36-92) y cuando el intervalo entre ambas era ≥ 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) (117). 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 (118). 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 Vaxzevria 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%) (119). 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 (119).

En sujetos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2, la administración de una dosis de Vaxzevria induce una respuesta humoral de magnitud similar a la vacuna de Pfizer, medida en la media geométrica de anticuerpos anti-S (120–122).

La vacuna en grupos de riesgo con patologías clínicas de base llevado a cabo en más de un millón de personas mostró una efectividad tras dos dosis del 78% (IC95%: 86-97) en la cohorte de 16 a 64 años y del 76,4% (IC95%: 59-86) en los de 65 o más años (84). En cuanto a los efectos de la vacuna en la transmisión domiciliar del virus, el riesgo de infección secundaria en contactos no vacunados de un paciente índice que había recibido al menos una dosis de vacuna fue un 40%-50% inferior respecto de los contactos de un caso índice no vacunado (90).

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 (123). 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 (120). La vacuna indujo niveles bajos de anticuerpos frente a las variantes Delta y Beta, en comparación con los relativos a la variante alfa y a D614G, aunque a las cuatro semanas tras la segunda dosis los títulos de anticuerpos neutralizantes experimentaron un gran incremento. No obstante, se observó un título de anticuerpos entre cinco y nueve veces menor respectivamente, frente a las variantes Delta y Beta, en relación a Alfa (101). En otro estudio los títulos séricos neutralizantes frente a la variante Delta del SARS-CoV-2 fueron significativamente inferiores en los vacunados con Vaxzevria respecto de los que recibieron Comirnaty (124).

Figura 7. Sensibilidad de las variantes de SARS-CoV-2 D614G, Alfa, Beta y Delta a suero de personas vacunadas con vacuna de Astra Zeneca a las 10 semanas (W10) de la primera dosis y a las 16 semanas (W16) (4semanas tras la segunda dosis)



Los títulos de anticuerpos neutralizantes en suero frente a los virus se expresan como ED50. La línea de puntos indica el límite de detección (ED50=30). Los datos mostrados son la media de dos experimentos independientes. La comparación de resultados se realizó con el test de Friedman entre cada variante y los niveles de significación son: ***P < 0,001, ****p < 0,0001.

Fuente: Planas (101).

Frente a los ingresos hospitalarios una y dos dosis de la vacuna Vaxzevria proporcionan una efectividad del 71% y del 92%, respectivamente (127). Frente a la infección sintomática, la recepción de una o dos dosis de Vaxzevria se asoció a una efectividad del 32.9% y del 59.8%, respectivamente (128).

En cuanto a la recepción de terceras dosis de vacuna, el Joint Committee of Vaccination and Immunization del Reino Unido (125) ha adelantado la posibilidad de administrar un recuerdo en el invierno 2021-2022, en una primera fase, en inmunodeprimidos, mayores en residencias, mayores

de 70 años, sujetos con condiciones clínicas que los hacen extremadamente vulnerables y trabajadores sociosanitarios de primera línea.

En relación a la administración de dosis adicionales de vacuna, una publicación de la Universidad de Oxford ha evaluado la respuesta a una tercera dosis de Vaxzevria a las 44 semanas tras la primera en personas de 18 a 55 años. La respuesta de anticuerpos neutralizantes fue superior a la determinada tras la segunda dosis de vacuna frente a las variantes Alfa, Beta y Delta. Las respuestas celulares también experimentaron un incremento respecto de las segundas dosis. En relación a la administración de dosis adicionales de vacuna, una publicación de la Universidad de Oxford ha evaluado la respuesta a una tercera dosis de Vaxzevria a las 44 semanas tras la primera en personas de 18 a 55 años. Los resultados que remarcan los autores son: a) al año de recibir una dosis y aunque los niveles de anticuerpos van decayendo progresivamente, se mantienen en niveles superiores a los basales, b) al extender el intervalo entre las dos primeras dosis hasta las 45 semanas los títulos de anticuerpos aumentaron respecto a intervalos de 4-12 semanas, c) tras la tercera dosis la respuesta de anticuerpos neutralizantes fue superior a la determinada tras la segunda dosis de vacuna, con intervalos de 8 a 16 semanas, frente a las variantes Alfa, Beta y Delta. Las respuestas celulares también experimentaron un incremento respecto de las segundas dosis y d) no hubo evidencias de que el uso repetido de vacunas de adenovirus de chimpancé induzcan inmunidad frente al vector a suficientes niveles como para modificar las respuestas inmunes al antígeno S (spike), tras sucesivas dosis de Vaxzevria (126).

Son abundantes los estudios que avalan el uso de pautas de vacunación mixtas o heterólogas, especialmente las referidas a una primera dosis de Vaxzevria y a una segunda de Comirnaty. Uno de ellos lo patrocinó el Instituto de Salud Carlos III (127). El estudio realizado, denominado CombiVacsS, se hizo en voluntarios con edad media de 44 años en los que tras la dosis de Comirnaty de 8 a 12 semanas tras la primera de Vaxzevria se constató una robusta respuesta inmune humoral y celular. No se registraron efectos adversos graves y las reacciones postvacunales fueron, en general, leves o moderadas. El Oxford Vaccine Group también ha publicado datos de reactogenicidad (128) e inmunogenicidad (129) de pautas mixtas con 28 días de intervalo entre ambas (Com-COV). En cuanto a la primera, la edad media de los participantes fue de 57 años y la reactogenicidad sistémica fue superior en los dos regímenes heterólogos (Vaxzevria/Comirnaty y Comirnaty/Vaxzevria) respecto de los homólogos (Vaxzevria/Vaxzevria y Comirnaty/Comirnaty). Respecto a la inmunogenicidad, a los 28 días de la segunda dosis, un notable hallazgo fue que los regímenes que contenían Comirnaty resultaron ser más inmunógenos que los homólogos Vaxzevria/Vaxzevria y que ninguno de ellos generó anticuerpos neutralizantes o de unión por encima de los inducidos por la pauta Comirnaty/Comirnaty. El esquema menos inmunógeno fue el homólogo Vaxzevria/Vaxzevria. Las respuestas celulares en los esquemas que incluían Comirnaty fueron tan altas, al menos, como las de la pauta Vaxzevria/Vaxzevria, aunque la mayor expansión de las células T en la circulación periférica correspondió a la pauta Comirnaty/Vaxzevria. En condiciones no experimentales denominadas de “la vida real” se ha confirmado la mayor reactogenicidad de las pautas heterólogas a pesar de ampliar los intervalos entre dosis (130). Investigadores suecos también han publicado los

resultados de pautas heterólogas con 9-12 semanas de intervalo entre Vaxzevria y Spikevax (131). A los 7-10 días tras la segunda dosis de Spikevax los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron 20 veces superiores respecto del pre-booster mientras que solo se duplicaron en el caso de la segunda dosis de Vaxzevria. Adicionalmente Spikevax indujo anticuerpos neutralizantes frente a la variante B.1.351.

Las universidades alemanas han publicado seis estudios (132–137) sobre pautas heterólogas y en todas ellas se corroboran los resultados obtenidos en España, el Reino Unido y en Suecia.

6.4. Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S), COVID-19 Vaccine[®]

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

El perfil de seguridad es aceptable, con menor reactividad 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 (138). Las condiciones de conservación son las habituales a 4°C. La fase III del ensayo clínico incluyó 60.000 participantes (139). Está pendiente de valoración los resultados del ensayo de fase III con dos dosis (Ensemble II).

La comercialización de la vacuna fue 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 correspondieron a la variante P.2 y en Sudáfrica el 94,5% lo eran de la variante B.1.351. El endpoint 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 (140).

Los primeros datos de efectividad ajustada por propensión mediante un estudio retrospectivo se publicaron en febrero-abril 2021 a partir de un estudio llevado a cabo en una mutua sanitaria multiestatal de los Estados Unidos. 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 (141).

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 (142). El 23 de abril tras la evaluación del riesgo/beneficio, se volvió a permitir 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 (143). 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 (144).

En julio de 2021, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos ha añadido una advertencia en la ficha técnica de la vacuna en la que sugiere un aumento del riesgo de padecer un síndrome de Guillain- Barré en los 42 días posteriores a la vacunación (145). El Comité de farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se encuentra, por su parte, evaluando la posible asociación (146). La EMA aconseja no utilizar la vacuna en personas con antecedentes de síndrome de fuga capilar (147).

Se han presentado resultados de las respuestas inmunitarias humorales y celulares frente a las variantes Alfa, Beta y Gamma en los que se ha comprobado que los títulos de los anticuerpos neutralizantes fueron 5,0 y 3,3 inferiores frente a las variantes Beta y Gamma, respectivamente, en relación a la cepa WA1/2020 a los 71 días después de recibir una dosis de vacuna. No obstante, se conservó la fagocitosis dependiente de anticuerpos y la activación de las células natural killer frente a la variante Beta y fueron comparables las respuestas de células CD8 y CD4 entre las variantes y la cepa original WA1/2020 (148). En la misma línea, el suero de todos los receptores de una dosis de vacuna mostró actividad neutralizante, aunque reducida, respecto de las variantes Beta (3,6 veces), Gamma (3,4 veces) y Delta (1,6 veces) comparado con la cepa B.1. Los resultados, según los autores, sugieren que una única dosis de la vacuna Ad26.COVID.2 conservará la efectividad frente a la variante Delta bien porque los títulos de anticuerpos neutralizantes, aunque inferiores, todavía son suficientes para disponer de protección o bien por la contribución de los anticuerpos no neutralizantes y por la potente respuesta celular que induce la vacuna. En un estudio de seguimiento de la respuesta inmunitaria postvacunal, se comprobó como a los 29 días el título medio neutralizante frente a la variante Beta fue inferior respecto de la respuesta a la cepa WA1/2020 (factor de 13), aunque al día 239 ese factor había descendido a 3. A los ocho meses de recibida una dosis de vacuna los receptores tenían un título medio de anticuerpos neutralizantes de 184, 158, 147, 171 y 62 frente a las variantes WA1/2020, D614G, Alfa, Delta, Kappa y Beta, respectivamente (149). Los datos apuntan a una expansión de los títulos de anticuerpos a medida que aumenta el tiempo desde la vacunación debido a la maduración de las respuestas de las células B (150).

6.5 NVX-CoV237, Novavax®

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)(151). La fase III se llevó a cabo en el Reino Unido donde recibieron la vacuna 7.021 voluntarios mayores de 18 años y un 27,8% de ellos con 65 o más años. La eficacia de dos dosis de la vacuna -separadas por tres semanas- frente a enfermedad en cualquiera de sus manifestaciones clínicas fue del 89,7% (IC 95% 80-96), desglosada en 96,4% para las variantes no Alfa (IC 95% 74-99) y del 86,3% para la variante Alfa (152). 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 -72,8) (153).

Se dispone de datos provisionales de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la administración concomitante con vacuna antigripal. Para los menores de 65 años se administró una vacuna antigripal tetravalente de cultivo celular y para los mayores la vacuna adyuvada con MF95 trivalente. Estas vacunas se administraron con la primera de las dos dosis de la vacuna Novavax. La co-administración no varió la respuesta inmune a la vacuna antigripal pero sí se observó una ligera reducción de la eficacia de la vacuna NVX-CoV237 con una reducción de las respuestas IgG-anti S. La co-administración no tuvo efectos significativos en la reactogenicidad local o sistémica, aunque las tasas de efectos sistémicos en la co-administración estuvieron modestamente elevadas respecto a las vacunas aisladas, especialmente en cuanto a mialgias y fiebre (154).

Esta vacuna se encuentra actualmente en fase de evaluación por procedimiento rutinario por la Agencia Europea del Medicamento (actualmente, la EMA no evalúa con carácter de emergencia ninguna vacuna frente a la COVID-19).

7. 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. 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/>
4. 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>
5. Braun J, Loyal L, Frensch 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>
6. 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
7. 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
8. 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
9. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 16 de enero de 2021;397(10270):220-32.

10. Wu J, Liang B, Chen C, Wang H, Fang Y, Shen S, et al. SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Nat Commun* [Internet]. 22 de marzo de 2021 [citado 17 de agosto de 2021];12(1):1-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-22034-1>
11. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, Bouvier NM, Patel G, Firpo-Betancourt A, et al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. *Lancet Microbe*. 1 de noviembre de 2020;1(7):e283-9.
12. Arkhipova-Jenkins I, Helfand M, Armstrong C, Gean E, Anderson J, Paynter RA, et al. Antibody Response After SARS-CoV-2 Infection and Implications for Immunity : A Rapid Living Review. *Ann Intern Med*. junio de 2021;174(6):811-21.
13. Schwarzkopf S, Krawczyk A, Knop D, Klump H, Heinold A, Heinemann FM, et al. Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG - Volume 27, Number 1—January 2021 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [citado 17 de agosto de 2021]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/1/20-3772_article
14. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Finkin S, Viant C, Gaebler C, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* [Internet]. julio de 2021 [citado 17 de agosto de 2021];595(7867):426-31. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03696-9>
15. 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>
16. 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>
17. Kampen JJA van, Vijver DAMC van de, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun*. 2021;12(267):2020.06.08.20125310.
18. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* [Internet]. 11 de febrero de 2021 [citado 27 de mayo de 2021];384(6):533-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034545>
19. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet Lond Engl*. 17 de abril de 2021;397(10283):1459-69.

20. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million. *Lancet Lond Engl*. 27 de marzo de 2021;397(10280):1204-12.
21. 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;
22. 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;
23. 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;
24. 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;
25. 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;
26. 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>
27. 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;
28. 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>
29. 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>
30. 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/>
31. Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature [Internet]*. julio de 1997 [citado 13 de agosto de 2021];388(6638):133-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/40540>

32. Chang H-D, Radbruch A. Maintenance of quiescent immune memory in the bone marrow. *Eur J Immunol* [Internet]. 2021 [citado 13 de agosto de 2021];51(7):1592-601. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eji.202049012>
33. Radbruch A, Chang H-D. A long-term perspective on immunity to COVID. *Nature* [Internet]. julio de 2021 [citado 13 de agosto de 2021];595(7867):359-60. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01557-z>
34. 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* [Internet]. julio de 2021 [citado 13 de agosto de 2021];595(7867):421-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03647-4>
35. Amanna I, Carlson N, Slifka M. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *The New England journal of medicine*. 11 de agosto de 2007;357(19):1903-15.
36. 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>
37. Pinto D, Park Y-J, Beltramello M, Walls AC, Tortorici MA, Bianchi S, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* [Internet]. julio de 2020 [citado 15 de septiembre de 2021];583(7815):290-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2349-y>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael 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;
 45. 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>
 46. 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>
 47. Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H, et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Variants. *bioRxiv* [Internet]. 28 de junio de 2021 [citado 23 de julio de 2021];2021.06.28.449914. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.449914v1>
 48. Edara V-V, Pinsky BA, Suthar MS, Lai L, Davis-Gardner ME, Floyd K, et al. Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants. *N Engl J Med*. 7 de julio de 2021;
 49. Gallagher KME, Leick MB, Larson RC, Berger TR, Katsis K, Yam JY, et al. SARS -CoV-2 T-cell immunity to variants of concern following vaccination. *bioRxiv* [Internet]. 3 de mayo de 2021 [citado 23 de julio de 2021];2021.05.03.442455. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.03.442455v1>
 50. Pegu A, O'Connell S, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* [Internet]. 16 de mayo de 2021 [citado 23 de julio de 2021];2021.05.13.444010. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.13.444010v1>
 51. 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* [Internet]. 6 de mayo de 2021 [citado 23 de julio de 2021];2021.05.05.21256716. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.05.21256716v1>
 52. 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.
 53. 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

- ≥65 Years - United States, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 7 de mayo de 2021;70(18):674-9.
54. Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA, Longhurst CA, Schooley RT, Currier JS, et al. SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California. *N Engl J Med*. 6 de mayo de 2021;384(18):1774-5.
 55. Effectiveness of the SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Pregnant Women [Internet]. 2021 [citado 26 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com>
 56. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Tang P, Hasan MR, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med* [Internet]. 9 de julio de 2021 [citado 26 de julio de 2021];1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01446-y>
 57. 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.
 58. Herrera S, Colmenero J, Pascal M, Escobedo M, Castel MA, Sole-González E, et al. Cellular and humoral immune response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in liver and heart transplant recipients. *Am J Transplant* [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2021];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.16768>
 59. 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>
 60. Wong S, Dixon R, Pazos V, Gnjjatic 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>
 61. Ruddy JA, Boyarsky BJ, Werbel WA, Bailey JR, Karaba AH, Garonzik-Wang JM, et al. Safety and antibody response to the first dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in persons with HIV. *AIDS Lond Engl*. 14 de mayo de 2021;
 62. Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale Avis du 6 avril 2021: Elargissement des priorités d'accès à la vaccination antiCovid-19 - mise à jour du 7 mai 20 [Internet]. Disponible en: avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf (solidarites-sante.gouv.fr)
 63. Oliver S. Overview of data to inform recommendations for booster doses of COVID-19 vaccines. *ACIP Meeting Minutes*. [Internet]. 2376 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/06-COVID-Oliver-508.pdf>
 64. 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. *N Engl J Med*. 23 de junio de 2021;
 65. Moderna Files for Conditional Marketing Approval for its COVID-19 Vaccine in Adolescents in the European Union. 7 de junio de 2021 [citado 26 de julio de 2021]; Disponible en:

- <https://www.bloomberg.com/press-releases/2021-06-07/moderna-files-for-conditional-marketing-approval-for-its-covid-19-vaccine-in-adolescents-in-the-european-union>
66. 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>
 67. 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/>
 68. 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>
 69. 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).
 70. 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.
 71. Vacunas frente a la COVID-19: conclusiones de la evaluación del riesgo de miocarditis/pericarditis [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021 [citado 26 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vacunas-frente-a-la-covid-19-conclusiones-de-la-evaluacion-del-riesgo-de-miocarditis-pericarditis/?lang=en>
 72. Gargano JW. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [citado 26 de julio de 2021];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.htm>
 73. Rosenblum H. COVID-19 Vaccines in Adults: Benefit-Risk Discussion [Internet]. 2021 jul 22. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/05-COVID-Rosenblum-508.pdf>
 74. 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>
 75. 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
76. 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)
 77. 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>
 78. 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>
 79. 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>
 80. 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>
 81. 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. *N Engl J Med*. 22 de julio de 2021;385(4):320-9.
 82. Rovida F, Cassaniti I, Paolucci S, Percivalle E, Sarasini A, Piralla A, et al. SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections are asymptomatic or mildly symptomatic and are infrequently transmitted. *medRxiv* [Internet]. 3 de julio de 2021 [citado 26 de julio de 2021];2021.06.29.21259500. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.29.21259500v1>
 83. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*. 12 de julio de 2021;
 84. Whitaker H, Tsang R, Byford R. Pfizer-BioNTech and Oxford AstraZeneca COVID-19 vaccine effectiveness and immune response among individuals in clinical risk groups [Internet]. Disponible en: <https://khub.net/documents/135939561/430986542/RCGP+VE+riskgroups+paper.pdf/a6b54cd9-419d-9b63-e2bf-5dc796f5a91f>
 85. Redjoul R, Bouter AL, Beckerich F, Fourati S, Maury S. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *The Lancet* [Internet]. 24 de julio de 2021

- [citado 26 de julio de 2021];398(10297):298-9. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01594-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01594-4/abstract)
86. Sattler A, Schrezenmeier E, Weber UA, Potekhin A, Bachmann F, Straub-Hohenbleicher H, et al. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest*. 15 de julio de 2021;131(14).
 87. Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM, et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*. 15 de junio de 2021;
 88. Alejo JL, Mitchell J, Chiang TP-Y, Abedon AT, Boyarsky BJ, Avery RK, et al. Antibody Response to a Fourth Dose of a SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Transplantation*. 24 de agosto de 2021;
 89. Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *The Lancet* [Internet]. 15 de julio de 2021 [citado 26 de julio de 2021];0(0). Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01642-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01642-1/abstract)
 90. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med*. 23 de junio de 2021;
 91. 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* [Internet]. 16 de julio de 2021 [citado 26 de julio de 2021];2021.07.13.21260393. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.13.21260393v1>
 92. Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals | *Nature Medicine* [Internet]. [citado 26 de julio de 2021]. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01407-5>
 93. 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>
 94. 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>
 95. 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;
 96. 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;
 97. Stowe J, Andrews N, Gower C. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant [Internet]. [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en:

- https://khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view_file/479607329?_com_liferay_document_library_web_portlet_DLPortlet_INSTANCE_v2WsRK3ZIEig_redirect=https%3A%2F%2Fkhub.net%3A443%2Fweb%2Fphe-national%2Fpublic-library%2F-%2Fdocument_library%2Fv2WsRK3ZIEig%2Fview%2F479607266
98. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 8 June 2021 [Internet]. 2021 Jun. Disponible en: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/20210608_Weekly_Epi_Update_43.pdf
 99. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet Lond Engl*. 26 de junio de 2021;397(10293):2461-2.
 100. Lustig Y, Zuckerman N, Nemet I, Atari N, Kliker L, Regev-Yochay G, et al. Neutralising capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel. *Eurosurveillance* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 26 de julio de 2021];26(26):2100557. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.26.2100557>
 101. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* [Internet]. 8 de julio de 2021 [citado 26 de julio de 2021];1-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03777-9>
 102. Geers D, Shamier MC, Bogers S, Hartog G den, Gommers L, Nieuwkoop NN, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. *Sci Immunol* [Internet]. 25 de mayo de 2021 [citado 26 de julio de 2021];6(59). Disponible en: <https://immunology.sciencemag.org/content/6/59/eabj1750>
 103. 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>
 104. Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med* [Internet]. 2021 [citado 26 de julio de 2021];27(7):1290-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8282499/>
 105. Freck RWJ, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 15 de julio de 2021;385(3):239-50.
 106. 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>

107. 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>
108. 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>
109. 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>
110. 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>
111. 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;
112. Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, Padmanabhan S, Cherukudal Vishnu Nampoothiri S, Syed AA, et al. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol*. 10 de junio de 2021;
113. Matheny M, Maleque N, Channell N, Eisch AR, Auld SC, Banerji A, et al. Severe Exacerbations of Systemic Capillary Leak Syndrome After COVID-19 Vaccination: A Case Series. *Ann Intern Med*. 15 de junio de 2021;
114. European Medicines Agency. Periodic safety update reports for COVID-19 vaccines. Vaxzevria. 18 June 2021 [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-18-june-2021_en.pdf
115. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus. Summary of Yellow Card reporting. Data included: 9/12/2020 to 30/6/2021 [Internet]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1000933/Coronavirus_vaccine_-_summary_of_Yellow_Card_reporting_30.06.2021_CleanV2.pdf
116. 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)

117. 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>
118. 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>
119. 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>
120. 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>
121. Borkakoty B, Sarmah MD, Bhattacharjee CK, Bali N, Gogoi G. Antibody response after a single dose of ChAdOx1-nCoV (Covishield™) vaccine in subjects with prior SARS-CoV2 infection: Is a single dose sufficient? medRxiv [Internet]. 15 de junio de 2021 [citado 26 de julio de 2021];2021.06.15.21258346. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258346v1>
122. Havervall S, Marking U, Greilert-Norin N, Ng H, Salomonsson A-C, Hellström C, et al. Antibody Responses After a Single Dose of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. medRxiv [Internet]. 11 de mayo de 2021 [citado 26 de julio de 2021];2021.05.08.21256866. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.08.21256866v1>
123. 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>
124. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant emergence and vaccine breakthrough [Internet]. 2021 [citado 26 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com>
125. JCVI interim advice: potential COVID-19 booster vaccine programme winter 2021 to 2022 [Internet]. GOV.UK. [citado 26 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-advice-on-a-potential-coronavirus-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022/jcvi-interim-advice-potential-covid-19-booster-vaccine-programme-winter-2021-to-2022>

126. Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus BJ, et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 jun [citado 26 de julio de 2021]. Report No.: ID 3873839. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3873839>
127. 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 Lond Engl*. 10 de julio de 2021;398(10295):121-30.
128. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Nguyen Van-Tam JS, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet Lond Engl*. 29 de mayo de 2021;397(10289):2043-6.
129. Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Dinesh T, Provstgaard-Morys S, et al. Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vectored and mRNA COVID-19 Vaccine [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 jun [citado 27 de julio de 2021]. Report No.: ID 3874014. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3874014>
130. Powell AA, Power L, Westrop S, McOwat K, Campbell H, Simmons R, et al. Real-world data shows increased reactogenicity in adults after heterologous compared to homologous prime-boost COVID-19 vaccination, March–June 2021, England. *Eurosurveillance* [Internet]. 15 de julio de 2021 [citado 27 de julio de 2021];26(28):2100634. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.28.2100634>
131. Normark J, Vikström L, Gwon Y-D, Persson I-L, Edin A, Björnell T, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 14 de julio de 2021;
132. Tenbusch M, Schumacher S, Vogel E, Priller A, Held J, Steininger P, et al. Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 mRNA. *medRxiv* [Internet]. 6 de julio de 2021 [citado 27 de julio de 2021];2021.07.03.21258887. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.03.21258887v1>
133. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens. *medRxiv* [Internet]. 15 de junio de 2021 [citado 27 de julio de 2021];2021.06.13.21258859. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.13.21258859v1>
134. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Ramos GM, et al. Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *medRxiv* [Internet]. 3 de junio de 2021 [citado 27 de julio de 2021];2021.06.01.21258172. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258172v1>
135. Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. *medRxiv* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 27 de julio de

- 2021];2021.05.30.21257971. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.30.21257971v1>
136. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. medRxiv [Internet]. 2 de junio de 2021 [citado 27 de julio de 2021];2021.05.19.21257334. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257334v2>
137. Rose R, Neumann F, Grobe O, Lorentz T, Fickenscher H, Krumbholz A. Heterologous immunisation with vector vaccine as prime followed by mRNA vaccine as boost leads to humoral immune response against SARS-CoV-2, which is comparable to that according to a homologous mRNA vaccination scheme. medRxiv [Internet]. 13 de julio de 2021 [citado 27 de julio de 2021];2021.07.09.21260251. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.09.21260251v1>
138. 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.
139. Sadoff J, Gars ML, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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>
143. 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>
144. 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>

145. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: July 13, 2021 [Internet]. FDA. 2021 [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-july-13-2021>
146. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update COVID-19 VACCINE JANSSEN. July 14 2021 [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-14-july-2021_en.pdf
147. Pinho AC. EMA advises against use of COVID-19 Vaccine Janssen in people with history capillary leak syndrome [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-covid-19-vaccine-janssen-people-history-capillary-leak-syndrome>
148. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans | Nature [Internet]. [citado 27 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03681-2>
149. Jongeneelen M, Kaszas K, Veldman D, Huizingh J, Vlugt R van der, Schouten T, et al. Ad26.COV2.S elicited neutralizing activity against Delta and other SARS-CoV-2 variants of concern. bioRxiv [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 27 de julio de 2021];2021.07.01.450707. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.01.450707v1>
150. Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COV2.S Vaccination. N Engl J Med. 14 de julio de 2021;
151. 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>
152. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 30 de junio de 2021;
153. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med. 20 de mayo de 2021;384(20):1899-909.
154. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of a COVID-19 Vaccine (NVX-CoV2373) Co-administered With Seasonal Influenza Vaccines. medRxiv [Internet]. 13 de junio de 2021 [citado 27 de julio de 2021];2021.06.09.21258556. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.09.21258556v1>