



Ministerio
de Salud Pública



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Informe

Vacunas contra SARS-CoV-2 COVID 19. Aportes para la consideración de su uso en Uruguay

Grupo *ad – hoc* a la Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones

Integrantes:

Por el Ministerio de Salud Pública:

- División Epidemiología: Dra. Raquel Rosa (Ex. Prof. Agda. Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, UdelaR, Epidemióloga)
- Unidad de Inmunizaciones: Dra. Teresa Picón (Ex. Asist. Clínica Pediatría, Pediatra), Mag. Ciencias Biológicas Lic. Cecilia D'Albora, Dra. Natalia Pérez (Pediatra), Prof. Agda. Dra. Noelia Speranza, (Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UdelaR, pediatra)
- DEVISA: Mag. Adm. Servicios Salud Dra. Adriana Alfonso (Geriatra, Epidemióloga)
- División Evaluación Sanitaria, Depto. Medicamentos: Q.F. Adriana Rocca y Mag. en Química, Q.F Marianne Barquet (Evaluación de Medicamentos)
- Depto. Comunicación: (Lic. Gabriela Gómez), Lic. Patricia Schroeder

Por la Universidad de la República

- Depto. Desarrollo Biotecnológico, Facultad de Medicina, UdelaR - Prof. Agda. PhD. María Moreno- CNAV
- Sección Virología. Facultad de Ciencias, UdelaR - Prof. Adj. PhD. Adriana Delfraro
- Cátedra de Inmunología, Depto. Biociencias, Facultad de Química, UdelaR- Prof. PhD. Gualberto González-Sapienza

Por el Grupo Asesor Científico Honorario

- Prof. PhD. Dr. Otto Pritsch, Departamento de Inmunobiología, Facultad de Medicina, UdelaR
- Prof. Agda. Dra. Mónica Pujadas, Clínica Pediatría, Diplomatura de Infectología Pediatría, Ex Prof. Adj. Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, UdelaR, Consultora OPS/OMS, CNAV. Pediatra – Epidemióloga -Infectóloga Pediatra-Diplomada en Vacunología
- Prof. PhD. Dr. Julio Medina, Cátedra de Enfermedades Infecciosas
- Prof. Dr. Juan Arbiza, Sección Virología. Facultad de Ciencias, UdelaR
- Prof. Agdo. PhD. Dr. Juan Gil, Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, UdelaR
- Prof. Dra. Gabriela Ormaechea, Clínica Médica, Facultad de Medicina, UdelaR
- PhD. Lic. Asist. María Inés Fariello, Instituto de Matemática y Estadística Rafael Laguardia, Facultad de Ingeniería, UdelaR
- Prof. Adj. Dra. Lucía Alonso, Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, UdelaR, Consultora OPS/OMS

Índice de contenidos

1.Introducción y justificación

1.1 El grupo *ad hoc*

1.2 Metodología de trabajo

2.Vacunas contra SARS–CoV–2 COVID 19

2.1 Conceptos generales

2.2 Características de las vacunas

2.2.1 Vacunas basadas en ácidos nucleicos (ARN o ADN)

2.2.2.Vacunas basadas en vectores virales

2.2.3 Vacunas inactivadas y de subunidades proteicas

3. Lo que no se sabe sobre las vacunas en fases avanzadas de investigación disponibles y de las ya aprobadas.

4. Datos disponibles de las vacunas aprobadas de emergencia

5. Sugerencias y recomendaciones

6. Bibliografía consultada

1.Introducción y justificación

La pandemia de SARS–CoV–2 COVID 19 requirió en forma rápida de la implementación de distintas medidas de control. Desde que se conoció la secuencia genética completa del SARS–CoV–2 se inició el desarrollo de vacunas basadas en distintas plataformas, que vienen mostrando buenos perfiles de eficacia y seguridad , lo que motivó la aprobación de emergencia por parte de organismos internacionales y nacionales, y desde diciembre de 2020 su aplicación en varios países. Este proceso viene siendo seguido de cerca por los científicos en Uruguay.

1.1 El grupo *ad hoc*

Con el objetivo de analizar las vacunas contra SARS Cov 2 en desarrollo de forma interdisciplinaria, y a instancias de la Unidad de Inmunizaciones del MSP, se constituyó en agosto de 2020 un grupo *ad hoc* a la Comisión Nacional Asesora de Vacunas, integrado por científicos de la Universidad de la

República, del Grupo Asesor Científico Honorario y de distintas áreas del MSP. Desde entonces este grupo ha venido analizando en forma permanente e ininterrumpida, toda la información disponible sobre el desarrollo de las distintas vacunas contra la infección por SARS CoV 2. Esto comprende el estudio de las características, las ventajas y desventajas de cada una de las vacunas con especial énfasis en los aspectos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia, así como la vigilancia y monitoreo que deberá llevarse a cabo una vez implementadas.

1.2 Metodología de trabajo

Para el análisis de las distintas vacunas en desarrollo se han jerarquizado los datos provenientes de publicaciones científicas que han sido sometidas a procesos de revisión independiente realizada por expertos en el tema, los preprint y cuando esta información no está disponible, se ha complementado con la información en medios de prensa confiables o aportado por la propia industria, en forma confidencial o no (se hace constar donde corresponde). Dado que la calidad de la información muchas veces es parcial o no es de la mejor calidad, el análisis de los datos puede verse limitado en profundidad y calidad. Al análisis crítico de toda esta evidencia, con las limitaciones que puede tener por lo ya expuesto, se complementa con la opinión experta de los integrantes del grupo.

El grupo ha destacado permanentemente que para que el análisis tenga la mayor utilidad posible, es fundamental disponer de la mayor cantidad de evidencia, sobre todo datos completos de los estudios de fase III (intermedios o datos finales) y así optimizar el análisis y el asesoramiento a brindar.

Este proceso ha estado guiado por la necesidad de ofrecer a la población vacunas con un perfil de eficacia y seguridad adecuado, acorde a las necesidades epidemiológicas del país, procurando generar confianza en la población sobre la vacunación, teniendo en cuenta su rol para el control de las otras infecciones inmunoprevenibles incluidas en el esquema regular de vacunación desde larguísimo tiempo y de impacto probado.

Dado que este proceso es altamente dinámico, la revisión de la información, evidencia, experiencias y comunicaciones que van surgiendo es constante, se realizan reuniones periódicas desde agosto. Como producto de este proceso se

elabora un documento marco y resúmenes ejecutivos que se actualizan periódicamente y se elevan a las autoridades sanitarias.

2. Vacunas contra SARS-CoV-2 COVID 19

2.1 Conceptos generales

Pese al escaso tiempo transcurrido desde que se conociera la secuencia genética del virus SARS-CoV-2 actualmente se han desarrollado distintas vacunas que vienen demostrando perfiles de seguridad y eficacia suficientes como para que algunas hayan sido aprobadas de emergencia por FDA, EMA, y por distintos Ministerios de Salud y organismos reguladores nacionales (UK, ANMAT, ANVISA por ejemplo).

Dadas las características únicas de la pandemia de SARS-CoV-2, el objetivo de las vacunas contra COVID19 es reducir la mortalidad, morbilidad y el impacto social negativo debido a la transmisión de SARS-CoV2.

Esto implica considerar criterios de asignación de riesgo que son:

- Riesgo de adquirir la infección
- Riesgo de presentar enfermedad más severa y mayor mortalidad
- Riesgo de transmitir la infección a otros
- Impacto social negativo

En Uruguay dada la situación epidemiológica actual, con crecimiento sostenido de los casos, transmisión comunitaria del virus y las perspectivas que esto condiciona, la medida de la vacunación es una urgencia de salud pública y es necesario extremar los esfuerzos para iniciar una campaña de vacunación lo antes posible.

La recomendación acerca de qué vacunas utilizar, requiere del continuo y permanente análisis de todos los aspectos a considerar de las vacunas.

Dada la prioridad de lograr la mayor cobertura de los grupos objetivos, y considerando que probablemente dado el acceso se deba a recurrir a más de un tipo de vacunas, deberá considerarse muy especialmente la provisión de las diferentes condiciones de las distintas vacunas para minimizar el riesgo de errores programáticos.

Debe asegurarse la provisión de las dos dosis de la misma vacuna a cada persona.

Asimismo se deberá tener en cuenta estos aspectos a la hora de la comunicación a la población.

Al considerar más de una plataforma de vacuna, la selección entre población objetivo y tipo de vacuna a ofrecer podría estar condicionada por los mejores resultados de eficacia y seguridad en cada una de estas poblaciones. Por ejemplo: personas de 65 años y más, personas con factores de riesgo para infección grave, personas adultas jóvenes previamente sanas que pertenezcan al personal de salud.

No es posible determinar aún si con la vacunación se podrán modificar las medidas no farmacológicas de mitigación aplicadas hasta el momento, ni qué cobertura vacunal debería alcanzarse para ello.

En el mejor escenario de todos modos, la campaña llevará muchos meses, por lo que es importante que la población comprenda que para lograr el control de la epidemia se deberán mantener las medidas no farmacológicas.

Al 11 de febrero OMS reportaba 178 vacunas candidatas en fase preclínica, y 69 en fase clínica. Todas las vacunas para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 analizadas son de desarrollo acelerado. Esto ha permitido lograr diseños de vacunas que han avanzado en las fases de desarrollo clínico (I, II y III) en tan solo 11 meses, después de que la secuencia genética completa del SARS-CoV-2 se hiciera pública. Esto ha sido posible, como se refieren los expertos a nivel internacional, “debido a que la vacunología actual está científicamente mucho más avanzada, a que el desarrollo no ha partido de cero (las plataformas tecnológicas fueron culminadas previamente exploradas para los coronavirus del SARS-CoV-1 y MERS), a que grupos de expertos independientes han evaluado los datos que se generan en tiempo real para progresar rápidamente en las fases, a que muchas empresas han sido subsidiadas por gobiernos de países industrializados, organismos científicos (CEPI, GAVI) y fundaciones filantrópicas”. A esto se suma que, a pesar del corto tiempo de desarrollo, las vacunas más avanzadas han recogido importante información sobre su seguridad en los estudios de fase III. Esto se relaciona con el hecho de que para evaluar la eficacia (protección) de la vacuna en un corto período, fue necesario contar con un enorme número de voluntarios de modo de acumular un número representativo de casos positivos confirmados por RT-PCR. Esto tuvo como efecto adicional el generar una copiosa información sobre la seguridad de la aplicación de la vacuna en un alto número de individuos.

No obstante lo anterior, no todos los grupos de riesgo han estado representados igualmente en los estudios de fase II y III. Uno de los principales grupos de riesgo son los adultos mayores. Los estudios de fase III, con los que

se determina la eficacia en condiciones ideales de investigación, no tuvieron como principales variables de estudio la eficacia en la infección grave, que es la que más afecta a esta población. El porcentaje de adultos mayores incluidos en estos estudios es escaso, por lo que los datos que surgen de ellos también deben interpretarse con precaución y comunicarse adecuadamente a la población.

La información aún es parcial para otros grupos, que han sido parcialmente representadas o excluidas en los ensayos clínicos (menores de 18 años, embarazadas, alérgicos, inmunosuprimidos, etc.) y la recomendación de vacunación depende del balance riesgo beneficio individual.

2.2 Características de las vacunas

Las vacunas que están en proceso de desarrollo y evaluación pertenecen a cuatro plataformas: vacunas basadas en ácidos nucleicos (ARN o ADN), vacunas basadas en vectores virales, vacunas de subunidades proteicas (y VLP *virus like protein*), y vacunas de virus inactivados.

2.2.1 Vacunas basadas en ácidos nucleicos (ARN o ADN)

Son un nuevo tipo de vacunas elaboradas a partir de ácidos nucleicos.

Vacunas de ARN

Son elaboradas con nanopartículas de ARN que tienen información para producir proteína S de SARS-CoV-2; una vez que ingresan a la célula se comienza a producir la proteína para estimular el sistema inmune. Dado que se trata de una plataforma nueva para vacunas, se carece de información previa acerca de aplicación masiva y eventuales efectos inesperados en personas con condiciones especiales.

Han mostrado muy buena inmunogenicidad, son de más fácil producción. En algunos casos requieren mayores exigencias respecto a la cadena de frío (-70°C en el caso de una de ellas) y sin experiencia de uso en el mercado hasta diciembre de 2020 que se comenzó a aplicar por primera vez en el Reino Unido y luego se extendió a otros países, con pocos datos de seguridad en grandes poblaciones.

Las vacunas analizadas elaboradas con esta plataforma son las vacunas de Pfizer, Moderna y CureVac.

Pfizer: el análisis de inmunogenicidad de esta vacuna se basa en la determinación de anticuerpos con la proteína S del virus, particularmente contra la región de unión al receptor (RBD, del inglés *Receptor Binding Domain*), los cuales alcanzan títulos superiores a los desarrollados en el curso de la infección con el virus. Estos anticuerpos además tienen alto potencial neutralizante. Es una de las vacunas que tiene un estudio de fase III finalizado, mostrando efectividad vacunal alta (95%, IC 95%: 90.3 – 97.6), y que cuenta con aprobación de uso de emergencia en varios países y por la OMS. Para mayores de 65 años la eficacia fue de 94.7% (1 vs 19 casos, IC 95%: 66.7 – 99.1), y para mayores de 75 años corresponden a un bajo número de casos, con una eficacia vacunal de 100% (0 vs 5 casos; IC 95%: –13.1 – 100.0). La eficacia en infección severa fue 66.3% (IC 95%: –125.5 – 96.3). Los datos de eficacia con o sin infección previa a los 7 días de la 2ª dosis son de 94.6% (98.9–97.3).

Los eventos adversos (EA) tras las dos dosis, en general, ocurrieron en 27% del grupo vacunado y 12% del grupo control, de los cuales 1.2% y 0.6% respectivamente fueron graves (grado 3) y 0.1% en cada grupo amenazó la vida (grado 4). Los efectos adversos locales, a 2 meses de seguimiento, fueron más frecuentes en adultos jóvenes que en mayores de 55 años. Los efectos adversos locales severos luego de la primera y segunda dosis fueron $\leq 0.6\%$ y no hubo reacciones grado 4 (potencial riesgo vital). Los EA vinculados a la reactogenicidad más frecuentes fueron: dolor sitio inyección (> 80%), fatiga (> 60%), cefalea (> 50%), mialgias y escalofríos (>30%), artralgia (> 20%), pirexia y endurecimiento sitio inyección (> 10%).

Dada la frecuencia de este tipo de EA, en España se ha decidido no vacunar a los integrantes de un mismo servicio de salud el mismo día para evitar EA al mismo tiempo en varias personas. El grupo considera que esta estrategia es muy oportuna y evita riesgos innecesarios de sobrecarga del sistema de salud. A esto se suman los riesgos de alergias graves ocurridos en los individuos vacunados en condiciones reales a los pocos días de comenzada la vacunación en el Reino Unido y Estados Unidos. Dado que son datos de postcomercialización, no es posible determinar la magnitud en frecuencia y comparar con la frecuencia de este evento adverso para otras vacunas. Según datos recientes en Estados Unidos, la tasa es de 11 cada millón de dosis administradas.

La OMS considera como contraindicación su uso en caso de historia de reacción alérgica severa a cualquier componente de la vacuna, y no debe ser utilizada en personas con historia de alergia severa a polietilenglicol (PEG) o moléculas relacionadas a éste. Y considera una precaución el antecedente de una reacción alérgica grave a otra vacuna o inyectable.

El grupo de trabajo entiende que es una de las vacunas que tiene mayor información disponible, con datos promisorios de corto plazo, sobre todo para eficacia en infección sintomática. Ha sido aprobada para su uso de emergencia en Estados Unidos, Canadá, México, Europa, Chile y Argentina, entre otros. Es la primera vacuna avalada por la OMS. Ésta recomienda la aplicación de las dos dosis en un intervalo entre 21 y 28 días, con un máximo de 42 días, e insta a los países a asegurar recibir la segunda dosis. El grupo considera que este aspecto es fundamental, que se deben respetar las pautas posológicas con las que fueron aprobadas las vacunas para asegurar el beneficio reportado, y además este aspecto es un componente importante para minimizar los riesgos de surgimiento de variantes resistentes.

La OMS considera que el uso en algunos grupos de personas donde aún la información sobre la eficacia y/o seguridad es escasa, requiere de algunas precauciones y consideraciones, y que la vacunación debe considerarse según riesgo de infección. Estos grupos son: mayores de 85 años, menores de 16 años, embarazadas, mujeres en lactancia, portadores de VIH, inmunocomprometidos, enfermedades autoinmunes, infección SARS CoV 2 previa, personas que recibieron tratamiento para COVID19, personas cursando la COVID 19, personas portadoras de parálisis de Bell.

Presenta como desventaja la alta exigencia de la cadena de frío (-70°C).

Su aplicación requiere la implementación de infraestructura para la cadena de frío necesaria a nivel nacional para su arribo, almacenamiento y distribución, así como la capacitación del personal de salud a cargo de la administración de la vacuna. Además, será necesario contar con lugares seguros para la vacunación, por el riesgo de reacciones alérgicas graves y el mantenerse en el lugar de vacunación entre 15 y 30 minutos.

Moderna: induce una fuerte respuesta humoral, definida por altos títulos de anticuerpos con la proteína S del virus, particularmente contra la RBD, tanto en adultos jóvenes como mayores de 70 años, los cuales son superiores a los desarrollados en el curso de la infección con el virus. Estos anticuerpos además tienen alto potencial neutralizante, determinado por diferentes técnicas. Los niveles de anticuerpos inducidos por la vacunación se mantienen altos al menos por 119 días. Además, la formulación vacunal es capaz de inducir respuesta celular polarizada hacia un perfil Th1, caracterizada por la producción de IFN- γ . Ambos componentes inducidos, humoral y celular, están fuertemente asociados a una respuesta efectiva contra infecciones virales. El estudio de fase III mostró adecuada eficacia vacunal, 94,1% (89.3a96.8), con datos promisorios también en mayores de 65 años (4 vs 129 casos, 86.4%, IC 95%: 61.4 – 95.5) y en los casos severos (indica una eficacia de 100% pero no

muestra IC). Presentan datos de eficacia en individuos con factores de riesgo de infección grave con buena eficacia pero son datos de fase III intermedios. Los datos en población ya expuesta a la infección aún son limitados.

El perfil de seguridad a 9 semanas muestra una frecuencia de efectos adversos locales alta (primera dosis: 87.4%, segunda dosis: 90.5%) y sistémicos (primera dosis: 57%, segunda dosis: 81.9%) alta, con una severidad para los locales de 4% y 7% (primera dosis y segunda dosis respectivamente) y para los sistémicos de 3.2 y 17.4% respectivamente, más frecuentes que con la vacuna de Pfizer. La frecuencia de eventos que amenazan la vida es <0.1% y similar entre vacuna y placebo.

Presenta como desventaja las exigencias de la cadena de frío, si bien son menores que para la vacuna de Pfizer (-20°C).

Es una vacuna aprobada para su uso de emergencia en Estados Unidos, Canadá y Europa.

Tras el inicio de la vacunación en Estados Unidos se conoció por prensa el primer caso de alergia grave tras la vacunación.

La contraindicación para recibir la vacuna es la anafilaxia a cualquier componente de la vacuna.

CureVac: los reportes de estudios de inmunogenicidad con esta vacuna muestran Para dosis de 12µg (n=11): 90% seroconversión de Ac contra prot S (día 43), 100% seroconversión de Ac neutralizantes (día 43) a los 15 días de la segunda dosis. El perfil de seguridad muestra una frecuencia de efectos adversos locales (mayor a 80 %) y sistémicos (100%) muy alta, con una severidad para los sistémicos de aproximadamente 13 y 35 % para la primera y segunda dosis, más frecuentes que con las vacunas de Pfizer y Moderna. Se conoce el diseño del estudio de fase III. Fue recientemente presentado ante la Agencia Europea del Medicamento para su consideración.

Vacunas de ADN

Al igual que las vacunas a ARN, las vacunas a ADN son plataformas nuevas que nunca se han aplicado masivamente en humanos. La trayectoria de este tipo de vacunas es más extensa que para las vacunas a ARN, ya que existen vacunas a ADN aprobadas para uso animal. En lo que refiere a humanos, las mismas han alcanzado evaluaciones clínicas de fase I.

Inovio: esta vacuna se administra intradermicamente a través de un dispositivo de electroporación (CELLECTRA 2000), que facilita la entrada del ADN en las células. Los reportes de estudios de inmunogenicidad con esta vacuna son completos pero se basan en un número de muestras bajo. Con la dosis más alta (2 mg) se induce un alto porcentaje de seroconversión de anticuerpos contra la proteína S (95 %) y de anticuerpos neutralizantes (84%), a las dos semanas después de la segunda dosis. Además, en todos los individuos vacunados se indujo una respuesta celular polarizada hacia un perfil Th1, con producción de IFN- γ y TNF- α (y ausencia de inducción de producción de IL-4).

El perfil de seguridad a corto plazo (al igual que las restantes vacunas) muestra escasos efectos adversos locales (10%) y sistémicos (10%), los cuales fueron en su totalidad leves (grado 1).

2.2.2. Vacunas basadas en vectores virales

Son plataformas con alguna experiencia de uso no masivo a nivel mundial. Como por ejemplo las usadas para las vacunas del Ébola. Las de vector viral humano tienen como riesgo potencial el desarrollo de anticuerpos contra el vector. En este grupo quedan comprendidas las vacunas de Astra Zeneca, Janssen, Cansino, Sputnik V.

AstraZeneca: el esquema de dos dosis de la vacuna induce niveles de anticuerpos contra la proteína S, tanto en adultos jóvenes como mayores de 70 años, similares a los desarrollados durante la infección, los cuales se mantienen al día 56. Estos anticuerpos presentan capacidad neutralizante determinada por varias técnicas. Además, se ha determinado que la preparación vacunal induce respuesta celular polarizada hacia un perfil Th1, con producción de IFN- γ . Sin embargo, a diferencia de la respuesta humoral, la respuesta celular no se potencia con una segunda dosis de la vacuna.

Los datos de fase II y del intermedio de fase III muestran efectos adversos sistémicos sobre todo fiebre en un porcentaje alto de individuos. El perfil de seguridad muestra una frecuencia de efectos adversos locales (88 %) y sistémicos (86%) alta para cohorte de 18–55 años con la primera dosis, con grado de severidad para los sistémicos de aproximadamente 5 %. A diferencia de las vacunas a ARN, los efectos adversos son menos frecuentes y severos

con la segunda dosis. Además, la frecuencia de los efectos adversos y su severidad disminuye a medida que aumenta la edad de los vacunados.

Para la vacuna de AstraZeneca, los datos actuales han determinado su aprobación en Reino Unido, Argentina y EMA. A pesar de utilizar mismos estudios clínicos para la aprobación, ambas agencias europeas obtienen valores sutilmente diferentes debido a la población que incluyen para los cálculos: la EMA los basa en la población que recibe las dosis en el intervalo finalmente aprobado entre 4 y 12 semanas (n 10468) y UK en los que la reciben entre 4 y 26 semanas (n 11636). Estas diferencias determinan variaciones en los valores de eficacia: 70.42% (58.84–80.63) vs 59.5% (45.8–69.7) respectivamente. El grupo considera que el valor de EMA es más acorde con la forma de uso que tendrá la vacuna según sus características de aprobación.

De los resultados de un estudio que está en pre impresión se concluyó que una dosis de la vacuna tiene adecuada eficacia y que los intervalos interdosis más largos tienen más beneficio que los más cortos. Este estudio recoge resultados de los protocolos que ya habían mostrado los datos intermedios (con 131 casos) y muestra la eficacia vacunal de la combinación de las dos pautas posológicas con un número de casos que llega a 332. La eficacia promedio de ambas pautas fue de 66.7% (57.4–74), levemente por debajo del hallado en el estudio intermedio anterior. Sin embargo, con ambas dosis estándar en los que recibieron 2 dosis con un intervalo de 12 semanas la eficacia fue de 82.4% (62.7–91.7), muy superior a la hallada para intervalos de 6 o menos semanas (54.9%)

Con una dosis estándar única la eficacia vacunal a los 90 días fue 76% (59–86). Los autores creen necesaria una segunda dosis para prolongar la protección dado el correlato de esta con el aumento de los anticuerpos neutralizantes. Los datos considerando sólo los asintomáticos aún no muestran eficacia estadísticamente significativa ni con 2 dosis estándar con intervalo 12 semanas ni con una dosis estándar, sin embargo cuando se combinan pacientes asintomáticos y sintomáticos los valores de eficacia mejoran, lo que sugiere que podrían tener efecto en la transmisión viral, pero esto aún no es concluyente. El estudio no muestra datos de eficacia según severidad ni por grupo de edad.

Es importante señalar que a partir de los 14 días de la primera dosis se observó una eficacia de 76% (59–86) que se mantuvo por 90 días, por lo que la protección vacunal comenzaría desde la primera dosis. El grupo SAGE de la OMS reunido el 8/2/21 mantuvo como recomendación no usar límite superior

de edad basados en datos de inmunogenicidad y seguridad, a pesar de la falta de evidencia por variables clínicas, y respaldó el intervalo entre 4 y 12 semanas, con preferencia por el intervalo más largo de 12 semanas.

El grupo considera que se debe utilizar la pauta de dosis estándar y el intervalo interdosis de 12 semanas. Con los datos de inmunogenicidad y seguridad actuales, las recomendaciones internacionales y el contexto de disponibilidad actual de vacunas, el grupo apoya el uso en mayores de 18 años sin límite superior de edad.

El perfil de seguridad que se evaluó con una cohorte más grande, que por lo menos recibió una dosis y es de aproximadamente 12000 individuos presenta el perfil de riesgo analizado en la tabla de resultados. Se destaca la importancia de la adecuada monitorización de los eventos neurológicos.

Janssen: la administración de una única dosis de vacuna logra 99% de seroconversión, medida como desarrollo de anticuerpos contra la proteína S al día 29. Dichos anticuerpos tienen capacidad de neutralizar al virus, aunque inferior a los desarrollados durante la infección natural. Además, se ha determinado que la vacuna induce una respuesta celular polarizada hacia un perfil Th1, con aumento de células T CD4+ y CD8+ productoras de IFN- γ . La inmunogenicidad de la vacuna no se ve comprometida en personas mayores a 65 años, induciendo respuestas humoral y celular comparables.

El perfil de seguridad muestra una frecuencia de efectos adversos locales (59%) y sistémicos (64%) alta para cohorte de 18–55 años, con una severidad para los sistémicos de aproximadamente 11 %. La frecuencia de los efectos adversos y su severidad disminuyen drásticamente en personas mayores de 65 años (27 y 36% efectos adversos locales y sistémicos, respectivamente, con solo 1% de efectos adversos severos).

La principal ventaja de esta vacuna sería su esquema de una sola dosis en tanto los datos de eficacia que se están generando en el estudio de fase III la avalen. En este estudio también se está ensayando el esquema de dos dosis. El vector viral que utilizan es adenovirus humano (Ad26). Los estudios fase I/II no incluyen análisis de inmunidad preexistente contra el vector, por lo que se desconoce el efecto que esto pueda tener sobre el desarrollo de la respuesta inmune protectora. No hay resultados de fase III. Se esperan datos intermedios de fase III para enero. Aún no se encuentra en uso.

CanSino: la respuesta inmune inducida por esta vacuna está caracterizada por una inducción de anticuerpos contra el RBD de la proteína S, con capacidad de neutralizar al virus. El porcentaje de seroconversión, determinado por anticuerpos contra el RBD (Receptor Binding Domaine) de la proteína S, es de 96%. Asimismo, la vacuna induce una respuesta celular polarizada hacia un perfil Th1, con aumento de células T CD4+ y CD8+ productoras de IFN- γ . Es la única vacuna para la cual se ha analizado cómo influye la preexistencia de inmunidad frente al vector en la inmunogenicidad de la vacuna, observándose una disminución de la misma. La edad de la persona vacunada también influye sobre la inmunogenicidad de la vacuna, siendo ésta menor (principalmente en lo que refiere a anticuerpos neutralizantes) en adultos mayores a 55 años.

El perfil de seguridad muestra una alta incidencia de efectos adversos (77%), habiendo una frecuencia de 9% de efectos adversos severos, principalmente fiebre grado 3 (8%). La tolerabilidad a la vacuna aumenta en adultos mayores a 55 años.

Al igual que la vacuna de Janssen, la principal ventaja de esta vacuna es su esquema de una sola dosis. A diferencia de ésta, la vacuna de Cansino utiliza el adenovirus humano Ad5 como vector viral (uno de los más prevalentes a nivel mundial). No se cuenta con estudios de fase III, pero está aprobada en China para uso local.

Sputnik V: esta vacuna combina dos vectores virales (Ad26 y Ad5) en la primera y segunda dosis, respectivamente, y está formulada de forma líquida (pronta para usar) o liofilizada (que facilita su transporte). Ambas formulaciones inducen niveles de anticuerpos contra el RBD de la proteína S superiores a los desarrollados durante la infección natural. La capacidad neutralizante de los anticuerpos inducidos es comparable con los presentes en suero de pacientes convalecientes. Los resultados intermedios de fase III demuestran además que la vacuna es capaz de inducir respuesta de anticuerpos en voluntarios mayores de 60 años, con las mismas características anteriormente mencionadas. Además, las preparaciones vacunales generan células T CD4+ y CD8+ específicas contra el virus, que son capaces de producir IFN- γ . Es de mencionar, que como todas las vacunas a vectores virales, la vacunación genera inmunidad frente al vector, poniendo en duda el potencial de futuras inmunizaciones basadas en el mismo. La diferencia de

esta vacuna es que utiliza dos subtipos (Ad26 y Ad5), lo que disminuiría el riesgo de desarrollo de anticuerpo con la segunda dosis.

El perfil de seguridad de la vacuna en su formulación pronta para usar (líquida) muestra una alta incidencia de efectos adversos (40% locales, y 95% sistémicos), fundamentalmente cuando se aplica el componente Ad26 de la vacuna (77% sistémicos). A diferencia de las vacunas previamente mencionadas, los efectos adversos son principalmente grado 1, y escasos grado 2, no reportándose efectos adversos severos. Los efectos adversos son más severos con la segunda dosis. En comparación con la formulación líquida, la preparación liofilizada es mucho menos reactogénica (60% locales, y 30% sistémicos).

Los datos del estudio de fase III analizados corresponden al análisis intermedio de 19866 individuos de 18 años o más (randomizados 3:1 vacunados con la preparación líquida : placebo), de los 40000 que tienen pensado incluir en el estudio final. La variable primaria de eficacia es prevención de enfermedad COVID19 PCR+ dentro de los 6 meses de la segunda dosis, pero los resultados presentados corresponden a esta variable medida a partir de los 21 días de la randomización. Se incluyeron 11% de individuos de 60 años o más y 25% con por lo menos una comorbilidad. Se analizaron los datos de 78 casos, 16 de 14964 en el grupo vacunal y 62 de 4902 en el grupo control. Estos datos demuestran una eficacia de 91,6% (IC 95%: 85,6 – 95,2). La eficacia de la vacuna es homogénea en los distintos estratos etarios analizados. En los mayores de 60 años, se observaron 2 casos de infección (en 1611) en el grupo vacunados, y 8 casos (en 533) en el grupo placebo (eficacia 91,3 IC 95: 67,1 – 98,3). No hay datos de eficacia en mayores de 75 años. Hubo 20 casos severos (de los cuales 19 fueron moderados y 1 extremadamente severo), y pertenecían todos al grupo placebo (Eficacia 100%, IC 95 94,9 – 100).

40% de los vacunados tuvieron algún EA, entre los más frecuentes: síndrome tipo influenza, reacción local, fiebre, astenia, la mayoría leves; hubo 0.3% de EA grado 3: (igual que en rama placebo), sin diferencias entre los adultos jóvenes y los mayores de 60 años. Ninguno de los EA serios se vinculó a la vacunación. No reportaron eventos de alergia severa. El análisis de la información proporcionada muestra un perfil de eficacia muy bueno y de seguridad muy aceptable. El grupo considera que los datos comunicados son

bastantes completos y positivos, aunque resta obtener resultados concretos con adultos mayores de 75 años. A pesar de los datos promisorios con una dosis, el grupo considera necesario inmunizar con dos dosis hasta tanto no se obtenga evidencia sólida que sustente esta recomendación. Aprobada para uso de emergencia en Rusia, Argentina, Argelia, Paraguay, Bolivia, Bielorrusia, Venezuela, Serbia, y otros países. La forma líquida requiere conservación a -18°C .

2.2.3 Vacunas inactivadas y de subunidades proteicas: se destacan por su mayor experiencia de uso y buen perfil seguridad. La inmunogenicidad de los estudios de fase II muestran resultados menores que los obtenidos con otras plataformas, y los datos en adultos mayores pueden ser menores que en adultos jóvenes.

Coronavac: induce el desarrollo de anticuerpos contra el RBD de la proteína S, que tienen potencial neutralizante. Se alcanzan muy altos porcentajes de seroconversión, cercanos al 100%, que dependen de la dosis y del esquema de inmunización utilizado. El análisis de la respuesta celular inducida es preliminar (solo en fase I) y no permite concluir la inducción de respuesta tipo Th1. Este dato es de suma importancia ya que esta vacuna está formulada con hidróxido de aluminio como adyuvante. Está ampliamente reportado que las vacunas adyuvantizadas con aluminio, en cualquiera de sus presentaciones, polarizan la respuesta inmune hacia un perfil Th2. Si bien este tipo de respuesta permite el desarrollo de anticuerpos capaces de neutralizar el virus e inhibir su entrada a las células, la inducción de células T CD8+ con potencial de eliminar células ya infectadas por el virus (efectores de respuesta Th1) se ve comprometida. Por los estudios de fase II, la respuesta inmunogénica es menor que para otras plataformas, y no incluyen sueros de pacientes convalecientes para su comparación.

El perfil de seguridad muestra escasos efectos adversos locales (10–20%) y sistémicos (aprox. 10%), los cuales fueron en su totalidad grado 1.

Los datos de fase III para evaluar su eficacia son parciales, y aún no se cuentan con los datos definitivos. El dato de eficacia de enfermedad sintomática global es de 50,3% (IC 95: 35,26 – 61,98), para Brasil, levemente por encima del 50%, mínimo estipulado por la OMS. En Turquía informan eficacia de 91 %.

Tiene aprobación para uso en China, Brasil, Indonesia, Turquía y Chile. En estos países, su aprobación de emergencia está sujeta al seguimiento continuo de la información que va brindando el laboratorio.

Sinopharm: ambas vacunas, Beijing y Wuhan, presentan similares características que Coronovac. Inducen el desarrollo de anticuerpos contra la proteína S, con potencial neutralizante, después de la segunda dosis (aproximadamente 100% de seroconversión). Además, la vacuna de Beijing demostró ser inmunogénica en adultos mayores de 60 años, aunque la respuesta inducida presentaba una cinética de desarrollo más lenta. Ningún ensayo incluyó sueros de pacientes convalecientes para su comparación con los inducidos por la vacunación. Tampoco se analizó la respuesta celular inducida por estas vacunas formuladas con hidróxido de aluminio como adyuvante.

Con respecto al perfil de seguridad, ambas vacunas muestran una baja frecuencia de efectos adversos locales (16 y 38% para Wuhan y Beijing, respectivamente) y sistémicos (5 y 8%) para cohorte de 18–55 años, sin efectos adversos severos. La frecuencia de los efectos adversos es aún menor en personas mayores de 65 años (38 vs 17% y 8 vs 4% efectos adversos locales y sistémicos, respectivamente).

El estudio de fase III en Perú estuvo momentáneamente detenido evaluando dos casos de Síndrome de Guillain Barré pero ya se retomó. No hay resultados de estudios de fase III. Tiene aprobación para uso en China.

Barath: la vacuna induce altos niveles de anticuerpos contra la proteína S, su RBD, así como contra otras proteínas del virus, superior a los desarrollados en el curso de la infección natural por el virus, los cuales se mantienen elevados al menos por 104 días. Estos anticuerpos tienen capacidad neutralizante tanto contra la cepa de virus vacunal, como contra otras no relacionadas. Asimismo, la inmunización induce una respuesta celular polarizada hacia un perfil netamente Th1, con inducción de células de memoria.

Esta vacuna presenta escasos efectos adversos (menor a 5% en frecuencia y sin efectos adversos severos).

No hay resultados aún de los estudios de fase III. No está en uso.

Si se consideran los datos de los análisis intermedios no publicados, informados por prensa, y considerando además la información previa sobre similares mecanismos de acción y experiencia previa de uso, las vacunas

inactivadas son las que ofrecen, empíricamente, más confianza sobre todo en su perfil de seguridad. Pero no es información que surja de los estudios de fase III finalizados ni por datos de eficacia. Ninguna de estas vacunas cuenta con aprobación por agencias reguladoras de medicamentos a nivel internacional de las más reconocidas en nuestro país como FDA o EMA.

Novavax: esta preparación a subunidades proteica (proteína S) formulada con adyuvante Matrix-M1 (basado en saponinas) induce el desarrollo de alto títulos de anticuerpos contra la proteína S, con capacidad neutralizante, superiores a los desarrollados durante la infección natural por el virus. Además, la vacuna induce una respuesta celular polarizada hacia un perfil Th1, con aumento de células T CD4+ productoras de IFN-g.

El perfil de seguridad muestra efectos adversos locales (70%) y sistémicos (45%) altos, principalmente grado 1, con escasos grado 2. Estos se incrementan en frecuencia (89% y 73%, respectivamente) y severidad (8% grado 3) con la segunda dosis.

No hay aún estudios de fase III, y la vacuna no está en uso.

3. Lo que no se sabe sobre las vacunas en fases avanzadas de investigación disponibles y de las ya aprobadas:

- Seguridad a mediano y largo plazo
- Eficacia en subgrupos de personas por edad (sobre todo 65 y 75 años y más), comorbilidades, infección SARS Cov 2 previa
- Eficacia en asintomáticos (prevención de transmisión)
- Eficacia en casos severos, hospitalizaciones, ingreso a CTI, muertes (no hay estudios aún que muestren datos al respecto como variables primarias de análisis)
- Duración de la inmunidad
- Pauta final de administración
- Precauciones y contraindicaciones finales para su uso
- Efectividad y seguridad en condiciones reales de uso
- Impacto en la necesidad de mantener las medidas no farmacológicas de contención aplicadas hasta el momento
- Cobertura vacunal requerida para alcanzar los beneficios esperados.
- Uso concomitante con otras vacunas, por ejemplo antigripal

- Eficacia comparativa entre diferentes plataformas de vacunas contra SARSCoV 2
- Intercambiabilidad entre vacunas contra SARS Cov-2
- Necesidad de revacunación
- Cambios en caso que haya mutaciones del virus.
- Prevención de infección en individuos inmunosuprimidos
- Beneficio en menores de 16 años
- Beneficios y riesgos en mujeres inadvertidamente embarazadas
- Impacto en los individuos que incumplen las medidas de bioseguridad (mascarillas, distanciamiento físico,
- Efecto en la carga viral o en la probabilidad de contagiosidad de los infectados
- Efectividad en reducir los síntomas prolongados o las secuelas

4. Datos disponibles de las vacunas aprobadas de emergencia

Vacuna de Pfizer

El EA más relevante tras el inicio de su uso ha sido el de alergias, que se han observado en EEUU en una tasa de 11.1 /millón dosis administradas. Por comunicado de prensa de la MHRA, eventos adversos alérgicos que sumaron contraindicación de uso en pacientes con reacciones alérgicas graves y en EEUU como precaución. El SAGE de la OMS contraindica su uso en caso de historia de reacción alérgica severa a cualquier componente de la vacuna, y no debe ser utilizada en personas con historia de alergia severa a polietilenglicol (PEG) o moléculas relacionadas a éste. Y considera una precaución el antecedente de una reacción alérgica grave a otra vacuna o inyectable. Recomienda que estas personas deban permanecer en el lugar de vacunación por 30 minutos, para poder asistir inmediatamente una complicación de este tipo.

Dado que las reacciones de anafilaxia también pueden ocurrir en personas sin el antecedente previo, la OMS recomienda que esta vacuna se administre solo en lugares donde se pueda tratar a un paciente con anafilaxia y que todos los vacunados sean observados por 15 minutos luego de la vacunación.

Al sistema de farmacovigilancia español, entre 27 diciembre y 12 enero 2021, se notificaron 374 notificaciones que correspondería a 79 notificaciones por cada 100.000 personas vacunadas y hasta el 24 de enero asciende a 138 notificaciones por cada 100.000 dosis administradas. El análisis de ESAVI mostró que los eventos más frecuentes fueron los trastornos generales como

fiebre o malestar general, seguidos de los trastornos del sistema nervioso (mayoritariamente cefaleas y mareos) y gastrointestinal (principalmente náuseas y diarrea), independientemente del grupo de edad o del sexo de las personas vacunadas. Hasta el 24 de enero de 2021, se han identificado en España 8 casos que cumplen criterios de anafilaxia (7,2 por millón de dosis administradas). La AEMPS recomienda no administrar una segunda dosis de la vacuna a aquellos pacientes que hayan presentado una reacción alérgica clínicamente relevante (anafilaxia, angioedema, urticaria generalizada, manifestaciones respiratorias como asma o rinitis) tras recibir la primera dosis y derivar al paciente a un servicio de alergología para estudio. En 5 de los casos (63%) constaban antecedentes personales de urticaria o alergia a medicamentos o alimentos. En el 63% de los casos, los síntomas se iniciaron en los primeros 30 minutos tras la vacunación. En el 75% de los casos, se administró adrenalina como tratamiento y todos los pacientes se recuperaron o estaban en recuperación en el momento de la notificación.

El 28 de enero la EMA finalizó la revisión del primer informe mensual de Comirnaty, que analiza los datos de seguridad mundiales del mes de diciembre de 2020. La evaluación del PRAC concluye que los datos revisados están en línea con lo que se conoce sobre el perfil de seguridad de esta vacuna.

Debido a los casos que se notificaron en Noruega en ancianos frágiles vacunados con Comirnaty con desenlace mortal, el PRAC ha revisado todas las notificaciones con este desenlace en personas de cualquier edad a nivel mundial. Estos casos ocurrieron en pacientes con diversos tratamientos y enfermedades de base cuya progresión explica el desenlace, sin que pueda establecerse relación con la vacuna. El Comité concluyó que no es necesario tomar ninguna medida en relación a las recomendaciones de uso para este grupo de edad.

Vacuna Moderna

También se han comunicado casos de alergias graves en EEUU y Canadá. En España al 24 enero se habían comunicado 96 ESAVI por cada 100.000 dosis administradas. Los trastornos generales como fiebre o dolor en la zona de inyección han sido los más frecuentemente notificados, seguidos de los trastornos del sistema nervioso (mayoritariamente, cefaleas y mareos) y del sistema musculoesquelético (principalmente, dolor de la extremidad donde se administró la vacuna y artralgia).

Vacuna Sputnik V (Información de Argentina)

Se cuentan con los informes de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud de Argentina que semanalmente van actualizando el número de notificaciones

espontáneas con respecto al número de dosis administradas y el tipo de ESAVI notificado. El último informe al 9/2 de un total de 16.455 ESAVI tras la aplicación de 436.269 dosis reportadas en el Registro Federal de Vacunación Nominalizado (NoMiVac) registradas hasta la fecha señalada. SIIISA. De los eventos notificados, el 99,5 % fueron leves y moderados, 84 eventos (0,5%) fueron hospitalizados para tratamiento sintomático con recuperación. Los más frecuentes fueron fiebre, cefalea, mialgias, reacciones locales, alergia y síntomas gastrointestinales. Los errores programáticos más frecuentes fueron la aplicación de dosis con intervalo menor al recomendado, administración de segundo componente como primera dosis o primer componente como segunda dosis. También se vacunaron inadvertidamente personas gestantes y en periodo de lactancia, que se encuentran en seguimiento clínico. Se han notificado dos casos de Síndrome de Guillen Barre, uno catalogado como indefinidos y otro no concluyente.

5.Sugerencias y recomendaciones

En términos generales las vacunas contra SARS-CoV-2 COVID 19 aprobadas hasta el momento se muestran con perfiles de eficacia y seguridad adecuados. Es destacable que se hayan podido desarrollar en forma rápida, constituyendo una herramienta fundamental para avanzar en el control de la pandemia. Dada la situación epidemiológica, la vacunación contra COVID es una urgencia de salud pública.

Es imprescindible establecer un seguimiento y estricta vigilancia de todos los aspectos (seguridad, inmunogenicidad, impacto, efectividad) una vez iniciada la campaña de vacunación.

Dado las diferentes plataformas y los distintos procesos de desarrollo de estas vacunas, la comparación de eficacia y de seguridad entre vacunas no siempre puede establecerse y debe analizarse con cautela.

Dado que es prioritario lograr la mayor cobertura de los grupos objetivos, y considerando que, dados los mecanismos de acceso actual a vacunas, se deba a recurrir a más de un tipo de vacunas, deberá considerarse muy especialmente la previsión de las diferentes condiciones de las distintas vacunas para minimizar el riesgo de errores programáticos y asegurar la provisión de las dos dosis de la misma vacuna a cada persona.

Es fundamental optimizar la comunicación acerca de todos los aspectos de las vacunas a la población (incluyendo al personal de salud).

Es clave lograr adherencia y alcanzar buenas coberturas para lograr los objetivos planteados con la vacunación.

Aún en el mejor escenario, lograr la inmunidad en la comunidad será un proceso de varios meses, por lo que deberán mantenerse las medidas no farmacológicas de prevención y control.

6. Bibliografía

-OMS. La carrera por el desarrollo de una vacuna contra la COVID 19.

<https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>

-OPS. Vacunas contra la COVID 19. <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19>

-NYT. Coronavirus Vaccine Tracker.

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

-RACIM. Plataformas de vacunas COVID-19.

<https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/racim-plataformas-de-vacunas-covid-19-48734>

-Dong, Y., Dai, T., Wei, Y. et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. Sig Transduct Target Ther 5, 237

(2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>

-Mennechet FJD, Paris O, Ouoba AR, Salazar Arenas S, Sirima SB, Takoudjou Dzomo GR, Diarra A, Traore IT, Kania D, Eichholz K, Weaver EA, Tuailon E, Kremer EJ. A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence. Expert Rev Vaccines. 2019 Jun;18(6):597-613. doi:

10.1080/14760584.2019.1588113. Epub 2019 May 27. PMID: 31132024.

-Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:237 ;_

<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>

<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>

-DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines.

<https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1>

-Xia S, Zhang Y, Wang Y et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. The Lancet Infectious Diseases, October 15, 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)

-Zhang Y, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. The Lancet Infectious Diseases November 17, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).

-Ella R, et al. Safety and immunogenicity clinical trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 (a phase 2, double-blind, randomised controlled trial) and the persistence of immune responses from a phase 1 follow-up report. medRxiv 2020.12.21.20248643; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248643>

-Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. N Engl J Med January 13, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2034201.

-Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. N Engl J Med 2020 Dec 10;383(24):2320-2332. doi: 10.1056/NEJMoa2026920.

-Widge A. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. N Engl J Med 2021; 384:80-82. DOI: 10.1056/NEJMc2032195

-Jennifer M. Dan, Jose Mateus, Yu Kato, Kathryn M. Hastie, Caterina E. Faliti, Sydney I. Ramirez et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection.

bioRxiv 2020.11.15.383323; doi:
<https://doi.org/10.1101/2020.11.15.383323>

–Franck J. D. Mennechet, Océane Paris, Aline Raissa Ouoba, Sofia Salazar Arenas, Sodiomon B. Sirima et al. A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence, *Expert Review of Vaccines*, 2019; 18:6, 597–613, DOI: [10.1080/14760584.2019.1588113](https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1588113)

–Polack FP, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid–19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;NEJMoa2034577. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

–Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS–CoV–2 Vaccines. *N Engl J Med* December 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMra2035343

–FDA. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS) EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE PFIZER–BIONTECH COVID–19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID–19). <https://www.fda.gov/media/144413/download>

–OMS. ¿A quién puede administrarse la vacuna contra la COVID–19 de Pfizer–BioNTech?

https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19--vaccine?adgroupsurvey=%7badgroupsurvey%7d&gclid=Cj0KCQiA3smABhCjARIsAKtrg6JHYajNliYmGpyhpJhInC6tVMGFuG9meZmFXLUWnVs_xTxPIxXS3QaAmVUEALw_wcB

–Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al., for the COVE Study Group. [Efficacy and Safety of the mRNA–1273 SARS–CoV–2 Vaccine. *N Engl J Med* December 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389)

–FDA. [FDA EUA Moderna COVID–19 Vaccine Fact Sheet for Healthcare Providers. <https://www.fda.gov/media/144637/download>](https://www.fda.gov/media/144637/download)

–OMS. [Recomendaciones provisionarias de la OMS sobre la vacuna de Moderna. <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19>](https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19)

-Logunov DY e tal. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet, Published:February 02, 2021

-Voysey M, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet December 08, 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).

-MHRA. [Information for Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccine AstraZeneca](#)
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/951851/uk-clean-spc-covid-19-vaccine-astrazeneca-reg174.pdf