

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i1>

**Efectividad en la creación de anticuerpos neutralizantes de Espiga-S1 en pacientes vacunados contra Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)**

*Effectiveness in the creation of Spike-S1 neutralizing antibodies in patients vaccinated against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*

*Eficácia na criação de anticorpos neutralizantes Spike-S1 em pacientes vacinados contra o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2)*

Quimis Merchán Roddy Wladimir<sup>1</sup>  
[quimis-roddy9783@unesum.edu.ec](mailto:quimis-roddy9783@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-00002-9809-365X>

**Correspondencia:** [quimis-roddy9783@unesum.edu.ec](mailto:quimis-roddy9783@unesum.edu.ec)

\* **Recepción:** 22/09/2022 \* **Aceptación:** 12/10/2022 \* **Publicación:** 19/11/2022

1. Instituto de Postgrado. Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.

## Resumen

Las vacunas son herramientas críticas para controlar la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Sin embargo, la aparición de variantes del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) puede amenazar el impacto global de las campañas de vacunación masiva. La presente investigación tuvo como objetivo analizar evidencias científicas sobre la efectividad en la generación de anticuerpos neutralizantes de Spiga-S1 en pacientes vacunados contra SARS-CoV-2. Se aplicó una metodología de diseño documental, de tipo descriptivo y exploratorio y de alcance explicativo. Se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos PubMed, SciELO, Elsevier, Redalyc, Web of Science y Cochrane Library, publicados entre los años 2018-2022. Se seleccionaron 124 artículos bajo criterios de inclusión y exclusión. Los hallazgos evidencian que la generación de anticuerpos neutralizantes de Espiga S1 ocurre dentro de las primeras dos semanas post-vacunación, independientemente del tipo vacuna. Los pacientes con patologías subyacentes o mal controladas son causa de inhibición en la generación de una respuesta humoral efectiva. La evidencia sobre el intervalo entre dosis es escasa y la disponibilidad de datos varía según la vacuna considerada. Las vacunas de ARNm y la inactivada mostraron una eficacia contra SARS-CoV-2 en más del 50% en estudios de fase III. La mayoría de las investigaciones coinciden en que son alternativas seguras y eficaces para prevenir enfermedad grave, hospitalizaciones y muertes frente a todas las variantes de preocupación. Quedan aspectos por indagar sobre la dosis de refuerzo, la duración de la inmunidad y la vacunación heteróloga, requiriéndose investigaciones que impliquen seguimiento en la respuesta inmunitaria según los factores de riesgo y el entorno epidemiológico local.

**Palabras Claves:** Tecnología; comunicación; información; transformación; educación.

## Abstract

Vaccines are critical tools in controlling the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. However, the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants may threaten the global impact of mass vaccination campaigns. The objective of this research was to analyze scientific evidence on the effectiveness in the generation of Spiga-S1 neutralizing antibodies in patients vaccinated against SARS-CoV-2. A documentary design

methodology was applied, of a descriptive and exploratory type and with an explanatory scope. A search for scientific articles was carried out in the PubMed, SciELO, Elsevier, Redalyc, Web of Science and Cochrane Library databases, published between the years 2018-2022. 124 articles were selected under inclusion and exclusion criteria. The findings show that the generation of neutralizing antibodies to Espiga S1 occurs within the first two weeks post-vaccination, regardless of the type of vaccine. Patients with underlying or poorly controlled pathologies are the cause of inhibition in the generation of an effective humoral response. The evidence on the interval between doses is scarce and the availability of data varies according to the vaccine considered. The mRNA and inactivated vaccines showed greater than 50% efficacy against SARS-CoV-2 in phase III studies. Most research agrees that they are safe and effective alternatives to prevent serious illness, hospitalizations, and deaths against all variants of concern. Aspects remain to be investigated about the booster dose, the duration of immunity and heterologous vaccination, requiring research that involves monitoring the immune response according to risk factors and the local epidemiological environment.

**Key Words:** Efficacy, COVID-19, immunization, humoral response, vaccination, variants.

## Resumo

As vacinas são ferramentas críticas no controle da pandemia da doença de coronavírus 2019 (COVID-19). No entanto, o surgimento de variantes do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) pode ameaçar o impacto global das campanhas de vacinação em massa. O objetivo desta pesquisa foi analisar evidências científicas sobre a eficácia na geração de anticorpos neutralizantes Spiga-S1 em pacientes vacinados contra SARS-CoV-2. Foi aplicada uma metodologia de design documental, de tipo descritivo e exploratório e de âmbito explicativo. Foi realizada busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed, SciELO, Elsevier, Redalyc, Web of Science e Cochrane Library, publicados entre os anos de 2018-2022. Foram selecionados 124 artigos segundo critérios de inclusão e exclusão. Os achados mostram que a geração de anticorpos neutralizantes para Espiga S1 ocorre nas primeiras duas semanas pós-vacinação, independentemente do tipo de vacina. Pacientes com patologias subjacentes ou mal controladas são a causa da inibição na geração de uma resposta humoral efetiva. As evidências sobre o intervalo entre as doses são escassas e a disponibilidade de dados varia de acordo com a vacina considerada.

O mRNA e as vacinas inativadas mostraram eficácia superior a 50% contra SARS-CoV-2 em estudos de fase III. A maioria das pesquisas concorda que são alternativas seguras e eficazes para prevenir doenças graves, hospitalizações e mortes contra todas as variantes de preocupação. Aspectos a serem investigados sobre a dose de reforço, a duração da imunidade e a vacinação heteróloga, requerem pesquisas que envolvam o monitoramento da resposta imune de acordo com os fatores de risco e o ambiente epidemiológico local.

**Palavras-chave:** Eficácia, COVID-19, imunização, resposta humoral, vacinação, variantes.

## Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo altamente infeccioso que se propaga rápidamente en todo el mundo. La infección resultante, conocida como enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19, puede causar varios síntomas, como tos, fiebre, molestias en el pecho e incluso síndrome de dificultad respiratoria en casos graves (1,2). Al 27 de agosto de 2022, había 600.425.815 casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo y 6.485.148 pacientes fallecidos por infección viral u otras complicaciones relacionadas (3). Las vacunas eficaces y seguras son esenciales para controlar la pandemia de COVID-19 (4, 5). De hecho, varios estudios han informado el progreso en el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), antecesores de la misma familia viral del SARS-CoV-2 (6).

Los datos preclínicos de estas vacunas candidatas ahorraron en parte el tiempo para desarrollar las vacunas contra el SARS-CoV-2 comercializadas actualmente y proporcionarían plataformas para la futura aplicación generalizada de las vacunas contra el SARS-CoV-2 (7). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las vacunas COVID-19 que han sido analizadas o aprobadas para ensayos clínicos en las siguientes categorías: vacuna inactivada, viva atenuada, vector, ARN, ADN, subunidad proteica y vacunas de partículas similares a virus (VLP) (8). Asimismo, es conocido que la vacunación es un medio fundamental para prevenir la propagación de muchos microorganismos en este caso, del SARS-CoV-2 y, en última instancia, sofocar la pandemia. Sin embargo, el rendimiento de la vacuna se ve afectado por la adquisición constante de mutaciones virales debido a la alta tasa de error inherente de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp)

del virus y la existencia de un motivo de unión al receptor altamente variable en la proteína de pico (S) (9,10).

En consecuencia, el desarrollo de vacunas y terapias contra el COVID-19 es de máxima prioridad y un campo muy activo. Las vacunas pueden prevenir enfermedades en grandes poblaciones a un costo relativamente bajo, por lo que son consideradas una herramienta poderosa para mitigar los impactos de COVID-19 (11). En marzo de 2020, la vacuna mRNA COVID-19 (mRNA-1273) de Moderna (12) y la vectorizada con adenovirus tipo 5 (Ad5) no replicante de CanSino, entraron en ensayos clínicos de fase I (13). En abril de 2020, las vacunas COVID-19 inactivadas fabricadas por Sinovac (PiCoVacc), el Instituto de Productos Biológicos de Beijing (BBIBP-CorV) y el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan (vacuna inactivada de Sinopharm-Wuhan), así como la vacuna de ADN de Inovio (INO -4800), entró en ensayos clínicos de fase I (14). Un mes después, cinco candidatas más también habían entrado en ensayos clínicos de fase I, y más de 100 candidatas a vacunas contra la COVID-19 estaban en estudios de laboratorio o preclínicos (15). La velocidad sin precedentes en el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 es alentadora. Sin embargo, se han expresado inquietudes sobre la seguridad y efectividad de algunas de las vacunas candidatas contra el COVID-19 (16, 17).

Los experimentos con animales juegan un papel fundamental en el desarrollo de vacunas, incluida la evaluación de la seguridad y la eficacia protectora, la determinación del programa de inyección y el establecimiento de la dosis efectiva. Los animales pequeños, especialmente los roedores, son la base de los estudios biológicos e inmunológicos en el desarrollo de vacunas (18,19). Generalmente, los muridos, cobayos, conejos y otros animales de experimentación pueden constituirse en modelos para evaluar la inmunogenicidad, tolerancia y seguridad de las vacunas candidatas. Sin embargo, debido a las diferencias de especie entre estos animales y los humanos, es posible que no se produzcan efectos biológicos similares después de la vacunación. Los estudios de primates no humanos (NHP) son útiles para comprender e ilustrar las respuestas inmunitarias humanas, debido a respuestas inmunitarias innatas y adaptativas similares (18). Muchos reactivos utilizados para identificar moléculas inmunitarias humanas también muestran efectos similares en los NHP. Además de los ensayos preclínicos (experimentos con animales), los ensayos clínicos son esenciales para desarrollar vacunas. La seguridad, la dosis y la tolerancia de las vacunas se evalúan

en el ensayo de Fase I, y la eficacia y los efectos adversos se investigan en los ensayos de Fase II y III (13).

Hasta el momento, se han completado varios ensayos clínicos de las vacunas anti COVID-19, incluidos los ensayos de Ad5-nCoV (13), mRNA-1273 (12), ChAdOx1 nCoV-19 (20) y una vacuna de mRNA desarrollada por Pfizer y BioNTech (BNT162b1) (21). Según los resultados informados, todas estas vacunas indujeron anticuerpos contra la proteína espiga (proteína S) y el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés), incluidos los anticuerpos que neutralizaron el SARS-CoV-2 pseudo-tipado y vivo. Algunos informes han demostrado que los títulos de anticuerpos neutralizantes (NAb) estaban fuertemente correlacionados con la concentración de IgG (22), que se une al RBD (23).

La Farmacéutica AstraZeneca anunció una pausa en el ensayo clínico de fase III de su vacuna ChAdOx1 nCoV-19 debido a una reacción adversa inesperada y aunque el ensayo se reanudó en el Reino Unido, a la fecha se ha puesto de manifiesto la preocupación por el riesgo de eventos tromboticos o embólicos (24). Rusia aprobó una vacuna contra la COVID-19 heteróloga basada en vectores recombinantes Ad26 y Ad5 recombinante para su uso en decenas de miles de personas después de realizar estudios de fase I/II no aleatorizados (25). Si bien las vacunas nuevas muestran una gran eficacia y se continúan desarrollando tratamientos, la persistencia de la enfermedad, con la amenaza concomitante de variantes emergentes, continúa imponiendo problemas socioeconómicos y de salud masivos en todo el mundo. Los estudios muestran que, en personas susceptibles, la infección por SARS-CoV-2 puede progresar rápidamente hacia una lesión pulmonar y un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con evidencia de una respuesta inmunitaria innata desregulada subyacente o un síndrome de liberación de citoquinas (SRC). Los mecanismos responsables de este SRC siguen siendo poco conocidos, sin embargo, las características hiperinflamatorias también fueron evidentes con los virus predecesores dentro de la familia *β-coronaviridae*, a saber, el SARS-CoV-1 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)-CoV (26).

Es conocido, además, que la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2 posee el llamado *plegado de galectina* dentro del dominio N-terminal de la subunidad S1 (S1-NTD). Este pliegue (o bolsillo) muestra una homología estructural casi idéntica a la de la galectina-3 humana (Gal-3). En este

sentido, recientemente se ha demostrado que Gal-3, cuando se asocia con células epiteliales o se ancla a una matriz en fase sólida, facilita la activación de células inmunitarias innatas, incluidos basófilos, células dendríticas y monocitos, demostrando que solo la subunidad S1 activa los monocitos humanos para producir un patrón de citoquinas casi idéntico al informado en la COVID-19. Estos hallazgos proporcionan evidencia de que la proteína espiga del SARS-CoV-2 puede activar los monocitos para las citocinas centrales de la COVID-19, lo que brinda información sobre los mecanismos inmunitarios innatos que subyacen a este complejo síndrome y que pueden convertirse en el futuro cercano potenciales blancos terapéuticos (27).

En la actualidad hay estudios que difieren en sus diseños, poblaciones estudiadas, pruebas serológicas empleadas, plazos de obtención de muestras y calidad. Algunas investigaciones llevadas a cabo en zonas de alta transmisión del virus y realizados por agentes de atención sanitaria en zonas afectadas revelaron una seroprevalencia estimada superior al 20%. Los resultados disponibles de algunos estudios realizados indican que, en todo el mundo, una gran mayoría de las personas siguen siendo susceptibles a la infección del SARS-CoV-2. Así mismo, la inmunidad colectiva, denominada también inmunidad de población o de rebaño, es un concepto utilizado en el ámbito de la vacunación, e implica que se puede proteger a una población contra determinado virus si se alcanza un umbral de vacunación. Cuantas más personas de una comunidad se vacunen, menos personas permanecerán vulnerables, y por lo tanto se reducirán las probabilidades de transmisión del agente patógeno entre personas. La reducción de las probabilidades de circulación de un agente patógeno en la comunidad protege a quienes no se pueden vacunar debido a trastornos graves de salud distintos de la enfermedad contra la que protege la vacuna. Esto se denomina inmunidad colectiva la cual se consigue cuando un alto porcentaje de la población está vacunada, lo que dificulta la propagación de enfermedades infecciosas, dado que no hay muchas personas que se puedan contagiar (28).

La seguridad y efectividad en la estimulación de una respuesta inmunitaria óptima y protectora sigue siendo una cuestión clave en los ensayos clínicos de fase III y en la aplicación futura de las vacunas, en particular ante la presencia de comorbilidades subyacentes e inmunopatologías relacionadas con las vacunas que ocurren cuando las personas vacunadas se infectan naturalmente. Es indudable la necesidad de evidenciar la efectividad postvacunal no solo por su inocuidad, sino por su capacidad de generar anticuerpos neutralizantes de la proteína Spiga-S1, base fundamental

de la presente propuesta. Esta investigación servirá de antecedente al indagar la realidad de la efectividad en la generación de anticuerpos neutralizantes de Spiga-S1 en pacientes vacunados contra SARS-CoV-2, contribuyendo no solo al conocimiento de esta importante problemática, sino en la fundamentación teórica para la toma de medidas para un mejor control en los aforos y reactivación de la economía de los países.

## **Materiales y métodos**

### **Diseño y tipo de estudio**

Se realizó una investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio. El cual se basa en la selección de artículos relacionados al tema, donde los autores exponen los resultados obtenidos en base a lo antes mencionado logrando así obtener un conocimiento amplio con respecto a la efectividad en la generación de anticuerpos neutralizantes de espiga S1 en pacientes inoculados por vacunas contra el SARS-CoV-2.

### **Alcance del estudio**

Este estudio por su naturaleza es de alcance descriptivo.

### **Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Redalyc, Cochrane Library y en páginas oficiales de reportes de salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS). Se utilizaron las palabras clave y términos MeSH: “Inmunogenicidad”, “Vacunas”, “COVID-19”, “Efectividad vacunal”, “anti-SARS-CoV-2”, “inmunidad”, “respuesta inmunitaria”, “anticuerpos”. Se emplearon operadores booleanos “and”, “or”, dado que el interés fue buscar información sobre el dímero D y pronóstico de letalidad en pacientes diabéticos con COVID-19.

- **Criterios de Inclusión y exclusión**

Se compilaron y examinaron artículos en idioma inglés y español que fueron publicados entre el 2018 al 2022. Para la recolección de información se incluyeron artículos a texto completo, de revisión, originales, metaanálisis, ensayos y casos clínicos; también se consultaron páginas oficiales de la OMS y OPS referentes a la temática de interés, considerando países a nivel mundial.

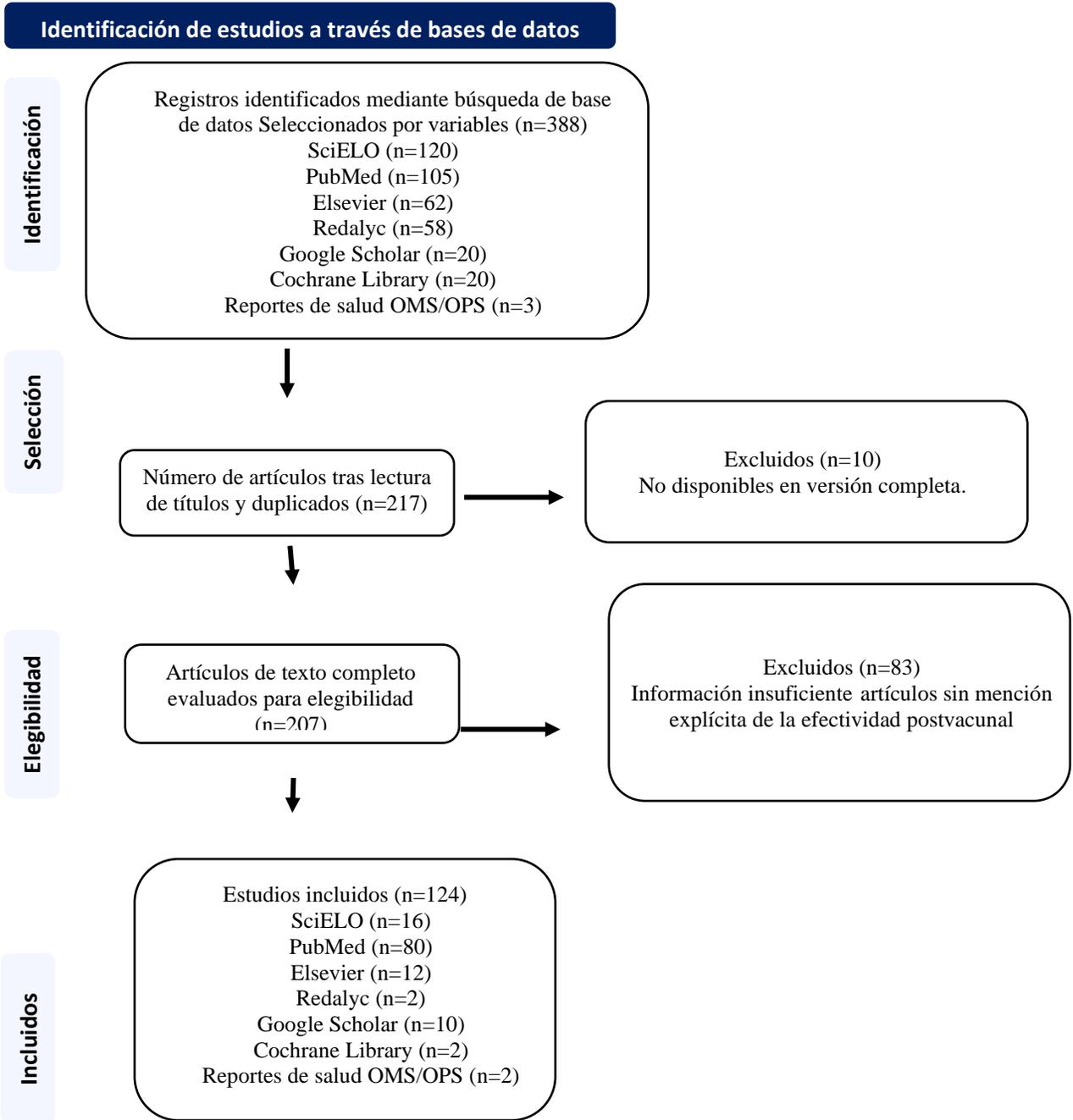
Se excluyeron artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, opiniones, perspectivas, guías, blogs, resúmenes o actas de congresos y simposios. También fueron excluidos los artículos sobre la temática que estaban duplicados y realizados en otras poblaciones diferentes a la seleccionada en este estudio.

- **Consideraciones éticas**

Este trabajo cumple con las normas y principios universales de bioética establecidos en las organizaciones internacionales del campo de la investigación, así como resguardar la propiedad intelectual de los autores, realizando una correcta referenciación y citado bajo las normas Vancouver (75).

### **Proceso de selección y síntesis de la información**

En la selección inicial se incluyeron 388 artículos de las bases de datos antes mencionadas y aplicando selección por variables y los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 124 artículos que se relacionan en esta revisión. La adecuación de los artículos seleccionados al tema del estudio, considerando los criterios de inclusión, fue realizada por el autor de forma independiente, con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del estudio. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión del texto completo del documento (76) (Figura 1).

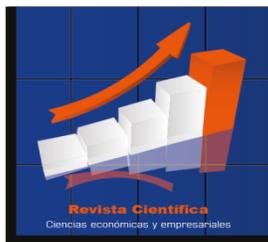


**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA utilizado para la selección de artículos. Estrategia de búsqueda y selección del material científico para el desarrollo de la revisión (76).

## Resultados

**Tabla 1.** Características de las vacunas anti- SARS-CoV-2 en ensayos de fases II y III

Vacuna	Fabricante	Tipo de vacuna	de Dosis	Intervalo de dosis
BNT16b2 Polack y col. (55)	Pfizer/BioNtech	Basado en ARN	Vial de 30 µg de 5–7 dosis 0,3 ml por dosis	Intramuscularmente 2 dosis con 21 días de diferencia
ARNm-1273 Baden y col. (63)	Moderna	Basado en ARN	100 µg vial de 11 o 15 dosis 0,5 ml por dosis	Intramuscularmente 2 dosis con 28 días de diferencia
CVnCoV CureVac (80)	CureVac	Basado en ARN	12 microgramos	Intramuscularmente 2 dosis con 28 días de diferencia
Vacuna AZD1222 ChAdOx1 nCoV-19 Emary y col. (81)	AstraZeneca Universidad de Oxford	Vector viral no replicante	5 × 10 <sup>10</sup> partículas virales (dosis estándar) 8 dosis o 10 dosis de 0,5 ml por vial	Intramuscularmente 2 dosis con 4 a 12 semanas de diferencia
Anuncio26.COV 2.S Fiolet y col. (85)	Johnson y Johnson	Vector viral no replicante	5 × 10 <sup>10</sup> partículas virales	Intramuscularmente Una sola dosis



Vacuna	Fabricante	Tipo de vacuna	de Dosis	Intervalo de dosis
				10 dosis de 0,5 mL por vial
Gam-COVID-Vax	Instituto de Investigación Gamaleya	de Vector viral no replicante	10 <sup>11</sup> partículas virales por dosis	Intramuscularmente
Sputnik V Logunov y col. (25)			0,5 mL/dosis	2 dosis con 21 días de diferencia
NVX-CoV2373 Shinde y col. (87)	Novavax	A base de proteínas	de 5 µg de proteína y 50 µg de adyuvante Matrix-M	Intramuscularmente 2 dosis con 21 días de diferencia
EpiVacCorona Heath y col. (89)	Vector	A base de proteínas	de 225 µg de proteína 0,5 ml/dosis	Intramuscularmente 2 dosis con 21 días de diferencia
ZF2001 Logunov y col. (25)	Instituto de Microbiología, Academia de Ciencias de China y Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical	de A base de proteínas	de 25 µg de proteína 0,5 ml/dosis	intramuscular

Vacuna	Fabricante	Tipo de vacuna	Dosis	Intervalo de dosis
Convidecia™ Ad5-nCoV Halperin y col. (90)	CanSino	Vector viral no replicante	10 <sup>10</sup> partículas virales por 0,5 ml en un vial	Intramuscular Dosis única
CoronaVac Sinovac (91)	Sinovac Biotech	Virus inactivado	3 µg 0,5 ml por dosis	Intramuscularmente 2 dosis con 28 días de diferencia
BBIBP-CORV Al Kaabi y col. (93)	Sinopharm/Beijing Instituto de Productos Biológicos	Virus inactivado	4 µg 0.5 mL por dosis	Intramuscularmente 2 dosis con 28 días de diferencia
Wuhan Al Kaabi y col. (93) WHO (98)	Sinopharm/Academia China de Ciencias	Virus inactivado	SI: En fase II	SI
Covaxin Sharma y col. (94)	Bharat Biotech	Virus inactivado	6 µg dosis única: 0.5 mL 10-dosis o 20-dosis por vial	Intramuscularmente 2 dosis con 28 días de diferencia
CIGB-66 Abdala (95)	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	A base de proteínas recombinante	0.05 mg proteína recombinante 0.5 mL por dosis	Intramuscularmente 3 dosis a los 0, 14, 28 días



Vacuna	Fabricante	Tipo de vacuna	Dosis	Intervalo de dosis
QazVac	Kazakh Research Institute for Biological Safety Problems	Virus inactivado	SI: En fase II	Intramuscularmente 2 dosis con 21 días de diferencia
QazCovid-In	Shifa Pharmed	Virus inactivado	5 µg virus inactivado	Intramuscularmente 2 dosis con 28 días de diferencia
Logunov y col. (25)	Industrial Group	Virus inactivado	0.5 mL por dosis	SI
Coviran Barkat	Centro Chumakov	Virus inactivado	SI: En fase II	SI
Al Kaabi y col. (93)	Tanriover y col. (92)			

SI: sin información disponible

**Interpretación:**

Al caracterizar los tipos de vacunas que se encuentran en fase II y III de prueba hasta el presente, por tipo, dosis e intervalo entre las dosis, se evidenció que hay más 200 candidatos en investigación clínica, 69 candidatos en el tercer ensayo clínico, 69 candidatos en el segundo ensayo clínico y 48 están en el ensayo de fase I, pero se seleccionaron las que han sido probada su eficacia que se resumen a 18 candidatos de diferentes tipos a base de tecnologías ya conocidas como las de virus inactivados (n= 7), a base de proteínas (n= 4), mediante el uso de vector viral no replicante (n= 4) y de nuevas tecnologías sin antecedente de uso en poblaciones humanas a base de ARNm (n=3), cuyas dosis dependen de los fabricantes y han sido aprobados para su aplicación en humanos en ensayos clínicos de prueba final. Para algunas vacunas como la Kovi-Vac, QazVac y Sinopharm que se encuentran en fase II (Tabla 1).

**Tabla 2.** Eficacia en la generación de anticuerpos neutralizantes de Spiga-S1 en pacientes vacunados contra SARS-CoV-2.

Vacuna/Ref.	Población de estudio	Fecha de corte	COVID-19 sintomático	
			Eficacia (% <b>, 95%IC</b> )	Eficacia (% <b>, 95%IC</b> )
Polack y col. (55)	EE. UU., Argentina,	2 meses de seguimiento	82% (75,6 a 86,9)	88,9% (20,1 a 99,7)
BNT162b2	Brasil, Alemania, Sudáfrica,		95% (90,3 a 97,6)	75% (152,6% a 99,5%)
Thomas y col. (77)	Turquía ≥16 años	6 meses de seguimiento	91,3% (89,0 a 93,2)	95,7% (73,9 a 99,9)
BNT162b2 mRNA				
Frenk y col. (78)	EE. UU. 12–15 años	2 meses de seguimiento	100% (75,3 a 100)	No se observaron casos de COVID-19 grave
BNT162b2 mRNA				
Baden y col. (63)	EE. UU. ≥18 años	64 días de seguimiento	80,2% (55,2 a 92,5)	SI
ARNm-1273			94,1% (89,3 a 96,8)	100% (sin IC estimado)
El Sahly y col. (79)	EE. UU. ≥18 años	5,3 meses después de la dosis 2	93,2% (91 a 94,8)	98,2%
mRNA-1273				
CureVac (80)	Argentina, Bélgica, Colombia,	Fecha estimada de finalización: 15 de mayo de 2022	48%	77% contra enfermedad
CVnCoV				



Vacuna/Ref.	Población de estudio	Fecha de corte	COVID-19 sintomático	COVID-19 grave
			Eficacia (%, 95%IC)	Eficacia (%, 95%IC)
	República Dominicana, Alemania, México, Países Bajos, Panamá, Perú, España			moderada y severa
Emary y col. (81)	Reino Unido	Seguimiento no proporcionado	Alfa: 70,4 % (43,6 a 84,5)	SI
AZD1222			Linajes sin VOC:	
ChAdOx1			81,5 % (67,9 a 89,4)	
nCoV-19				
Voysey y col. (67)	Reino Unido/Brasil/Sudáfrica	Seguimiento posterior a la dosis 2: 53–90 días	66,7% (57,4% a 74%)	Eficacia frente a la hospitalización a partir de los 22 días posteriores a la vacunación: 100%
ChAdOx1	≥18 años			
nCoV-19				
Madhi y col. (83)	Sudáfrica	Seguimiento posterior a la dosis 2: 156–121 días	21,9 (49,9 a 59,8)	Ningún participante tenía COVID-19 grave
ChAdOx1	≥18 años			
nCoV-19			10,4% (76,4 a 54,8)	SI

Vacuna/Ref.	Población de estudio	Fecha de corte	COVID-19 sintomático	COVID-19 grave
			Eficacia (% , 95%IC)	Eficacia (% , 95%IC)
Astrazeneca (84) AZD1222	EE. UU. ≥18 años	25 de marzo de 2021	76% (68 a 82)	100%
Fiolet y col. (85) FDA (86) Ad26.COV2.S	Brasil, Chile, Argentina, Colombia, Perú, México, EE. UU., Sudáfrica ≥18 años Variante D614G 96% en E Beta (95% en Sudáfrica) Variante P2 (69% en Brasil)	Seguimiento de 2 meses	Todos: 66,9% (59 a 73) EE. UU.: 74,4% (65 a 82) Sudáfrica: 52% (30 a 67) Latinoamérica: 65% (54 a 73) Todos: 66,1% (55 a 75) EE. UU.: 72% (58 a 82) Sudáfrica: 64% (41 a 79) Latinoamérica: 61% (47 a 72)	Todos: 77% (55 a 89) Todos: 85% (54 a 97)
Logunov y col. (25) Gam-COVID-Vax Sputnik V	Rusia ≥18 años	Seguimiento posterior a la dosis 1: 48 días	73,1% (64 a 80) 91,6% (87 a 95)	SI 100% (94 a 100) Moderado o grave



Vacuna/Ref.	Población de estudio	Fecha de corte	COVID-19 sintomático	COVID-19 grave
			Eficacia (% , 95%IC)	Eficacia (% , 95%IC)
Shinde y col. (87)	Sudáfrica ≥18 años	Seguimiento posterior a la dosis	Todos: 49,4% (6,1 a 72,8%)	SI
NVX-CoV2373	Beta: 90% de los casos en Sudáfrica	2: 45 días	Participantes VIH negativos: 60% (19,9 a 80,1)	VIH
Novavax (88)	Reino Unido ≥18 años	Seguimiento posterior a la dosis	89,7% (80,2 a 94,6)	1 COVID-19 grave en el grupo placebo
NVX-CoV2373		2: 3 meses	86,3% (71,3 a 93,5) contra Alfa	
Heath y col. (89)	Estados Unidos y México	Seguimiento: no disponible	90,4% (82,9 a 94,6)	SI
NVX-CoV2373			93,2% (83,9 a 97,1)	
Halperin y col. (90)	Pakistán, México, Rusia, Chile y Argentina	Seguimiento: no disponible	68,83%	95,47%
Convidecia™			65,28%	90,07%
Ad5-nCoV	≥18 años			
Sinovac (91)	Brasil, Turquía, Indonesia	Seguimiento: no disponible	Brasil todo: 50,65%	Brasil: 100%
CoronaVac (virus inactivado)	≥18 años		Turquía: 83,5%	
			Indonesia: 65%	
Tanriover y col. (92)	Turquía ≥18 años	Seguimiento: 43 días	83,5% (65,4 a 92,1)	SI

<b>Vacuna/Ref.</b>	<b>Población de estudio</b>	<b>Fecha de corte</b>	<b>COVID-19 sintomático</b>	<b>COVID-19 grave</b>
			<b>Eficacia</b>	<b>Eficacia</b>
			<b>(%, 95%IC)</b>	<b>(%, 95%IC)</b>
<b>CoronaVac</b>				
Al Kaabi y col. (93)	Baréin, China, Pakistán y los Emiratos Árabes Unidos	Seguimiento: 77 días	78,1% (64,8 a 86,3)	100%
BBIBP-CorV	Emiratos Árabes Unidos			
	≥18 años			
Al Kaabi y col. (93)	Baréin, China, Pakistán y los Emiratos Árabes Unidos	Seguimiento: 77 días	72,8% (58,1 a 82,4)	100%
Vacuna inactivada de Wuhan	Emiratos Árabes Unidos			
	≥18 años			
Sharma y col. (94)	India	Seguimiento: no disponible	78% (61 a 88)	100% (60 a 100)
	≥18 años			
<b>COVAXIN</b>				
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (95) Abdala	Cuba	Seguimiento: no disponible	92,3%	SI

### **Interpretación:**

Para documentar la eficacia postvacunal medida en la capacidad de generación de anticuerpos neutralizantes de Spiga-S1 en pacientes vacunados contra SARS-CoV-2, se seleccionaron 22



estudios en el mundo, en un total de 27 países diferentes, donde las vacunas han sido aprobadas para vacunación en humanos (fase III-IV) para combatir y prevenir la infección por SARS-CoV-2. De todas estas vacunas, probadas la BNT162b2 de Pfizer/BioNTech y ARNm-1273 de Moderna están mostrando la mayor eficacia (hasta 100%) en pacientes con COVID-19 sintomáticos y con COVID-19 grave. Las vacunas NVX-CoV2373 de Novavax y AZD1222 de Astrazeneca siguen en orden de eficacia con rangos promedio de 90,4% y 76%, respectivamente. El resto ha evidenciado un promedio por debajo del 60% en líneas generales (Tabla 2).

**Tabla 3.** Factores determinantes en la generación de anticuerpos neutralizantes de Spiga-S1 en pacientes vacunados contra el SARS-CoV-2.

<b>Factores identificados</b>	<b>Referencia</b>
<b>Respuesta de anticuerpos de reacción cruzada después de una reciente terapia con anticuerpos monoclonales específicos de COVID-19 y gravedad de la enfermedad</b>	(99), (104), (105)
<b>Demografía del paciente: Edad, sexo, IMC &gt;25, embarazadas y lactantes, niños/adolescentes,</b>	(101), (105), (106)
<b>Enfermedades preexistentes o comorbilidades y riesgo de trombocitopenia y tromboembolismo</b>	(102), (113), (119)
<b>Enfermedades autoinmunes, personas inmunodeprimidas y personas con antecedentes de alergia o infección previa por SARS-CoV-2</b>	(103), (107), (112)
<b>Hábitos tabáquicos y alcohólicos, sedentarismo</b>	(108)
<b>Ocupación (trabajadores del sector salud, por turnos)</b>	(100), (107), (109)
<b>Efectos adversos: Fiebre, escalofríos, dolor local, mialgias, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, urticaria, disnea, dolor en el pecho</b>	(100), (110)
<b>Tropismo por las estructuras y tejidos neuronales</b>	(111), (112)
<b>Variantes del virus</b>	(99-115)

**Interpretación:** Al identificar los factores determinantes en la generación de anticuerpos neutralizante de Spiga-S1 en pacientes vacunados contra el SARS-CoV-2, se seleccionaron 17 investigaciones que pusieron en evidencia que existen una serie de condiciones que afectan la capacidad de un paciente de generar anticuerpos neutralizantes y no solo las inherentes a la genética poblacional y demografía, sino a otros factores identificados como patologías catastróficas o comorbilidades mal controladas, los hábitos y estilos de vida e inclusive la ocupación especialmente la de trabajadores de salud, el surgimiento de variantes virales, la reactogenicidad, el tropismo por el tejido neuronal y los efectos adversos posvacunación que forman parte de la fisiopatología de la COVID-19 que condicionan a una respuesta inmunitaria tórpida e interfiere en la generación de una franca respuesta de anticuerpos S1 neutralizantes contra SARS-CoV-2 (Tabla 3).

## Discusión

En esta investigación documental se analizaron evidencias científicas sobre la efectividad de la generación de anticuerpos neutralizantes de Spiga-S1 en pacientes vacunados contra SARS-CoV-2, partiendo por la caracterización de las vacunas que han sido aprobadas, superado las fases preclínicas, que se encuentran en fase II y III, documentándose además, la eficacia postvacunal medida en la capacidad de inducir una respuesta humoral con la generación de anticuerpos antivirales neutralizantes pacientes vacunados contra SARS-CoV-2; a este respecto, las vacunas de mayor aplicación han evidenciado hasta 100% (BNT162b2 de Pfizer/BioNTech y ARNm-1273 de Moderna) de eficacia en pacientes sintomáticos y con enfermedad grave (55, 77-79), otras vacunas como la NVX-CoV2373 de Novavax y AZD1222 de Astrazeneca han mostrado una eficacia con rangos promedio de 90,4% y 76%, respectivamente (63, 84, 87). El resto de las vacunas ha evidenciado un promedio por debajo del 60% (25, 67, 80-93).

Muchos han sido los factores que se han identificado como responsables de la baja eficacia en algunos candidatos de vacuna, apartando los inherentes a la genética y demografía, el surgimiento de variantes virales y la reactogenicidad generadora de efectos adversos son las principales condicionantes de la baja respuesta inmunitaria (99-115). El riesgo de baja inmunogenicidad de las vacunas contra la COVID-19 en diferentes poblaciones, especialmente en condiciones de vulnerabilidad, inmunocomprometidas, especialmente receptores de trasplantes de órganos sólidos



y pacientes con neoplasias sigue siendo incierto y adicional a la falta de datos sobre la eficacia de todas las vacunas que se han venido aplicando en el mundo, es posible que se necesiten regímenes de vacunación mejorados y estudios que definan la duración de los anticuerpos protectores en la COVID-19 (116).

Las vacunas contra el SARS-CoV-2, se utilizan desde diciembre de 2020. Los datos del mundo real han demostrado que las vacunas son altamente efectivas contra la COVID-19, especialmente en enfermedades graves y muertes relacionadas. Un estudio en el Reino Unido ha mostrado que la eficacia de la vacuna puede disminuir con el tiempo desde la recepción de la segunda dosis, específicamente de las vacunas ChAdOx1-S (ChAdOx1 nCoV-19) y BNT162b2. La efectividad de la vacuna contra la COVID-19 sintomática con la variante delta alcanzó su punto máximo en las primeras semanas después de recibir la segunda dosis y luego disminuyó a las 20 semanas al 44,3 % (IC del 95%, 43,2 a 45,4) con la vacuna ChAdOx1-S y al 66,3% (IC 95%, 65,7 a 66,9) con la vacuna BNT162b2. La disminución de la eficacia de la vacuna fue mayor en las personas de 65 años o más que en las de 40 a 64 años. La disminución fue mayor en adultos mayores y en grupo de riesgo clínico (117); hallazgos comparables con lo documentado en este estudio demostrándose, además, la asociación a la edad como factor condicionante de una respuesta franca y a las condiciones clínicas de subyacentes (102,113).

Al 30 de agosto de 2022, se han administrado 12,6 mil millones de dosis de vacunas contra la COVID-19 en el mundo (3). Con el aumento de las tasas de vacunación, se han notificado muchos casos de poca efectividad post-vacunación (120), efectos adversos, incluidos los que son comunes y menos graves (118) y los que son más raros, pero críticos (119). Las tasas notificadas de efectos adversos han sido inconsistentes (67) debido a las diferencias de edad, etnia y enfermedades subyacentes. Por lo tanto, la investigación sobre estos temas está en curso y de allí la importancia de estudios como el presente.

Los datos sobre la afectividad postvacunal y la generación de anticuerpos neutralizantes, así como las dosis e intervalos, son controversiales hasta ahora y depende mucho de la heterogeneidad de los grupos bajo ensayo; sin embargo, investigaciones proporcionan evidencia de la disminución de la protección contra la infección sintomática después de recibir dos dosis de la vacuna ChAdOx1-S o BNT162b2 a partir de las 10 semanas posteriores a la recepción de la segunda dosis. Sin

embargo, la protección contra la hospitalización y la muerte se mantuvo en niveles altos durante al menos 20 semanas después de recibir la segunda dosis. A las 20 semanas o más después de recibir la segunda dosis, observamos una disminución mayor con la vacuna ChAdOx1-S que con la vacuna BNT162b2, aunque los grupos que recibieron cada vacuna difirieron (117).

Un estudio reciente de Regev-Yochay y col. (121) donde evaluaron la inmunogenicidad y la seguridad de una cuarta dosis de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna) administrada 4 meses después de la tercera dosis en una serie de tres dosis de BNT162b2. 154 trabajadores de la salud elegibles recibieron la cuarta dosis de BNT162b2 y 1 semana después, 120 recibieron mRNA-1273. Para cada participante, se seleccionaron dos controles emparejados por edad de los participantes elegibles restantes. Descubrieron que la cuarta dosis no condujo a eventos adversos sustanciales a pesar de desencadenar síntomas sistémicos y locales leves en la mayoría de los receptores, las dosis de la vacuna de ARNm resultaron inmunogénicas, seguras y algo eficaz (principalmente contra la enfermedad sintomática).

Una comparación de la respuesta inicial a la cuarta dosis con la respuesta máxima a una tercera dosis no mostró diferencias sustanciales en la respuesta humoral o en los niveles de anticuerpos neutralizantes específicos de ómicron. Junto a los datos previos que mostraban la superioridad de una tercera dosis frente a una segunda dosis, estos resultados sugieren que la inmunogenicidad máxima de las vacunas de ARNm se logra después de tres dosis y que los niveles de anticuerpos pueden restaurarse con una cuarta dosis; no obstante, en los estudios recopilados en esta investigación el seguimiento se realiza hasta la segunda dosis (77-95). Además, observaron una baja eficacia de la vacuna contra las infecciones en los trabajadores de la salud, con cargas virales relativamente altas, lo que corrobora otro de los factores intervinientes en la generación de la respuesta de anticuerpos eficaz y protectora (100,107,109). Por lo tanto, una cuarta vacunación de trabajadores sanitarios jóvenes y sanos puede tener solo beneficios marginales.

Actualmente, las variantes del SARS-CoV-2 que circulan con varias mutaciones siguen propagándose en la comunidad y replicándose. Las evidencias apuntan a que las personas vacunadas pueden contraer infecciones posvacunación y transmitir el virus. Sin embargo, las vacunas contra la COVID-19 son eficaces para evitar enfermarse gravemente y estas variantes también reducen la eficacia de algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales, por lo que pueden aumentar el riesgo de infección y transmisión viral y disminuir la protección al neutralizar

los anticuerpos y la inmunización (99, 102,110). Las variantes alfa, beta, gamma y delta son los cuatro linajes del SARS-CoV-2 que se han expandido rápida y globalmente desde diciembre de 2020. La mayoría de ellas surgen de mutaciones relacionadas con la proteína espiga y algunas no. Según otros informes, la situación se ha complicado debido a la introducción de una nueva cepa infecciosa (B.1.1.7) del SARS-CoV-2 en Inglaterra (122). Debido a la deleción, reemplazos y otros cambios en la proteína de pico de B.1.1.7 (deleción y sustitución), la capacidad de infección y transmisión del virus ha aumentado considerablemente (123). La interacción y la patogenicidad de nuevas variantes, como la del Reino Unido, la sudafricana, la brasileña y otras hipotéticas, tienen una afinidad de unión variable a los receptores, pero las variantes de Sudáfrica y Brasil han demostrado ser más peligrosas que la forma del Reino Unido (82).

Para complicar aún más el panorama de la COVID-19, se han observado mutaciones distintas de las proteínas de punta en variantes novedosas, lo que da como resultado un aumento en la transmisibilidad al antagonizar la respuesta del huésped a la mutación D3L de la nucleocápside por interferón tipo I. Un ejemplo de una mutación sin espiga se encuentra en el gen de la nucleocápside donde se ha observado una alteración en tres nucleótidos. La mutación en la proteína “nonspike” puede surgir debido a la recombinación homóloga en la secuencia central del gen de la nucleocápside y dar como resultado una nueva transcripción con el aminoácido mutado R203K/G204R con consecuencias desconocidas (124). Asimismo, los anticuerpos policlonales anti SARS S1 T62 inhiben la entrada del SARS-CoV S, pero no del SARS-CoV-2 S pseudoviriones. Otros estudios que utilizan sueros de pacientes con SARS y COVID-19 recuperados, muestran una neutralización cruzada limitada, lo que sugiere que la recuperación de una infección podría no proteger contra la otra (34).

Dado el papel de la proteína S o “Spike” en muchos procesos importantes, incluida la unión y la patogénesis, así como la inducción de la respuesta inmunitaria específica, es centro de muchos estudios sobre la eficacia postvacunal, en esta investigación se resumen 22 investigaciones que muestran los estudios al respecto. Generalmente las personas infectadas por SARS-CoV-2, desarrollan una respuesta de anticuerpos entre 10 y 14 días después de la infección (31). Figueroa (41) en unos de sus estudios llega a la conclusión que los pacientes después de la infección desarrollan anticuerpos neutralizantes y que la duración de respuesta inmunológica depende de la

edad y la gravedad de los síntomas que haya presentado, genera inmunología contra la reinfección durante 6 a 8 meses después de la infección. La inmunidad celular se direcciona a la proteína S, y otras proteínas que son invariables en las variantes hasta hoy detectadas. Patologías preexistentes son unos de los mecanismos para no desarrollar anticuerpos neutralizantes. Por tal motivo se clasifica como de alto riesgo, en quienes se recomienda la vacunación (113,119)

Dentro de la asociación de variables socio demográficas y de indicadores de salud con la presencia de anticuerpos, puede también aportar información interesante para la toma de decisiones y la evaluación de políticas públicas relacionadas a la enfermedad COVID-19 y a la exposición de personal esencial en la primera línea de atención, indican que después que un paciente inmunocompetente se infecta por SARS-CoV-2 desarrolla una respuesta inmune adaptativa. Es posible que las personas con un sistema inmunitario debilitado no generen un nivel de inmunidad suficiente después de vacunarse con dos dosis de una vacuna de ARNm contra la COVID-19 o con la única dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Janssen de Johnson & Johnson. Una dosis adicional de una vacuna de ARNm contra la COVID-19 podría mejorar su protección contra esta enfermedad (58, 85); no obstante, estas afirmaciones son objeto de estudios en desarrollo tal como se evidencia en esta investigación.

Este análisis amplía la comprensión actual del impacto de la vacunación en una población en la que se han aplicado hasta la actualidad más de doce mil millones de dosis de un número alto de candidatos a vacunas simultáneamente, son muchos los estudios de farmacovigilancia o fase clínica IV que ameritan realizarse, además del impacto en las poblaciones de acuerdo a la epidemiología y genética poblacional de cada zona geográfica y al entorno sanitario y vulnerabilidad de grupos, así como al surgimiento de nuevas variantes virales más letales que otras o de mayor transmisibilidad. Es mucho lo que queda por investigar y mejorar en esta área, sobre todo en un ambiente donde se ha informado mucho por redes sociales y medios de comunicación, esta información se constituye en información autorizada y confiable sobre los atributos de la vacuna, los riesgos de enfermedad y los beneficios de la vacunación.

## Conclusiones

Después de la investigación rigurosa sobre el objeto de estudio se llega a la siguiente conclusión:

A pesar de todos los enfoques terapéuticos, el desarrollo de vacunas es hasta la actualidad la terapia más prometedora para controlar la infección por SARS-CoV-2. Han surgido aproximadamente 200 candidatos en investigación clínica, 69 vacunas en Fase III de ensayo clínico, 69 en fase II y 48 están en fase I, de diferentes tecnologías (a virus inactivados, de proteínas, de vector viral no replicante y de ARNm), cuyas dosis e intervalos dependen de los fabricantes.

Las vacunas anti-COVID-19 son altamente efectivas para prevenir enfermedades graves, hospitalizaciones y muertes según evidencias recientes. Los anticuerpos neutralizantes de Spiga-S1 provocados por una infección o vacunación son la clave para una posible protección contra el SARS-CoV-2. Las vacunas de mayor aplicación han evidenciado hasta 100% (BNT162b2 de Pfizer/BioNTech y ARNm-1273 de Moderna) de eficacia en pacientes sintomáticos y con enfermedad grave, otras vacunas como la NVX-CoV2373 de Novavax y AZD1222 de Astrazeneca han mostrado una eficacia con rangos promedio de 90,4% y 76%, respectivamente. El resto de las vacunas ha evidenciado un promedio de eficacia por debajo del 60%.

A las campañas de vacunación se han sumado no solo la preocupación por las coberturas de seguridad, sino algunos factores determinantes en la generación de anticuerpos neutralizantes de Spiga-S1 en pacientes vacunados contra el SARS-CoV-2, han mostrado que el problema se ha visto exacerbado por factores demográficos y genéticos inherentes al huésped y otros que dependen de enfermedades subyacentes, situaciones de vulnerabilidad e compromiso inmunitario, calidad y estilos de vida, efectos adversos notificados y el surgimiento de variantes virales que reducen la efectividad de las terapias y pone en riesgo la capacidad de inmunoprotección, lo que limita la eficacia de las vacunas contra la COVID-1

## Referencias

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
2. Sun L, Shen L, Fan J, Gu F, Hu M, An Y, Zhou Q, Fan H, Bi J. Clinical features of patients with coronavirus disease 2019 from a designated hospital in Beijing, China. *J*

- Med Virol. 2020; 92(10):2055-2066. doi: 10.1002/jmv.25966. PMID: 32369208; PMCID: PMC7267635.
3. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center. 2022. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
  4. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020; 586(7830):516-527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3. PMID: 32967006.
  5. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(10):626-636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1. PMID: 34373623; PMCID: PMC8351583.
  6. Su S, Du L, Jiang S. Learning from the past: development of safe and effective COVID-19 vaccines. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(3):211-219. doi: 10.1038/s41579-020-00462-y. PMID: 33067570; PMCID: PMC7566580.
  7. Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development. *J Immunol Res*. 2019; 2019:6491738. doi: 10.1155/2019/6491738. PMID: 31089478; PMCID: PMC6476043.
  8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Vacunas contra la COVID-19. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>.
  9. Thomson EC, Rosen LE, Shepherd JG, Spreafico R, da Silva Filipe A, Wojcechowskyj JA, ISARIC4C Investigators; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Et al. Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. *Cell*. 2021; 184(5):1171-1187.e20. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.037. PMID: 33621484; PMCID: PMC7843029.
  10. Lou F, Li M, Pang Z, Jiang L, Guan L, Tian L, Hu J, Fan J, Fan H. Understanding the Secret of SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest and Immune Escape. *Front Immunol*. 2021; 12:744242. doi: 10.3389/fimmu.2021.744242. PMID: 34804024; PMCID: PMC8602852.

11. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*. 2020; 368(6494):945-946. doi: 10.1126/science.abb8923. PMID: 32385100.
12. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, mRNA-1273 Study Group, Et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483. PMID: 32663912; PMCID: PMC7377258.
13. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, Et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020; 395(10240):1845-1854. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3. PMID: 32450106; PMCID: PMC7255193.
14. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 May;19(5):305-306. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5. PMID: 32273591.
15. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, Sinai Immunology Review Project, Et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020; 52(6):910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002. PMID: 32505227; PMCID: PMC7200337.
16. Jiang S. Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs without sufficient safety guarantees. *Nature*. 2020;579(7799):321. doi: 10.1038/d41586-020-00751-9. PMID: 32179860.
17. Callaway E. Coronavirus vaccines: five key questions as trials begin. *Nature*. 2020; 579(7800):481. doi: 10.1038/d41586-020-00798-8. PMID: 32203367.
18. Estes JD, Wong SW, Brenchley JM. Nonhuman primate models of human viral infections. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(6):390-404. doi: 10.1038/s41577-018-0005-7. PMID: 29556017; PMCID: PMC5970954.
19. Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SGP, Gsell PS, Riveros-Balta AX, Albrecht RA, Et al. Animal models for COVID-19. *Nature*. 2020;586(7830):509-515. doi: 10.1038/s41586-020-2787-6. PMID: 32967005; PMCID: PMC8136862.

20. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Bellamy D, Oxford COVID Vaccine Trial Group, 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*. 2020; 396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4. Erratum in: *Lancet*. 2020; 396(10249):466. Erratum in: *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1884. PMID: 32702298; PMCID: PMC7445431.
21. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-593. doi: 10.1038/s41586-020-2639-4. Erratum in: *Nature*. 2021; 590(7844): E26. PMID: 32785213.
22. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz L, Vormehr M, Et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533>
23. Figueroa Montes LE. Anticuerpos neutralizantes, nuevas pruebas de laboratorio contra el SARS-CoV-2. *Acta Med. Peru*. 2021; 38(4): 295-304. <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2021.384.2191>
24. Arif Z, Raza Y. AstraZeneca Vaccine: Should we be concerned. *J Pak Med Assoc*. 2022;72(1):201. doi: 10.47391/JPMA.11-4165. PMID: 35099473.
25. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, Et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3. Epub 2020 Sep 4. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):98. PMID: 32896291; PMCID: PMC7471804.
26. Lin SH, Zhao YS, Zhou DX, Zhou FC, Xu F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. *Genes Dis*. 2020;7(4):520-527. doi: 10.1016/j.gendis.2020.06.009. PMID: 32837983; PMCID: PMC7323676.
27. Schroeder JT, Bieneman AP. The S1 Subunit of the SARS-CoV-2 Spike Protein Activates Human Monocytes to Produce Cytokines Linked to COVID-19: Relevance

- to Galectin-3. *Front Immunol.* 2022; 13:831763. doi: 10.3389/fimmu.2022.831763. PMID: 35392091; PMCID: PMC8982143.
28. Briceño-León R. Cultura de rebaño e inmunidad de rebaño. *Ciênc. saúde coletiva.* 2022. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022275.01792022>
29. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18. PMID: 30867162; PMCID: PMC6431125.
30. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, Et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2020; 324(10):951-960. doi: 10.1001/jama.2020.15543. PMID: 32789505; PMCID: PMC7426884.
31. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol.* 2020;101(8):791-797. doi: 10.1099/jgv.0.001439. PMID: 32430094; PMCID: PMC7641391.
32. Urbiztondo L, Borràs E, Mirada G. Vacunas contra el coronavirus [Coronavirus vaccines]. *Vacunas.* 2020;21(1):69-72. Spanish. doi: 10.1016/j.vacun.2020.04.002. PMID: 32313527; PMCID: PMC7165276.
33. Lozada I, Núñez C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 2020; 37(2): 312-319. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
34. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J, Qian Z. Author Correction: Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2021; 12(1):2144. doi: 10.1038/s41467-021-22614-1. Erratum for: *Nat Commun.* 2020;11(1):1620. PMID: 33795662; PMCID: PMC8016153.
35. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truyers CE et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA.* 2021;

- 325(15):1535-1544. doi: 10.1001/jama.2021.3645. PMID: 33704352; PMCID: PMC7953339.
36. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Subbarao K, Kent SJ, Triccas JA, Davenport MP. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(7):1205-1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8. PMID: 34002089.
  37. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21(6):382-393. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x. PMID: 33875867; PMCID: PMC8054133.
  38. Rodríguez A. Una nueva esperanza: las vacunas contra el COVID-19. *Boletín sobre COVID-19, UNAM.* 2021; 2(14):7-11. Disponible en: <https://dsp.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2022/03/COVID-19-No.14-04-Una-nueva-esperanza-las-vacunas-contra-el-COVID19.pdf>
  39. Ojeda DS, Gonzalez Lopez Ledesma MM, Pallarés HM, Costa Navarro GS, Sanchez L, Perazzi B, Et al. Emergency response for evaluating SARS-CoV-2 immune status, seroprevalence and convalescent plasma in Argentina. *PLoS Pathog.* 2021; 17(1):e1009161. doi: 10.1371/journal.ppat.1009161. PMID: 33444413; PMCID: PMC7808630.
  40. Rovere P, Laurelli A, Díaz A, Dabusti G, Valdez P. Seroprevalencia de anticuerpos anti S1 SARS-COV-2 en trabajadores vacunados con Sputnik V en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina.* 2021; 81(6): 895-901.
  41. Figueroa L. Anticuerpos neutralizantes, nuevas pruebas de laboratorio contra el SARS-CoV-2. *Acta Med Peru.* 2021; 38(4): 295-304. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.384.2191>
  42. Pareja Cruz A, De León Delgado J, Navarrete Mejía P, Luque Espino J, Gonzáles Moscoso J. Detección de anticuerpos neutralizantes en profesionales de la salud vacunados contra el SARS-CoV-2. *Horiz. Med.* 2021; 21(3): e1543. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n3.02>

43. Torres C, Reyes M, Duarte E, Sierra M, Frías M, Acosta G. Vaccines Against COVID-19: A Review. *Vaccines*. MDPI. 2022; 10(3):1-19. <https://doi.org/10.3390/vaccines10030414>
44. Limachi Choque J, Verduguez-Orellana A. Anticuerpos Anti SARS-CoV-2, Post-vacunación en Cochabamba, Bolivia. *Gaceta Médica Boliviana*. 2022; 45(1): 29-35. <https://doi.org/10.47993/gmb.v45i1.382>
45. Batra M, Tian R, Zhang C, Clarence E, Sacher CS, Miranda JN, Et al. Role of IgG against N-protein of SARS-CoV2 in COVID19 clinical outcomes. *Sci Rep*. 2021;11(1):3455. doi: 10.1038/s41598-021-83108-0. PMID: 33568776; PMCID: PMC7875990.
46. Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, Dam KA, Esswein SR, Gristick HB, Et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*. 2020 Dec;588(7839):682-687. doi: 10.1038/s41586-020-2852-1. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33045718; PMCID: PMC8092461.
47. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Erratum in: *Cell*. 2020 Dec 10;183(6):1735. PMID: 32155444; PMCID: PMC7102599.
48. Meira C, Silva D, Santos I, Barreto B, Rocha V, Santos E, Dos Reis B, Et al. Diagnostic Performance of Three ELISAs for Detection of Antibodies against SARS-CoV-2 in Human Samples. *ScientificWorldJournal*. 2022; 2022:7754329. doi: 10.1155/2022/7754329. PMID: 36017468; PMCID: PMC9398874.
49. Soto A, Charca-Rodríguez F, Pareja-Medina M, Fernandez-Navarro M, Altamirano-Cáceres K, Sierra Chávez E, Et al. Evaluación de la respuesta humoral inducida por la vacuna BBIBP-CorV mediante la determinación de anticuerpos neutralizantes en personal sanitario peruano. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2021; 38(4): 493-500. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9244>.
50. Muruato AE, Fontes-Garfias CR, Ren P, Garcia-Blanco MA, Menachery VD, Xie X, Shi PY. A high-throughput neutralizing antibody assay for COVID-19 diagnosis and

- vaccine evaluation. *Nat Commun.* 2020;11(1):4059. doi: 10.1038/s41467-020-17892-0. Erratum in: *Nat Commun.* 2021;12(1):4000. PMID: 32792628; PMCID: PMC7426916.
51. Harvala H, Robb ML, Watkins N, Ijaz S, Dicks S, Patel M, Supasa P, Et al. Convalescent plasma therapy for the treatment of patients with COVID-19: Assessment of methods available for antibody detection and their correlation with neutralising antibody levels. *Transfus Med.* 2021; 31(3):167-175. doi: 10.1111/tme.12746. PMID: 33333627; PMCID: PMC8246874.
  52. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, Et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1478-1488. doi: 10.3201/eid2607.200841. PMID: 32267220; PMCID: PMC7323511.
  53. Arandia-Guzmán J, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Med Bol.* 2020; 43(2):170-178. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662020000200009&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000200009&lng=es).
  54. Schachar RA, Schachar IH. A SARS-CoV-2 mRNA Vaccine - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1190-1191. doi: 10.1056/NEJMc2026616. PMID: 32813940.
  55. 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* 2020; 383: 2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577
  56. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, Et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2021;396(10267):1979-1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1

57. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2439-50. doi: 10.1056/NEJMoa2027906.
58. Dillner J, Elfström KM, Blomqvist J, Eklund C, Lagheden C, Nordqvist-Kleppe S, Et al. Antibodies to SARS-CoV-2 and risk of past or future sick leave. *Sci Rep.* 2021;11(1):5160
59. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
60. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, Et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):39-51. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
61. Prévost J, Gasser R, Beaudoin-Bussièrès G, Richard J, Duerr R, Laumaea A, et al. Cross-Sectional Evaluation of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike. *Cell Rep Med.* 2020;1(7):100126. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100126.
62. Chu L, McPhee R, Huang W, Bennett H, Pajon R, Nestorova B, Leav B; mRNA-1273 Study Group. A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Vaccine.* 2021;39(20):2791-2799. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.007. PMID: 33707061; PMCID: PMC7871769.
63. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, COVE Study Group, Et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. PMID: 33378609; PMCID: PMC7787219.
64. Haynes BF. A New Vaccine to Battle Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(5):470-471. doi: 10.1056/NEJMe2035557. PMID: 33378607; PMCID: PMC7787216.
65. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, mRNA-1273 Study Group, Et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273

- Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2427-2438. doi: 10.1056/NEJMoa2028436. PMID: 32991794; PMCID: PMC7556339.
66. Rojas-Pérez-Ezquerro P, Crespo Quirós J, Tornero Molina P, Baeza Ochoa de Ocáriz ML, Zubeldia Ortuño JM. Safety of New mRNA Vaccines Against COVID-19 in Severely Allergic Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(2):180-181. doi: 10.18176/jiaci.0683. PMID: 33648905.
67. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Oxford COVID Vaccine Trial Group, Et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021; 397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Erratum in: *Lancet.* 2021; 397(10269):98. PMID: 33306989; PMCID: PMC7723445.
68. Onyeaka H, Al-Sharify ZT, Ghadhban MY, Al-Najjar SZ. A review on the advancements in the development of vaccines to combat coronavirus disease 2019. *Clin Exp Vaccine Res.* 2021;10(1):6-12. doi: 10.7774/cevr.2021.10.1.6. PMID: 33628749; PMCID: PMC7892947.
69. Knoll MD, Chizoba W. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet.* 2021; 397.10269: 72-74.
70. Olliaro P, Torreele E, Vaillant M. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness-the elephant (not) in the room. *Lancet Microbe.* 2021;2(7):e279-e280. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00069-0. Erratum in: *Lancet Microbe.* 2021;2(7):e288. PMID: 33899038; PMCID: PMC8057721.
71. Kolber MR, Fritsch P, Price M, Singer AG, Young J, Dugré N, Bradley S, Nickonchuk T. COVID-19 vaccine fast facts. *Can Fam Physician.* 2021;67(3):185-186. doi: 10.46747/cfp.6703185. PMID: 33727379; PMCID: PMC7963012.
72. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, ENSEMBLE Study Group, Et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2187-2201. doi: 10.1056/NEJMoa2101544. PMID: 33882225; PMCID: PMC8220996.

73. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020; 323(16):1582-1589. doi: 10.1001/jama.2020.4783. PMID: 32219428; PMCID: PMC7101507.
74. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027-2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344. PMID: 32221519; PMCID: PMC7184337.
75. Abad-García MF. El plagio y las revistas depredadoras como amenaza a la integridad científica. *Anales de Pediatría*. 2019; Volume 90 (1):57.e1-57.e8J2021; 57:21-34. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.003>.
76. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
77. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, C4591001 Clinical Trial Group, Et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1761-1773. doi: 10.1056/NEJMoa2110345. PMID: 34525277; PMCID: PMC8461570.
78. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, C4591001 Clinical Trial Group, Et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239-250. doi: 10.1056/NEJMoa2107456. PMID: 34043894; PMCID: PMC8174030.
79. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, Campbell TB, COVE Study Group, Et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1774-1785. doi: 10.1056/NEJMoa2113017. PMID: 34551225; PMCID: PMC8482810.
80. CureVac, A. G. Curevac final data from phase 2b/3 trial of first-generation Covid-19 vaccine candidate, cvncov, demonstrates protection in age group of 18 to 60. Reference Source. 2021. Disponible en: <https://www.curevac.com/en/curevac-final-data-from->

- phase-2b-3-trial-of-first-generation-covid-19-vaccine-candidate-cvncov-demonstrates-protection-in-age-group-of-18-to-60/
81. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, Blane B, Et al. COVID-19 Genomics UK consortium; AMPHEUS Project; Oxford COVID-19 Vaccine Trial Group. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10282):1351-1362. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00628-0. PMID: 33798499; PMCID: PMC8009612.
  82. Islam Sk, Ramiz Debasish Prusty, and Soumen Kanti Manna. Structural basis of fitness of emerging SARS-COV-2 variants and considerations for screening, testing and surveillance strategy to contain their threat. *MedRxiv* (2021).
  83. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, NGS-SA Group; Wits-VIDA COVID Group, Et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1885-1898. doi: 10.1056/NEJMoa2102214. PMID: 33725432; PMCID: PMC7993410.
  84. AZD1222 III, U.S. Phase III trial met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 at interim analysis. 2021. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/astrazeneca-us-vaccine-trial-met-primary-endpoint.html>
  85. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):202-221. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005. PMID: 34715347; PMCID: PMC8548286.
  86. Food and Drug Administration (FDA). Briefing Document Janssen Ad26.COVS.2 Vaccine for the Prevention of COVID-19. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/146217/download>
  87. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, 2019nCoV-501 Study Group, Et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1899-1909. doi: 10.1056/NEJMoa2103055. PMID: 33951374; PMCID: PMC8091623.

88. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. 2021. Disponible en: <https://ir.novavax.com/2021-01-28-Novavax-COVID-19-Vaccine-Demonstrates-89-3-Efficacy-in-UK-Phase-3-Trial>
89. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, Chadwick DR, Et al. 2019nCoV-302 Study Group. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23;385(13):1172-1183. doi: 10.1056/NEJMoa2107659. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34192426; PMCID: PMC8262625.
90. Halperin SA, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Smith B, Cahn PE, Ruiz-Palacios GM, Ikram A, Et al. CanSino COVID-19 Global Efficacy Study Group. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2022;399(10321):237-248. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02753-7. Erratum in: *Lancet.* 2022; 399(10321):236. PMID: 34953526; PMCID: PMC8700283.
91. Sinovac Biotech Ltd. Sinovac announces phase III results of Its COVID-19 vaccine-SINOVAC - supply vaccines to eliminate human diseases. 2021. Disponible en [http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto\\_id=922](http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=922)
92. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, Köse Ş, Et al. CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet.* 2021;398(10296):213-222. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X. Erratum in: *Lancet.* 2022 Jan 29;399(10323):436. PMID: 34246358; PMCID: PMC8266301.
93. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, Et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 326(1):35-45. doi: 10.1001/jama.2021.8565. PMID: 34037666; PMCID: PMC8156175.

94. Sharma K, Koirala A, Nicolopoulos K, Chiu C, Wood N, Britton PN. Vaccines for COVID-19: Where do we stand in 2021? *Paediatr Respir Rev.* 2021; 39:22-31. doi: 10.1016/j.prrv.2021.07.001. PMID: 34362666; PMCID: PMC8274273.
95. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Vacuna Abdala. CIGB; 2021. 100% de eficacia ante la enfermedad severa y la muerte en su ensayo fase III. Disponible en: <https://www.cigb.edu.cu/product/abdala-cigb-66/>
96. Singh H, Dahiya N, Yadav M, Sehrawat N. Emergence of SARS-CoV-2 New Variants and Their Clinical Significance. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2022; 2022:7336309. doi: 10.1155/2022/7336309. PMID: 35669528; PMCID: PMC9167142.
97. Padhiar NH, Liu JB, Wang X, Wang XL, Bodnar BH, Khan S, Wang P, Khan AI, Luo JJ, Hu WH, Ho WZ. Comparison of BNT162b2-, mRNA-1273- and Ad26.COV2.S- Elicited IgG and Neutralizing Titers against SARS-CoV-2 and Its Variants. *Vaccines (Basel).* 2022;10(6):858. doi: 10.3390/vaccines10060858. PMID: 35746466; PMCID: PMC9228110.
98. World Health Organization. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotech Group (CNBG), Sinopharm. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BIBP>
99. Schultz-Cherry S, McGargill MA, Thomas PG, Estep JH, Gaur AH, Allen EK, Allison KJ, Tang L, Webby RJ, Cherry SD, Lin CY, Fabrizio T, Tuomanen EI, Wolf J; SJTRC Investigative Team. Cross-reactive Antibody Response to mRNA SARS-CoV-2 Vaccine After Recent COVID-19-Specific Monoclonal Antibody Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(9):ofab420. doi: 10.1093/ofid/ofab420. PMID: 34557558; PMCID: PMC8454518.
100. Park C, Sakong J, Jo S, Kim M, Baek K. Adverse Effects on Work and Daily Life Interference among Healthcare Workers after the First and Second ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 Vaccine Doses. *Vaccines (Basel).* 2021;9(8):926. doi: 10.3390/vaccines9080926. PMID: 34452051; PMCID: PMC8402749.
101. Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, Crisafulli S, Cutroneo PM, Fantini MP, Et al. Ilmiovaccino COVID19 collaborating group. COVID-19 Vaccination in Pregnancy,

- Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 Infection: Overview of Current Recommendations and Pre- and Post-Marketing Evidence for Vaccine Efficacy and Safety. *Drug Saf.* 2021;44(12):1247-1269. doi: 10.1007/s40264-021-01131-6. PMID: 34739716; PMCID: PMC8569292.
102. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 2021; 144(6):471-484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135. PMID: 34281357; PMCID: PMC8340726.
103. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, Groome MJ, Et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet.* 2022;399(10328):924-944. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00152-0. Erratum in: *Lancet.* 2022. PMID: 35202601; PMCID: PMC8863502.
104. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigail J, Pillet S, Et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18(2):318-327. doi: 10.1038/s41423-020-00588-2. PMID: 33408342; PMCID: PMC7786875.
105. Chen P, Datta G, Grace Li Y, Chien J, Price K, Chigutsa E, Et al. First-in-Human Study of Bamlanivimab in a Randomized Trial of Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110(6):1467-1477. doi: 10.1002/cpt.2405. PMID: 34455583; PMCID: PMC8653186.
106. Drouin O, Hepburn CM, Farrar DS, Baerg K, Chan K, Cyr C, Donner EJ, Et al; Canadian Paediatric Surveillance Program COVID-19 Study Team. Characteristics of children admitted to hospital with acute SARS-CoV-2 infection in Canada in 2020. *CMAJ.* 2021; 193(38): E1483-E1493. doi: 10.1503/cmaj.210053. PMID: 34580141; PMCID: PMC8486480.
107. Modenese A, Paduano S, Bargellini A, Bellucci R, Marchetti S, Bruno F, Grazioli P, Vivoli R, Gobba F. Neutralizing Anti-SARS-CoV-2 Antibody Titer and Reported Adverse Effects, in a Sample of Italian Nursing Home Personnel after Two Doses of

- the BNT162b2 Vaccine Administered Four Weeks Apart. *Vaccines* (Basel). 2021;9(6):652. doi: 10.3390/vaccines9060652. PMID: 34203652; PMCID: PMC8232293.
108. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, Et al; EICOV/COVIM Study Group, Klein F, Kurth F, Corman VM, Sander LE. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(11):1255-1265. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00357-X. PMID: 34391547; PMCID: PMC8360702.
109. Basso P, Negro C, Cegolon L, Larese Filon F. Risk of Vaccine Breakthrough SARS-CoV-2 Infection and Associated Factors in Healthcare Workers of Trieste Teaching Hospitals (North-Eastern Italy). *Viruses*. 2022;14(2):336. doi: 10.3390/v14020336. PMID: 35215930; PMCID: PMC8875653.
110. Yamamoto K. Adverse effects of COVID-19 vaccines and measures to prevent them. *Virology*. 2022;19(1):100. doi: 10.1186/s12985-022-01831-0. PMID: 35659687; PMCID: PMC9167431.
111. Finsterer J. Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. *Acta Neurol Scand*. 2022; 145(1):5-9. doi: 10.1111/ane.13550. PMID: 34750810; PMCID: PMC8653194.
112. Kaulen LD, Doubrovinskaia S, Mooshage C, Jordan B, Purruicker J, Haubner C, Seliger C, Lorenz HM, Nagel S, Wildemann B, Bendszus M, Wick W, Schönenberger S. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series. *Eur J Neurol*. 2022;29(2):555-563. doi: 10.1111/ene.15147. Epub 2021 Oct 31. PMID: 34668274; PMCID: PMC8652629.
113. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, Zaccardi F, Watkinson P, Shankar-Hari M, Doidge J, Harrison DA, Griffin SJ, Sheikh A, Coupland CAC. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ*. 2021; 374:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931. PMID: 34446426; PMCID: PMC8388189.
114. Whiteley WN, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, Walker V, Denholm R, Akbari A, Et al; CVD-COVID-UK consortium. Association of COVID-19 vaccines ChAdOx1

- and BNT162b2 with major venous, arterial, or thrombocytopenic events: A population-based cohort study of 46 million adults in England. *PLoS Med.* 2022;19(2):e1003926. doi: 10.1371/journal.pmed.1003926. PMID: 35192597; PMCID: PMC8863280.
115. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, Et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA.* 2022; 327(7):639-651. doi: 10.1001/jama.2022.0470. PMID: 35060999; PMCID: PMC8848203.
116. Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, de Lamballerie X, Wittkop L, Loubet P, Launay O. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28(2):163-177. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.036. PMID: 35020589; PMCID: PMC8595936.
117. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, Et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med.* 2022;386(4):340-350. doi: 10.1056/NEJMoa2115481. PMID: 35021002; PMCID: PMC8781262.
118. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, Et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(7):939-949. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3. PMID: 33930320; PMCID: PMC8078878.
119. 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.* 2021;27(7):1290-1297. doi: 10.1038/s41591-021-01408-4. PMID: 34108714; PMCID: PMC8282499.
120. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, Et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med.* 2021;385(24):e84. doi: 10.1056/NEJMoa2114583. PMID: 34614326; PMCID: PMC8522797.

121. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, Meltzer L, Et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med.* 2022;386(14):1377-1380. doi: 10.1056/NEJMc2202542. PMID: 35297591; PMCID: PMC9006792.
122. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Euro Surveill.* 2021; 26(1):2002106. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106. Erratum in: *Euro Surveill.* 2021;26(3): PMID: 33413740; PMCID: PMC7791602.
123. Khan A, Zia T, Suleman M, Khan T, Ali SS, Abbasi AA, Mohammad A, Wei DQ. Higher infectivity of the SARS-CoV-2 new variants is associated with K417N/T, E484K, and N501Y mutants: An insight from structural data. *J Cell Physiol.* 2021;236(10):7045-7057. doi: 10.1002/jcp.30367. PMID: 33755190; PMCID: PMC8251074.
124. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL, Fera D, Shafer RW. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet.* 2021;22(12):757-773. doi: 10.1038/s41576-021-00408-x. PMID: 34535792; PMCID: PMC8447121.

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).