

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
GRADO ACADÉMICO DE BIOQUÍMICO CLÍNICO**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: VACUNAS DE ARN
MENSAJERO EN RELACIÓN A LAS VARIANTES DE MAYOR
TRANSMISIBILIDAD DE SARS-CoV-2, EN EL PERIODO DE
DICIEMBRE DE 2019 A DICIEMBRE DE 2021**

Por

MELANIE ARACELY PILAQUINGA TOAPANTA

DIRECTORA: Dra. VERÓNICA PÁEZ ESPINOSA

QUITO, 2022

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Melanie Aracely Pilaquinga Toapanta, C.C 1751263128; autora del trabajo de graduación intitulado: **“Revisión bibliográfica narrativa: Vacunas de ARN mensajero en relación a las variantes de mayor transmisibilidad de SARS-CoV-2, en el periodo de diciembre de 2019 a diciembre de 2021.”**, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica Clínica:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Melanie Aracely Pilaquinga Toapanta

C.C. 1751263128

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de la Señorita Melanie Aracely Pilaquina Toapanta intitulado **“Revisión bibliográfica narrativa: Vacunas de ARN mensajero en relación a las variantes de mayor transmisibilidad de SARS-CoV-2, en el periodo de diciembre de 2019 a diciembre de 2021.”**, ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Dra. Verónica Páez Espinosa

Directora

Quito, 30 agosto de 2022

DEDICATORIA

A mis padres, por siempre ser un ejemplo de superación y ayudarme a cumplir cada una de las metas que me he propuesto.

A mi abuela y a mi tío, por siempre estar cerca de mí y darme su apoyo incondicional.

A mi hermano, por darme la motivación de ser mejor cada día y ser un buen ejemplo para él.

A mi pareja, por apoyarme incondicionalmente.

Melanie Aracely Pilaquina Toapanta

AGRADECIMIENTO

Les doy gracias a mis padres, Verónica y Vinicio por ser el pilar que me mantiene firme, por ser mi fortaleza en todas las etapas de mi vida, y por estar siempre para mí y apoyarme siempre. Tenerlos presente durante mi etapa universitaria ha sido realmente reconfortante para salir adelante cada día.

A mi hermano, Alexander, por ser quien me motiva a seguir adelante y a lograr todas mis metas dándome fuerzas para cada día ser una mejor persona.

A mi abuela, Carmen por siempre acompañarme en las épocas tensas de estudio y darme animo a seguir adelante.

Les agradezco a los docentes de la carrera de Bioquímica Clínica, por compartir sus conocimientos y guiarme día a día para ser una buena profesional y mejor persona. En especial le debo mi agradecimiento a la Dra. Verónica Páez que me ha brindado su apoyo todo este proceso, gracias por su constancia y paciencia que fueron vitales para llevar a cabo este trabajo de titulación de la mejor manera.

Melanie Aracely Pilaquina Toapanta

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN.....	ii
CERTIFICACIÓN.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
TABLA DE CONTENIDOS.....	vi
LISTA DE TABLAS.....	viii
TABLA DE FIGURAS.....	ix
TABLA DE ANEXOS.....	x
LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS.....	xi
RESUMEN.....	xii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Justificación.....	7
1.2. Planteamiento del Problema.....	11
1.3. Objetivos.....	13
1.3.1. Objetivo General.....	13
1.3.2. Objetivos Específicos.....	13
1.4. Delimitación del Estudio.....	13
2. MARCO METODOLÓGICO.....	14
2.1. Tipo de Estudio.....	14
2.2. Identificación del Campo de Estudio.....	14
2.3. Proceso de Revisión Bibliográfica.....	14
2.3.1. Selección de las Fuentes de Información.....	15
2.3.2. Búsqueda Bibliografía.....	16
2.3.3. Estrategias de Búsqueda y su Registro.....	17
2.3.4. Descriptores MeSH y DeCs.....	17
2.3.5. Operadores Booleanos y de Truncamiento.....	18
3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	19
3.1. Criterios de Búsqueda.....	19
3.2. Pasos de Depuración y Selección de la Información.....	19
3.3. Diseño de Estudio de los Artículos Seleccionados.....	21
4. RESULTADOS Y DISCUSION.....	22
4.1. Características Generales de los Artículos Seleccionados.....	22
4.2. Evaluación de la Efectividad de las Vacunas mRNA-1273 y BNT162b2.....	27
4.2.1. Efectividad.....	27
4.2.2. Métodos de Determinación Analítica y Estadística.....	35
4.2.3. Efectividad del Ciclo Vacinal.....	39

4.3.	Seguridad de las Vacunas mRNA-1273 y BNT162b2	44
4.4.	Factores Moduladores en la Respuesta Inmune.....	48
4.5.	Durabilidad de la Respuesta Inmune Adquirida	52
4.6.	Vacunas de mRNA y Variantes Transmisibles de SARS-CoV-2	55
5.	CONCLUSIONES	63
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	64
7.	ANEXOS.....	72

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Bases de datos empleadas en la investigación	16
Tabla 2 Descriptores MeSH y DeCs.....	17
Tabla 3 Descripción de los artículos seleccionados	23
Tabla 4 Porcentajes de efectividad de las vacunas de mRNA tras dos dosis.....	35
Tabla 5 Métodos analíticos y estadísticos	37
Tabla 6 Variantes transmisibles prevalentes presentes en los estudios APA.....	42
Tabla 7 Porcentajes de eficacia de las vacunas mRNA tras dos dosis vs. variantes prevalentes.....	43
Tabla 8 Factores moduladores de la respuesta inmunitaria	50
Tabla 9 mRNA-1273 y BTN162b2 sobre las variantes de SARS-CoV-2 prevalentes en el Ecuador, 2019-2021.....	56

TABLA DE FIGURAS

Figura 1 Fases del proceso de revisión bibliográfica	15
Figura 2 Diagrama de flujo para selección de la información	20
Figura 3 Número de dosis de los participantes en los estudios.....	25
Figura 4 Distribución de los Participantes según el tipo de Estudio (%).....	26
Figura 5 Tipo de estudio por vacuna.....	26
Figura 6 Porcentajes de efectividad en las vacunas de mRNA tras dos dosis	35
Figura 7 Reactogenicidad local y sistémica de la vacuna BNT162b2	45
Figura 8 Reactogenicidad local y sistémica de la vacuna mRNA-1273.....	48

TABLA DE ANEXOS

Anexo 1 Estrategias de Búsqueda.....	72
Anexo 2 Identificación de información primaria.....	74
Anexo 3 Segregación de la información	77
Anexo 4 Criterios de elegibilidad	115
Anexo 5 Artículos almacenados	123
Anexo 6 Lista de verificación STROBE.....	125
Anexo 7 Recolección de información.....	128

LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS

- **ACE2:** Angiotensin Converting Enzyme-2
- **bAbs:** anticuerpos de unión a IgG
- **CEA:** Antígeno carcinoembrionario
- **cID50 y cID80:** Immune Correlated Analysis. Determina los anticuerpos neutralizantes de pseudovirus de dilución inhibitoria – ponlo en el marco conceptual.
- **COVID-19:** Coronavirus Disease 2019
- **FDA:** Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos
- **GISAID:** Global initiative on sharing all influenza data
- **IC:** Intervalo de confianza
- **LNPs:** Lipid nanoparticles
- **mRNA IVT:** ARN mensajero transitorio in vivo
- **mRNA:** ARN mensajero
- **R0:** Número de reproducción, el cual estima la velocidad de propagación de una enfermedad en una población específica. Esto mejor lo pones en el marco conceptual.
- **RT-PCR:** reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.
- **SARS-CoV-2:** Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2
- **VOI:** Variantes de interés

RESUMEN

Introducción: La pandemia de COVID-19 producida por el SARS-CoV-2, ha provocado una crisis de salud global cuyas consecuencias se han reducido de manera significativa gracias al rápido desarrollo y distribución de vacunas basadas en las características del genoma viral. Las vacunas de mRNA comprenden una molécula de ARN encapsulada en nanopartículas lipídicas (LNP's). Posterior a su inoculación, el mRNA se internaliza en las células del huésped, produciendo anticuerpos neutralizantes dirigidos a los mismos epítomos que la infección natural. La nueva tecnología utilizada en la producción de este tipo de vacunas ha hecho necesario el estudio de la efectividad y seguridad de las vacunas de mRNA contra el SARS-CoV-2, tanto para impulsar campañas de vacunación a nivel mundial, como para diseñar variantes de estas vacunas dirigidas hacia cada cepa específica producida por las constantes mutaciones del virus.

Materiales y Métodos: La revisión bibliográfica narrativa se basó en artículos publicados a nivel mundial que se encuentran disponibles en bases de datos de acceso abierto, donde se evaluó la eficacia y seguridad de las vacunas de mRNA sobre las variantes de interés del SARS-CoV-19 desde diciembre 2019 a diciembre 2021. La selección de las fuentes de información siguió los pasos del diagrama de Moher y se basó en los criterios STROBE. Con los datos obtenidos se realizaron los registros necesarios para llevar a cabo el análisis de los resultados mediante la formulación de tablas y gráficos.

Resultados y Conclusiones: Las vacunas de mRNA presentan una eficiencia elevada, equivalente al 93.7 % para mRNA-1273 y de 93.4 % para BTN162b2. Con respecto a la seguridad, mRNA-1273 presentó un menor porcentaje de reacciones locales y sistémicas en comparación a BTN162b2, siendo las poblaciones jóvenes las que presentaron índices más elevados de reacciones adversas tras la administración de la primera y segunda dosis. Entre los factores moduladores de la respuesta inmune se destacó la presencia de enfermedades crónicas, tabaquismo, consumo de medicación diaria y administración de vacunas contra la influenza previa al análisis. En los artículos analizados no se reportó ninguna interferencia sobre la efectividad de las vacunas de mRNA con respecto a los factores mencionados.

Palabras clave: Vacuna de mRNA, SARS-CoV-2, COVID-19, variante, BTN162b2, mRNA-1273

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 has caused a global health crisis whose consequences have been significantly reduced thanks to the rapid development and distribution of vaccines based on the characteristics of the viral genome. mRNA vaccines comprise an RNA molecule encapsulated in lipid nanoparticles (LNPs). After inoculation, the mRNA is internalized into host cells, producing neutralizing antibodies directed at the same epitopes as the natural infection. The new technology used in the production of this type of vaccine has made it necessary to study the effectiveness and safety of mRNA vaccines against SARS-CoV-2, both to promote vaccination campaigns worldwide and to design vaccine variants. these vaccines target each specific strain produced by the constant mutations of the virus.

Materials and Methods: The narrative bibliographic review was based on articles published worldwide that are available in open access databases, where the efficacy and safety of mRNA vaccines on SARS-CoV variants of interest were evaluated. 19 from December 2019 to December 2021. The selection of information sources followed the steps of the Moher diagram and was based on the STROBE criteria. With the data obtained, the necessary records were made to carry out the analysis of the results through the formulation of tables and graphs.

Results and Conclusions: The mRNA vaccines have a high efficiency, equivalent to 93.7% for mRNA-1273 and 93.4% for BTN162b2. Regarding safety, mRNA-1273 presented a lower percentage of local and systemic reactions compared to BTN162b2, with the young populations presenting the highest rates of adverse reactions after the administration of the first and second doses. Among the modulating factors of the immune response, the presence of chronic diseases, smoking, consumption of daily medication and administration of influenza vaccines prior to analysis were highlighted. In the articles analyzed, no interference was reported on the effectiveness of mRNA vaccines with respect to the factors mentioned.

Keywords: mRNA vaccine, SARS-CoV-2, COVID-19, variant, BTN162b2, mRNA-1273

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo que más tarde fue denominado COVID-19 es una infección de las vías respiratorias ocasionada por el coronavirus de tipo dos, asociado con el SARS (SARS-CoV-2). Este virus fue notificado por primera vez en Wuhan (China), el 31 de diciembre de 2019 (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019), y se caracterizó por su rápida dispersión a nivel mundial, acompañada de altos índices de morbilidad y mortalidad, especialmente en personas con enfermedades catastróficas. Los avances científico-tecnológicos en el campo de la Biología Molecular permitieron, a través de la secuenciación del virus, identificarlo como un nuevo virus perteneciente a la familia *Coronaviridae*. La difusión del genoma viral permitió no solo establecer los mecanismos de invasión del virus, sino que permitió la rápida elaboración de vacunas a base de ARN mensajero (mRNA), como elemento fundamental en la lucha contra la pandemia (Raman et al., 2021; Santos, 2021).

El R0 (número de casos en promedio que van a ser causados por una persona infectada durante el periodo de contagio) del SARS-CoV-2 al inicio de la pandemia fue de 2,79. Aparte del elevado índice de contagiosidad, se encontró que la tasa de mutación del virus de la COVID-19 se encontraba en un nivel medio en comparación con otros virus de ARN (S. Wang et al., 2022). De esta manera, la cepa original fue sustituida rápidamente por la variante Alfa (OMS), cuyo índice de transmisión fue 40 % mayor al de la cepa ancestral. Posteriormente la variante Delta (OMS) fue identificada en India, indicando un R0 de 5,08 por lo que se extendió a gran escala en un periodo de tiempo relativamente corto (Liu & Rocklöv, 2021).

En Ecuador según un análisis realizado en Quito, se logró secuenciar e identificar tres diferentes cepas. La secuenciación genética del SARS-CoV-2 en el paciente 0 de la ciudad de Quito, indicó que este se contagió en Holanda con una cepa proveniente de China, identificada como hCoV-19/Ecuador/HEE_01/2020. Desde este punto, el contagio a nivel comunitario se extendió rápidamente, con la aparición de nuevas cepas, confirmando el elevado índice de contagiosidad del virus y la distribución masiva de otras variantes de SARS-CoV-2 en el país (Márquez et al., 2020).

Las cepas de preocupación según la clasificación de la (OMS, 2022) presentes en el país dentro del periodo de tiempo estipulado para el estudio fueron: Alfa, Beta, Delta, Gamma y Ómicron. Estas cepas indican un R0 superior a 5, por lo que su distribución en Ecuador fue relativamente rápida. Teniendo en cuenta estos datos epidemiológicos, el

desarrollo de métodos de prevención y tratamientos para COVID-19 se volvió un tema urgente (Hoffmann et al., 2020).

A partir de la secuenciación genética del virus, se llevaron a cabo investigaciones en las cuales se identificó rápidamente el grupo al que el virus pertenecía, lo que evidentemente trajo grandes avances para la comunidad científica debido a que al identificar la naturaleza del microorganismo causante de la COVID-19, se sentaron las bases para el desarrollo de diferentes tipos de vacunas contra el SARS-CoV-2. Uno de estos estudios perfeccionó el método empleando el ARN mensajero (mRNA) que ya había sido testeado anteriormente mediante ensayos clínicos en humanos contra los virus de la influenza H10N8 y H7N9, las cuales fueron bien toleradas y provocaron respuestas inmunes humorales robustas (Feldman et al., 2019).

La pandemia permitió a las universidades e industrias farmacéuticas recibir tanto el aporte económico como el número de individuos necesarios para terminar todas las fases clínicas requeridas por los organismos de control para finalizar el estudio de la vacuna a mRNA contra la COVID-19 y así llegar a obtener en tiempo récord la aprobación de correspondiente para su producción y distribución masiva. La tecnología aplicada a la ciencia permitió la secuenciación del virus, así como las políticas de intercambio de información entre científicos permitieron su difusión, además de que las dos epidemias previas de coronavirus permitieron afrontar clínicamente a la enfermedad en los hospitales (Wouters et al., 2021).

Características del SARS-CoV-2

El SARSCoV-2 es un virus de 30 kb, con una estructura de ARN monocatenario esférico de sentido positivo con nucleocápside helicoidal. Un tercio del genoma del virus se encarga de la codificación de proteínas estructurales, mientras que los dos tercios restantes del genoma actúa sobre la expresión y replicación del virus (Fathizadeh et al., 2021).

Estructuralmente el virus consta de varias glicoproteínas, entre ellas están las de membrana, espiga, hemaglutininas, de nucleocápside y de envoltura. La proteína transmembrana de espiga mantiene su cola C-terminal corta al interior del virus, una hélice transmembrana y un ectodominio N-terminal grande expuesto al exterior del virus, el cual es el objetivo principal de las vacunas (Ou et al., 2020). Esta proteína consta de una estructura dividida en dos subunidades: S1 responsable de la unión al receptor y S2 encargada de la fusión a la membrana celular (Tse et al., 2020). El virus adquiere estabilidad a un pH de 3.1 (Chin et al., 2020).

El SARS-CoV-2 ingresa a las células del organismo gracias a las características lipofílicas de su membrana, mediante un receptor de entrada específico conocido como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la misma que es identificada por la proteína en espiga. La ACE2 es una carboxipeptidasa unida en la membrana plasmática de numerosos tipos de células como: renales, intestinales, testiculares, cardíacas, pulmonares, vesícula biliar, entre otras (Naqvi et al., 2020).

Numerosos estudios han reportado que la respuesta adquirida del organismo frente a la invasión de las diferentes variantes del virus se caracteriza por la producción de anticuerpos neutralizantes contra los epítomos de la proteína en espiga, descubrimiento fundamental en base al cual se basó el diseño de las vacunas contra el SARS-CoV-2 (Barnes et al., 2020; Hurt & Wheatley, 2021; Zhou & Zhao, 2020).

Características de las Variantes más Transmisibles de SARS-CoV-2

Las mutaciones clave de la proteína pico de SARS-CoV-2 generan cinco variantes que a la fecha de este estudio se consideraron de alta preocupación debido a su elevada morbilidad y mortalidad. Se identificaron como B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), B.1.1.28.1 (Gamma), B.1.617.2 (Delta) y B.1.617.1 (Kappa) (Krause et al., 2021). Actualmente las únicas variantes de preocupación son Delta y Ómicron.

Cada una de estas variantes presenta características distintivas respecto a su peligrosidad; en el caso de la variante Alfa, los coronavirus del linaje B.1.1.7 representan entre el 40 % y el 83 % de coronavirus más infecciosos en comparación a la cepa salvaje tipo B1, estas cepas dan lugar a mayores cargas virales nasofaríngeas y por consiguiente produce mayor gravedad de la enfermedad (Davies et al., 2021). Esta cepa presenta tres mutaciones claves que afectan directamente la transmisibilidad, gravedad y tasa de infección y son la N501Y, la P681H/R y la delección H69/V70. La última resulta en una elevación de dos veces la infectividad, además de conferir resistencia a la neutralización por sueros de paciente convaleciente e individuos vacunados (Kemp et al., 2020). La mutación N501Y es crítica ya que ayuda al coronavirus a aumentar la unión a los receptores de ACE2 (Liu et al., 2022). Finalmente, las mutaciones P681H/R permiten el acceso facilitado de las proteasas humanas en las escisiones de furinas, lo que eleva la transmisión e infección por SARS-CoV-2 (Peacock et al., 2021)

La variante Beta también se conoce como 20H/501Y.V2, la cual ha mejorado notablemente su transmisibilidad, siendo identificada por primera vez en Sudáfrica se ha extendido fuera de esta, hasta llegar a los Estados Unidos (Tegally et al., 2021). B.1.351 comparte la mutación N501Y con B.1.1.7, sin embargo, esta presenta dos variantes

adicionales, las mismas que juegan un papel crucial sobre la interacción con el receptor, así como en la respuesta inmune (Raman et al., 2021).

La variante Gamma o P.1 se la puede identificar también como 20J/591Y.V3, descendiente de B.1.1.28, identificada por primera vez en Brasil convirtiéndose en la variante dominante en ese país (Faria et al., 2021; Sabino et al., 2021). Esta variante ha acumulado 12 mutaciones en su proteína espiga, incluida N501Y presente en Alfa y Beta. Esta posee mutaciones cerca del sitio de escisión de furina y presenta una actividad neutralizante frente a las vacunas, presentando hasta 6 veces menos capacidad neutralizante (Faria et al., 2021; Sabino et al., 2021).

El linaje B.1.617 se identificó por primera vez en India, se conoce como G/452.V3 debido a sus múltiples mutaciones en la proteína espiga, entre estas: D111D, G142D, L452R, E484Q, D614G, P614R y P681R (Dagan et al., 2021). Además, estas variantes presentan una doble mutación de la proteína espiga en E484Q y L452R lo que le confieren mayor transmisión e infectividad, al permitir mayor potencial de unión al receptor ACE2, así como una mayor capacidad para la evasión del sistema inmune en el huésped (Starr et al., 2021). Es importante mencionar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó a B.1.617 y a las variantes descendientes, B.1.617.1 (Kappa), B.1.617.2 (Delta) y B.1.617.3 como variantes de preocupación (Raman et al., 2021) y que este linaje en conjunto con sus variantes, se convirtieron rápidamente en cepas prevalentes en el Ecuador.

Características de Vacunas para Combatir el SARS-CoV-2

Tras la inoculación de la vacuna el mRNA encapsulado se internaliza en las células del huésped, lo cual da lugar a la producción de anticuerpos neutralizantes que se dirigirán a los mismos epítomos que la infección natural (Z. Wang et al., 2021). Estas vacunas tienen múltiples ventajas con respecto a otras vacunas, en términos de seguridad, rentabilidad e inducción de la respuesta inmune mediada por células y anticuerpos (Corbett et al., 2020).

La tecnología en la que se basan las vacunas de mRNA es novedosa e innovadora, al permitir al organismo desarrollar inmunidad activa sin necesidad de introducir el material genético del patógeno en el núcleo celular. Las vacunas de mRNA proporcionan el material genético del microorganismo, para que posteriormente el mRNA se traduzca en el citoplasma de las células del hospedador, resultando en la formación de una proteína específica que le permite al huésped desarrollar una inmunización humoral efectiva mediante la formación de anticuerpos específicos (Anand & Stahel, 2021).

Otro tipo de vacunas para combatir el COVID-19 también han entrado en la fase clínica de su estudio, algunas han sido probadas y distribuidas en la población mundial. De ellas, el 31 % se basan en proteínas. Constituyendo menores porcentajes de desarrollo de vacunas con otra metodología están aquellas bajo la metodología de vectores virales, virus inactivados, virus vivos atenuados y partículas similares a virus, que representan el 21 %, 16 %, 2 % y 5 %, respectivamente (OMS, 2022).

Las vacunas a base de proteínas tienen un enfoque que emplea ADN recombinante, permitiendo expresar la proteína de superficie viral en diferentes sistemas de expresión del huésped, además de provocar antigenicidad en el sistema inmune (Merlin et al., 2014). Las vacunas de ADN basan su fundamento en construcciones de ADN plasmídico, el mismo que al contener promotores de expresión de mamíferos y un transgen codificante para la proteína espiga, permiten una inducción de respuestas inmunes amplias (Silveira et al., 2017).

Por otro lado, las vacunas basadas en vectores virales consisten en la inoculación al huésped de un virus modificado genéticamente, lo que permite la expresión de antígenos extraños los cuales mediante el proceso de traducción del huésped logran una inmunidad adquirida. Aquellas vacunas de vector viral no replicante suelen inducirse mediante el adenovirus, sin embargo, esta suele presentar una replicación ineficaz por la eliminación de genes estructurales propios del virus. Ninguna de estas vacunas ha sido aprobada para su comercialización (Raman et al., 2021).

Con relación a las vacunas que emplean el virus completo para producir la respuesta inmune, es importante mencionar a las vacunas inactivadas que se generan mediante neutralización química del SARS-CoV-2, tienen la ventaja de impedir la replicación viral por lo que se consideran más segura que aquellas vacunas con virus atenuado. Estas últimas por otro lado, se producen generando una versión debilitada del virus con un ciclo de replicación viral limitado, manteniendo la capacidad de inducir una respuesta inmune antiviral similar a la que se obtiene en una infección natural, siempre que la inactivación del virus se realice de manera adecuada, caso contrario puede haber una pérdida de epítomos limitando la producción de anticuerpos neutralizantes (Delrue et al., 2012). Este tipo de vacunas aún se encuentran en estadios preclínicos (Raman et al., 2021).

Finalmente, un punto importante que se debe tomar en cuenta para el diseño de las vacunas es el punto isoeléctrico, el mismo que se ve afectado directamente por los cambios de pH dado que provocan precipitación o insolubilidad (Chin et al., 2020).

Ventajas y Desventajas de las Vacunas de mRNA

Las vacunas de mRNA presentan múltiples ventajas sobre otros tipos de tecnologías. En primer lugar, una vez identificada la secuencia del virus responsable de la respuesta inmune y establecido el vehículo para la administración de la secuencia viral, su producción es simple y toma poco tiempo, más aún cuando el proceso se ha establecido y las farmacéuticas pueden llevar una producción a gran escala. Esto no pasa en el caso de las vacunas que basan su enfoque en péptidos, proteínas, nanopartículas o virus (Pascolo, 2021).

Los enfoques diferentes al de mRNA se encuentran en desventaja, ya que los procesos y conocimientos previos no garantizan una producción eficaz. En el caso de los péptidos, la desventaja se encuentra en la dificultad para su síntesis, purificación y almacenamiento (Pascolo, 2021).

Para la producción de vacunas basadas en proteínas, se debe tener en cuenta su estructura, así como su estado de glicosilación. Además, deben ser expresadas por organismos que cuenten con las características que le permitan expresar la proteína, ya que el proceso de purificación y preservación debe de ser específico. Ocurre del mismo modo para aquellas vacunas que se basan en virus atenuados o inactivados, dado que se requiere de métodos exhaustivos y específicos para poder llevar a cabo una producción óptima de la vacuna (Pascolo, 2021).

Las vacunas de mRNA son altamente estables *in vitro*, puesto que el ARN se degrada en presencia de ARNasas o en presencia de un pH elevado, por lo que se lleva a cabo el procesamiento de vacunas bajo esta tecnología libre de ARNasas y manteniendo un pH neutro, por consiguiente, se vuelve muy estable. Esto hace que el mRNA sea la única molécula biológica que tiene la capacidad de precipitarse, congelarse, liofilizarse, resuspenderse, y calentarse hasta los 90 grados centígrados sin adquirir ningún daño estructural (Pascolo, 2021).

El ARN IVT (ARN transitorio in vivo) es una molécula transitoria, que se degrada naturalmente por las ARNasas fuera y dentro de las células. Esta característica permite que los individuos puedan inyectarse en repetidas ocasiones según sea necesario sin que esto se asocie a efectos secundarios por efecto acumulativo (Pascolo, 2021).

Al ser vacunas mono-antigénicas no expresan proteínas diferentes a las de interés, como es el caso de las vacunas recombinantes o de proteínas, que por naturaleza estas expresan contaminantes como productos de degradación, proteínas mal plegadas o

impurezas de producción, los cuales pueden llegar a desencadenar respuestas inmunes adversas (Pascolo, 2021).

Estas vacunas de mRNA mantienen encapsulado en nanopartículas lipídicas el material genético que codifica la proteína pico (del inglés, spike) de longitud completa estabilizada por perfusión del SARS-CoV-2 (Baden et al., 2020; Polack, Thomas et al., 2020).

Gracias a las vacunas se ha logrado contener la expansión de dichas cepas y disminuir el impacto clínico del virus en el organismo. En la actualidad, las únicas variantes consideradas de preocupación por la OMS son la Delta y Ómicron, esta última introducida en esta categoría debido a su elevado índice de contagiosidad, puesto que clínicamente esta variante presenta síntomas leves limitados a las vías respiratorias superiores.

El presente trabajo de titulación es una revisión bibliográfica sobre el grado de eficiencia de las vacunas BNT162b2 mRNA y mRNA-1273 frente a las variantes del virus SARS-Cov-2 cuya elevada infectividad y transmisibilidad hicieron que formaran parte del grupo de variantes de mayor prevalencia en nuestro país, trayendo situaciones agravantes sobre la morbilidad y mortalidad de la población. Gracias a las vacunas se ha logrado contener la virulencia de dichas cepas y mejorar la respuesta inmune frente al virus. Las nuevas mutaciones del virus que encontramos en la actualidad han producido variantes menos letales, aunque muy contagiosas. La aparición de Ómicron ha impulsado el estudio de nuevas composiciones de las vacunas de mRNA para continuar a combatir el SARS-CoV-2.

1.1. Justificación

La pandemia a causa del SARS-CoV-2 afectó gravemente a la salud de las personas, causando un gran número de decesos en todo el mundo, así se inició una intensa búsqueda de maneras de prevención y tratamiento. Inmediatamente varios científicos de todo el mundo se dedicaron a la tarea de desarrollar una vacuna que permitiera inmunizar a la población mundial.

El genoma del virus responsable de la COVID-19 fue publicado de manera casi inmediata, dando lugar a una verdadera carrera por parte de la comunidad científica para encontrar los métodos para prevenir el contagio y las consecuencias letales de la infección por el SARS-COV-2. Es así como se produjo, en un periodo corto de tiempo, un prototipo de vacuna que emplea mRNA modificado formulado en nanopartículas lipídicas. Las vacunas de mRNA contra el SARS-CoV-2 se basan en la optimización de una técnica

probada durante décadas, incluso se puede considerar que las vacunas contra la fiebre amarilla o el sarampión son versiones iniciales de las vacunas de mRNA (Pascolo, 2021).

Normalmente, el desarrollo de una vacuna puede tardar hasta diez años, principalmente porque al no producir ganancias económicas inmediatas en situaciones normales, ni las empresas ni las agencias reguladoras le dan prioridad. En segundo lugar, porque faltan los recursos suficientes, especialmente para la fase tres. La emergencia sanitaria suscitada por la pandemia permitió superar estos inconvenientes en tiempo récord. Tal es el caso de las vacunas evaluadas en la presente revisión bibliográfica: mRNA-1273 y BNT162b2 (Baden, el Sahly, et al., 2021; Polack, et al., 2020), donde los resultados obtenidos en cuanto a seguridad y eficacia permitieron la aprobación de emergencia de tres vacunas basadas en esta técnica.

El primer informe oficial de la situación de COVID-19 en Ecuador se registró el 13 de marzo de 2020, fecha en la que se declaró por primera vez la pandemia global a causa del virus SARS-CoV-2. En este período el resumen de cifras de afectaciones registra un total de 205 contactos vinculados a casos confirmados, 20 casos confirmados y únicamente 1 fallecido (MSP, 2021b).

Transcurridos aproximadamente cuatro meses, el informe N°50 con la fecha de 3 de julio de 2020 reportó el su resumen de cifras de afectaciones por COVID-19 5.900 pacientes recuperados, 7.619 casos con alta hospitalaria, 14.872 altas epidemiológicas, 82.546 casos descartados, 60.657 casos confirmados y 4.700 fallecidos fallecido (MSP, 2021b). Finalizado el año 2020, el su último informe del año N°67 con fecha de 31 de diciembre de 2020 registró 184.507 pacientes recuperados, 25.575 casos con alta hospitalaria, 487.772 casos descartados, 212.512 casos confirmados y 9.473 fallecidos (MSP, 2021b).

Hasta diciembre de 2020 según los datos mencionados anteriormente, las cifras de casos confirmados y fallecidos fueron en aumento desde el primer informe con respecto a la situación epidemiológica de la COVID-19 en el Ecuador, confirmando la gravedad de la enfermedad, esto llevo a serias consecuencias económicas que el aislamiento provocó en el Ecuador y en el mundo y poniendo en resalto la importancia del desarrollo precoz de las vacunas a mRNA en la contención de la pandemia globalmente.

Con respecto a la seguridad de las vacunas de mRNA en el país no existe ningún registro dado que las campañas de vacunación iniciaron en enero de 2021, sin embargo, los ensayos clínicos de fase II/III demostraron que las vacunas presentaban perfiles de seguridad y eficacia similares en personas con diversas afecciones medicas subyacentes.

Además de que los datos de seguridad y la inmunogenia obtenidos en un amplio subgrupo de personas mayores con y sin comorbilidades indicaban que los beneficios de la vacunación superaban los riesgos potenciales (OMS, 2021b).

Las vacunas BTN162b2 y mRNA-1273 se incluyeron en la lista de la OMS de uso de emergencias el 31 de diciembre de 2020 y el 30 de abril de 2021, respectivamente (OMS, 2021a, 2021b). La lista menciona recomendaciones provisionales sobre el uso de cada vacuna, donde se indican actividades de investigación y seguimiento posteriores a la autorización de las mismas debido a la falta de información en subpoblaciones de riesgo (OMS, 2021c, 2021b). Cabe mencionar que se evaluó calidad, seguridad y eficacia de la vacuna contra la COVID-19 previo a la inclusión en la lista (OMS, 2022a).

El 21 de enero de 2021 arrancó el “Plan Nacional de Vacunación contra la COVID-19” inició la fase 0, denominada prueba piloto. Para el 1 de marzo de 2021 inicio la fase 1, la cual hasta el 24 de mayo de 2021 aplicó 2.022.676 dosis, de las cuales el 74.5 % correspondieron a primeras dosis y 25.4 % a segundas dosis. Las vacunas aplicadas correspondieron a las farmacéuticas Pfizer, Astraseneca Oxford, iniciativa Covax Facility y Sinovac (MSP, 2022a).

Tras iniciar con la campaña de vacunación, el informe de situación de la COVID-19 N°69 con la fecha de 29 de enero de 2021, en su resumen de cifras de afectaciones reportó: 204.071 pacientes recuperados, 28.454 casos con alta hospitalaria, 573.716 casos descartados, 246.687 casos confirmados y 10.123 fallecidos. Transcurridos aproximadamente seis meses el informe de la situación con respecto a la COVID-19 N°74 con la fecha de 4 de junio de 2021, reporta un total de 375.151 pacientes recuperados, 45.586 casos con alta hospitalaria, 955.630 casos descartados, 430.739 casos confirmados y 15.254 fallecidos (MSP, 2021b).

Finalmente, el último informe del año 2021 reporta entre el 29 de febrero de 2020 hasta el 28 de noviembre de 2021 un total de 526.870 casos confirmados, 106.843 casos probables, 1.386.646 casos descartados y 33.250 fallecidos, de los cuales 9.457 corresponden al año 2021 y 23.793 corresponden al año 2020. Además, hasta el 1 de diciembre de 2021 se registró un total de 13.356.588 vacunados de primera dosis, 11.501.793 vacunados con segunda dosis y 451.239 vacunados con dosis de refuerzo (MSP, 2021b).

La OMS, en colaboración con socios, autoridades nacionales, instituciones e investigadores, ha realizado una vigilancia sobre la evolución del SARS-CoV-2 alrededor de mundo. Desde enero de 2020 a finales de 2020, se registró la aparición de variantes

que suponían un mayor riesgo para la población, donde las Variantes de Preocupación (VOC): Alfa, Beta, Gamma, Delta y Ómicron indicaron un grado de importancia para la salud pública debido a su aumento en su transmisibilidad o virulencia (OMS, 2022b).

Según datos presentados por el MSP se observó que desde la semana epidemiológica 41 a la 47 del 2021 existieron un total de 9.031 casos confirmados, valor que resulta inferior al del año 2020, donde se registraron 37.742 casos. Cabe destacar que existió un incremento de casos en las primeras 7 semanas del año 2021 tras la disposición del gobierno a un feriado de cinco días por la celebración de Difuntos e Independencia de Cuenca, se debe aclarar que, si bien existió un incremento de casos, no se observó un brote estadísticamente significativo (MSP, 2021a).

Es así que los valores de casos confirmados por COVID-19 se mantuvieron en un incremento lento y sostenido durante las primeras siete semanas del año 2021, valores que a partir de la semana 16 y con el inicio de la fase dos de la vacunación en la semana 23 fueron disminuyendo significativamente en el Ecuador (MSP, 2021a).

Como se mencionó anteriormente las vacunas BTN162b2 y mRNA-1273 se incluyeron en la lista de la OMS de uso de emergencias tras la verificación de su eficacia y seguridad, sin embargo, también es verdad que la OMS recomendó su estudio e investigación en subpoblaciones de riesgo debido a la falta de información entre diciembre de 2020 y abril de 2021 (OMS, 2021c, 2021b). Las listas de uso de emergencias mencionaban que los beneficios superaban los riesgos potenciales, por esta razón es de vital importancia recopilar la información necesaria sobre aquellos factores inmunomoduladores de la respuesta inmune que podrían interferir con la reacción a las vacunas de mRNA.

Es importante llevar a cabo una recolección de la información publicada sobre la seguridad y efectividad de estas vacunas en un único documento, para obtener una idea global de la eficacia y de la seguridad de las vacunas a mRNA contra el SARS-CoV-2, no solo por el rol fundamental que han recubierto en la lucha contra los efectos devastadores de este virus, sino porque representan la primera vez que esta nueva tecnología de producción de vacunas se ha aplicado en seres humanos. La presente investigación servirá de guía informativa para los trabajadores de la salud, quienes encontrarán en un solo trabajo información relevante y bien documentada sobre las características de este tipo de vacuna y las ventajas de su aplicación en la lucha contra enfermedades infecciosas de difícil erradicación.

1.2. Planteamiento del Problema

Al inicio de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, las entidades gubernamentales en los distintos países del mundo, siguiendo las recomendaciones de las organizaciones que promocionan la salud, mantuvieron cierres de fronteras y restricciones de movilidad con el objetivo de mantener un distanciamiento social y así disminuir la tasa de contagios, pero estas medidas no fueron suficientes como para permitir el normal desarrollo de las actividades sociales y comerciales, con graves consecuencias económicas a nivel mundial. Estas medidas se mantuvieron incluso cuando el desarrollo de vacunas y su distribución masiva había iniciado y en algunas regiones se mantienen con menos severidad hasta el momento de presentación de esta tesis.

En este contexto, el desarrollo y distribución de vacunas contra el SARS-CoV-2 se convirtió en un evento fundamental para detener la propagación del virus y las mutaciones que ocurren con los contagios. A pesar de la rapidez con la que las vacunas a mRNA fueron desarrolladas y distribuidas, su aprobación por los organismos regulatorios internacionales fue posible gracias a los resultados obtenidos en las fases clínicas de la producción de las mismas, donde la evaluación de dosis y vías de administración (fase 1), así como la determinación de la inmunogenicidad (eficacia) y seguridad (fases 2 y 3) fueron exhaustivamente evaluadas con miles de voluntarios (Bar-On et al., 2021; el Sahly et al., 2021). Estos datos han sido confirmados a lo largo del tiempo debido al control que se ha realizado a través de reportes a nivel internacional tanto sobre efectos secundarios post-vacunación, como los informes epidemiológicos sobre la inmunidad proporcionada por estas vacunas (Wouters et al., 2021).

Las primeras farmacéuticas en obtener la aprobación de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para la comercialización de vacunas para combatir el SARS-CoV-2 fueron Pfizer/BioNTech y Moderna, en diciembre del año 2020. Los ensayos clínicos de las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273, ambas basadas en la técnica de mRNA, demostraron elevadas tasas de eficacia (94 % -95 %) tras la administración de dos dosis. Además, no se detectaron efectos secundarios adversos (Anand & Stahel, 2021).

En el Ecuador, la distribución de vacunas bajo la modalidad de mRNA ha sido amplia gracias a la intervención de organismos nacionales e internacionales. Los primeros contratos gubernamentales en el país se llevaron a cabo con la farmacéutica Pfizer/BioNTech e Iniciativa Covax Facility permitiendo disponer de estas vacunas en la última semana de marzo de 2021. Dichos acuerdos permitieron la distribución a gran escala para iniciar con las campañas de vacunación en distintos territorios del país

(Ministerio de Salud Pública, 2021). Hasta el 31 de diciembre 2021, el número de personas con vacunación completa (dos dosis) en el país fue de 348.254 personas (MSP, 2022b).

Sin embargo, a pesar de la abundancia de estudios sobre la eficacia y seguridad de las vacunas de mRNA en diversos países, no se encontraron datos oficiales que relacionen la eficacia y seguridad de estas vacunas en el Ecuador (GISAID, 2021).

Un punto fundamental que se relaciona directamente con la respuesta individual y comunitaria a la vacuna se refiere a los factores moduladores que intervienen en el desarrollo de una buena respuesta inmune frente a la COVID-19. Todo análisis de la eficacia de una vacuna debe tomar en cuenta este aspecto debido a que a pesar de que la vacunación sea eficaz, no evitará la transmisión del virus ni mucho menos evitará el contagio, más bien ayudará a atenuar la sintomatología agravante. Características como la edad, el sexo, actividad física, presencia de enfermedades crónicas o la tasa de COVID-19 de la población receptora, son factores que influyen sobre la inmunidad activa que se espera desarrollar en la comunidad con ayuda de las vacunas, de allí la importancia del estudio de las vacunas dentro del contexto epidemiológico en el cual han sido administradas (Calzetta et al., 2021).

El presente trabajo de titulación es un estudio a nivel mundial sobre el grado de eficiencia y seguridad de las vacunas BNT162b2 mRNA y mRNA-1273 frente a las variantes del virus SARS-CoV-2 identificadas en el Ecuador durante el período de diciembre 2020 a diciembre 2021, las cuales por su elevada morbilidad y elevado índice de contagio (R_0) fueron consideradas como variantes de preocupación por la OMS durante el periodo mencionado. Debido a la importancia de los factores inmunomoduladores frente a la respuesta individual hacia estas vacunas, esta revisión se complementa con el estudio de las variaciones de la respuesta inmunológica individual a este tipo de vacunas debida a algunos de estos factores, que pueden alterar la eficiencia y seguridad de las vacunas basadas en la tecnología de mRNA. Estos antecedentes nos han llevado a la pregunta: ¿Cuáles son los niveles de eficacia y seguridad de las vacunas basadas en la tecnología mRNA distribuidas en el Ecuador y cómo influyen los factores inmunomoduladores en la respuesta a estas vacunas?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Determinar la eficacia y seguridad de las vacunas de mRNA distribuidas en el Ecuador, con relación a las variantes de mayor transmisibilidad de SARS-CoV-2 prevalentes en el país y los factores moduladores de la respuesta inmune a estas vacunas, durante el periodo de diciembre de 2019 a diciembre de 2021 en poblaciones sujetas a este tipo de vacunación a nivel mundial.

1.3.2. Objetivos Específicos

Evaluar la efectividad de las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 para el control de la morbilidad y mortalidad del SARS-CoV-2.

Evaluar la seguridad de la administración de las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 contra el SARS-CoV-2.

Analizar los factores moduladores de la inmunización y su impacto sobre la respuesta a las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 contra el SARS.

Comparar la información recopilada sobre las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 de tecnología mRNA, con relación a las variantes más transmisibles de SARS-CoV-2 en Ecuador.

1.4. Delimitación del Estudio

El presente trabajo de titulación corresponde a una revisión de la literatura científica publicada desde diciembre 2019 hasta diciembre 2021 a nivel mundial en idioma inglés o español, sobre la efectividad y seguridad de las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 con relación a las variantes de SARS-CoV-2 con mayor prevalencia en el país y su correlación con los factores moduladores de la respuesta inmune. Este trabajo se basó en estudios de estudios transversales, reporte de casos, serie de casos, casos y controles y ensayos clínicos obtenidos de fuentes secundarias. Las revistas científicas seleccionadas pertenecieron a los cuartiles Q1 a Q3 del ranking Scimago y a bases de datos de libre acceso, las mismas que cumplían con los criterios de la declaración de STROBE.

2.MARCO METODOLÓGICO

2.1.Tipo de Estudio

El presente trabajo de titulación corresponde a una revisión bibliográfica narrativa de tipo descriptivo/transversal y retrospectivo en la cual se llevó a cabo un análisis de los artículos publicados a partir de diciembre de 2019 a diciembre de 2021, que contienen información relevante sobre la efectividad y seguridad de las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 sobre las variantes de SARS-CoV-2 más transmisibles registradas en el país y su asociación con factores inmunomoduladores como edad, sexo y comorbilidades.

2.2.Identificación del Campo de Estudio

Este trabajo se ha centrado en realizar una revisión bibliográfica narrativa dentro del campo de la inmunología clínica y la biología molecular, ya que se realizó un análisis de la eficacia y seguridad de las vacunas basadas en la tecnología de mRNA y su relación con factores inmunomoduladores presentes en los individuos de los artículos seleccionados.

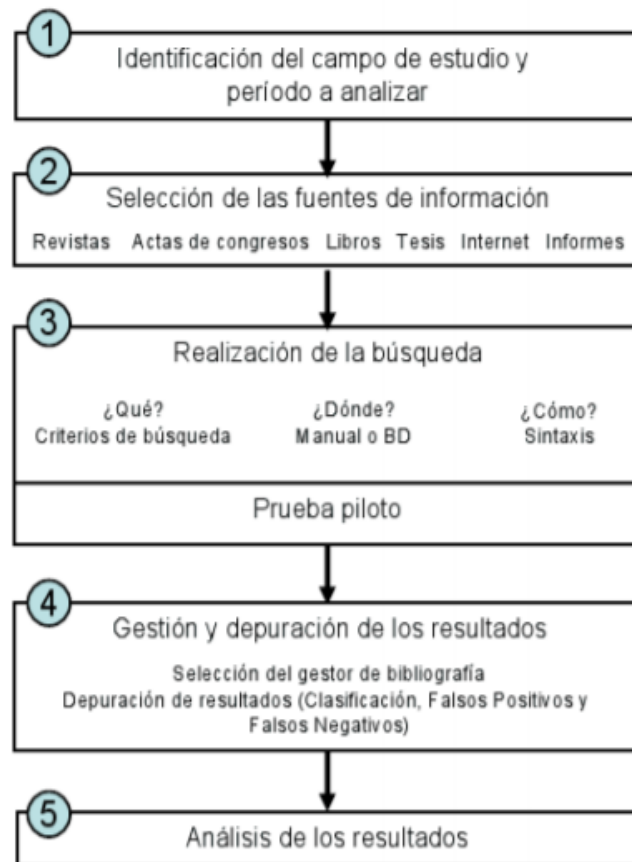
2.3.Proceso de Revisión Bibliográfica

Para poder desarrollar de manera organizada y efectiva la búsqueda bibliográfica se empleó la estrategia utilizada para la recopilación de información basada en la propuesta metodológica de revisión sistemática propuesta por Medina-Lopez et al., 2010, como se indica en la Figura 1.

Además, se tuvo en cuenta la lista de verificación STROBE que plantea (Von Elm et al., 2008) y la realización de un diagrama de Moher, para estructurar de manera correcta la segregación de la información presente en la investigación tal y como se describe en (Moher et al., 2009).

Figura 1

Fases del proceso de revisión bibliográfica



Nota: Fases cruciales para la búsqueda bibliográfica, tomado de “A methodological proposal for the systematic literature review” (p. 15), por Medina, et al., 2010, *Working Papers on Operations Managemen*, 1(2).

2.3.1. Selección de las Fuentes de Información

Para realizar la selección de fuentes bibliográficas de información en esta revisión bibliográfica narrativa, fue necesaria la búsqueda y análisis de fuentes de información secundarias, donde se ha seleccionado principalmente artículos publicados en revistas científicas con índice SCImago con cuartiles Q1 a Q3. A las cuales se accedió mediante las bases de datos de libre acceso que se encuentran en la Hemeroteca de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, indicados en la Tabla 1.

Tabla 1

Bases de datos empleadas en la investigación

Base de datos	Enlace
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Dialnet	https://dialnet.unirioja.es/
Scopus	https://www.scopus.com/home.uri
Science Direct	https://www.sciencedirect.com/
Cochrane	https://www.cochranelibrary.com/es/
Google académico	https://scholar.google.com/

Fuente: Investigación

Autor: M. Pilaquinga

2.3.2. Búsqueda Bibliografía

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron las bases de datos indicadas, limitando aquellos artículos publicados a partir de diciembre de 2019, además de que se ha cumplido con los criterios de inclusión establecidos.

2.3.2.1. Criterios de Inclusión

- Artículos referentes únicamente a las vacunas de mRNA seleccionadas en el estudio (BNT162b2 y mRNA-1273).
- Artículos enfocados en las variantes Alfa, Beta, Delta, Gamma y Ómicron de SARS-CoV-2.
- Artículos de estudios sobre reportes de casos, caso control, transversales, ensayos clínicos y cohorte.
- Artículos publicados entre diciembre 2019 – diciembre 2020.
- Artículos con redacción española e inglesa.
- Artículos con acceso gratuito.
- Artículos con texto completo
- Artículos a nivel global.
- Artículos con índice SCImago con cuartiles Q1 a Q3.

2.3.2.2. Criterios de Exclusión

- Artículos referentes a vacunas bajo otra modalidad distinta a mRNA u otra vacuna no seleccionada en el estudio.
- Artículos que presenten estudios a manera de revisión sistemática o metaanálisis.
- Artículos donde se presenten hipótesis no probadas.
- Estudios experimentales o actas de conferencias.
- Artículos que presenten una redacción distinta a la española o inglesa.

2.3.3. Estrategias de Búsqueda y su Registro

Respecto a la búsqueda de los artículos, estos han debido de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión descritos en el apartado anterior, para lo cual se realizó la búsqueda en las respectivas bases de datos empleando términos MeSH (Medical Subject Heading) y DeCs (Descriptor en Ciencias de la Salud) solos o combinados. Tras realizar la búsqueda en las bases de datos pertinentes se realizó un análisis rápido de cada uno de los resultados, una vez que se escogieron los artículos se analizó su resumen y bibliografía con el fin de hallar nuevo material que pudiera ser beneficioso para la revisión bibliográfica narrativa. Posteriormente se llevó a cabo la depuración y selección de información.

Toda la información fue clasificada mediante el uso de matrices donde se incluyó la fecha de publicación, autores, nombre de la revista, índice SJR, título del artículo e identificador de objetos digitales (DOI) del artículo seleccionado. Los artículos encontrados fueron registrados en el gestor bibliográfico Mendeley, donde fue posible identificar los duplicados y facilitar el análisis de la información. La selección de los artículos incluidos siguió el diagrama de flujo descrito por Moher et al. (2009) en su artículo titulado “Fases para la revisión y análisis de artículos en una revisión bibliográfica” (Moher et al., 2009).

2.3.4. Descriptores MeSH y DeCs

Para la búsqueda de datos se empleó combinaciones de estrategias de búsqueda de los términos pertinentes en la investigación, es así como para la investigación se utilizaron descriptores MeSH y DeCs, los mismos que están especificados en la Tabla 2.

Tabla 2

Descriptores MeSH y DeCs

MeSH	DeCs
Effectiveness vaccine	Eficacia vacunas
Seguridad vacunas	Seguridad vacunas
mRNA vaccine COVID-19	Vacunas mRNA COVID-19
COVID-19 Virus variants	COVID-19 Variantes del virus
SARS-CoV-2 P.2 variant SARS-CoV-2 P.1	variante SARS-CoV-2 P.2 SARS-CoV-2 P.1
Virus, SARS-CoV-2	Virus, SARS-CoV-2
2019-nCoV	2019-nCoV
COVID 19	COVID 19
Risk Factor	Factor de riesgo
Risk factor scores	Puntuación del factor de riesgo
Immunizations	Inmunizaciones
Sensitization, Immunologic	Sensibilización inmunológica
Immunostimulation	Inmunoestimulación

Fuente: Investigación

Autor: M. Pilaquinga

2.3.5. Operadores Booleanos y de Truncamiento

Con el fin de realizar una estrategia de búsqueda más efectiva se han empleado operadores booleanos y de truncamiento, mismos que han facilitado la investigación en las distintas bases de datos, estos corresponden a AND, OR y NOT.

3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1. Criterios de Búsqueda

Para realizar la búsqueda se ha considerado varios puntos, inicialmente se especificó palabras clave en relación con el tema a tratar y a partir de esto se propuso una lista de términos MeSH y DeCs lo cual se encuentran especificados en la Tabla 2, estos al combinarlos con operadores booleanos ayudaron a realizar una búsqueda mucho más eficiente y rápida en las distintas bases de datos especificadas en la Tabla 1.

3.2. Pasos de Depuración y Selección de la Información

Para llevar a cabo una investigación óptima se estableció matrices en las cuales la segregación de información se vio facilitada, a su vez estas permitieron recopilar la información necesaria, en cada una de las fases de búsqueda.

Para la fase de identificación se identificaron aspectos básicos como autores, título del artículo y año de publicación, información que sirvió para construir las matrices de Estrategia de búsqueda e Identificación de información primaria, las cuales se adjuntan en el Anexo 1 y Anexo 2 respectivamente.

Durante la fase de cribaje se identificaron aquellos artículos que no cumplían con los criterios de inclusión, por lo que fue necesario establecer una tabla donde se realizó el primer filtro para la depuración de información según se indica en el Anexo 3. Los artículos excluidos se agregaron a la matriz de elegibilidad presente en el Anexo 4.

En la fase de elegibilidad se seleccionaron aquellos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en la búsqueda bibliográfica, estos se recolectaron en la matriz de Artículos almacenados presentada en el Anexo 5.

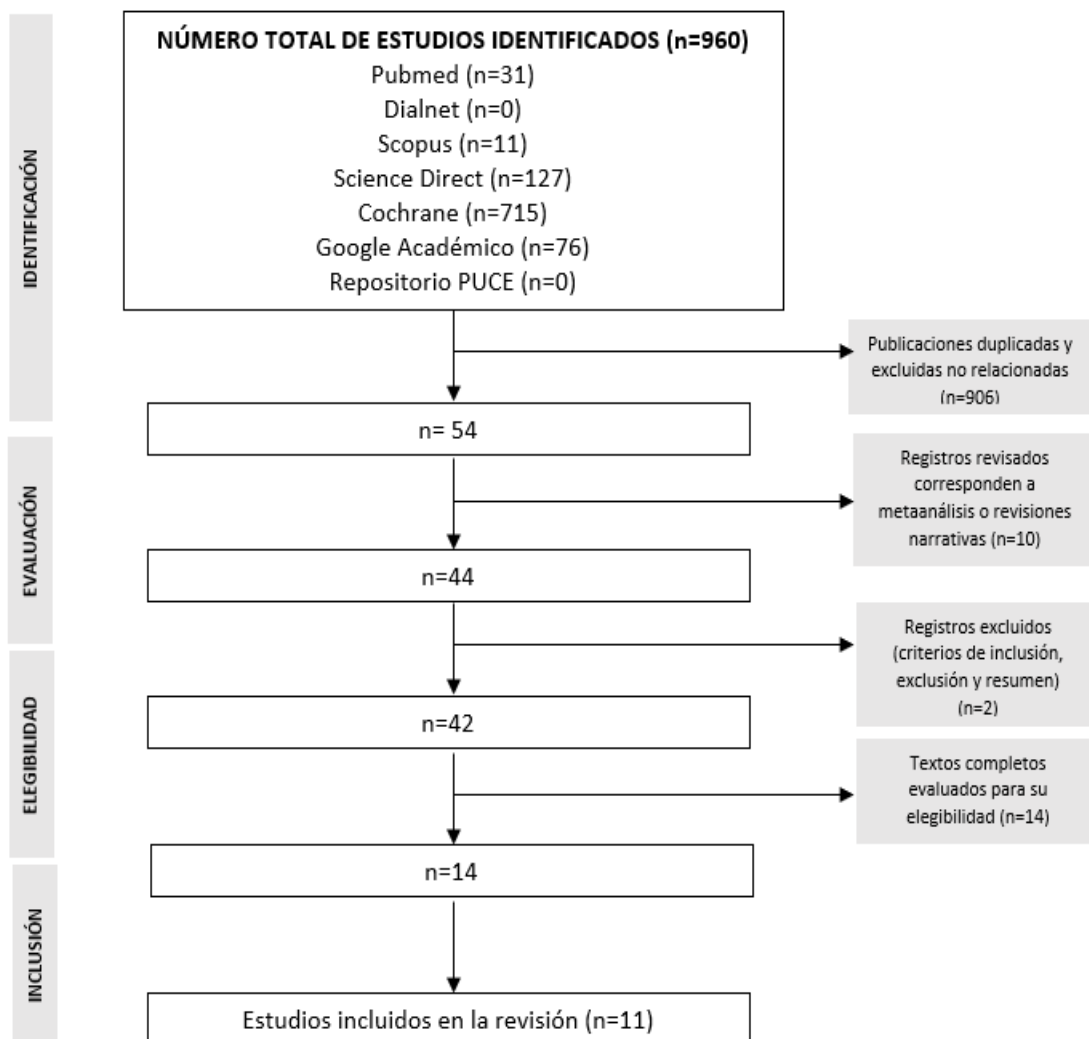
En la fase final de inclusión se registró los artículos que cumplieron con la lista de verificación STROBE de (Von Elm et al., 2008), la cual se indica en el Anexo 6. Aquellos artículos que fueron seleccionados se almacenaron en la matriz de Recolección de información presentada en el Anexo 7.

En cuanto a la selección de los artículos, se ha empleado el diagrama de flujo propuesto por Moher et al. (2009) descrito en la Figura 2; para realizarlo fue de suma importancia el uso de matrices, las cuales permitieron recolectar y segregar la información adecuadamente. Inicialmente la búsqueda registró 960 artículos, de los cuales con un exhaustivo análisis se obtuvieron 54 artículos considerados de utilidad para la investigación, 44 artículos de investigación relacionados a las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 sobre las variantes Alfa, Beta, Delta, Gamma y Ómicron se aprobaron para su

evaluación; del total de estudios se excluyó a 33 artículos por ser incompletos, presentar duplicidad o no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión. Un total de 11 artículos fueron evaluados detalladamente para su selección, conformando así la muestra del estudio.

Figura 2

Diagrama de flujo para selección de la información



Nota. Adaptado de “Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis: la declaración PRISMA” (p. 3), por D. Moher, et al., 2009, *PLOS MEDICINE*, 6(7)

3.3. Diseño de Estudio de los Artículos Seleccionados

La revisión bibliográfica narrativa se ha basado en el análisis de los resultados de los 11 artículos seleccionados según los criterios expuestos en apartados anteriores.

El estudio estuvo conformado por 2 estudios de cohorte, de 6 estudios casos y controles, 1 estudio observacional prospectivo y 2 ensayos clínicos de fase III & IV, detallado en la tabla 3. Todos los artículos incluidos en la revisión se publicaron en el año 2021. Entre estos, dos corresponden a estudios de cohorte realizados en Estados Unidos, mientras seis artículos fueron análisis de tipo caso-control, tres de los cuales fueron realizados en Estados Unidos, dos de ellos en Qatar y uno en Reino Unido. El único artículo de tipo observacional se publicó en Israel. Este trabajo de revisión bibliográfica incluye, además, dos artículos que exponen ensayos clínicos sobre las vacunas en estudio, de los cuales el que se encuentra en la fase III fue realizado en Estados Unidos, mientras que el de fase IV se efectuó en Israel (Tabla 3)

Los artículos seleccionados fueron publicados en The new England journal of medicine, National Institutes of Health, Nature medicine, ELSEVIER y se encuentran en Q1 del ranking Scimago.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

La presente revisión bibliográfica narrativa describe la eficacia y seguridad de las vacunas y los agentes moduladores de la respuesta a las vacunas basadas en la tecnología mRNA, frente a las variantes prevalentes en el Ecuador durante el período que va de diciembre 2019 a diciembre 2021. Todos los trabajos seleccionados han evaluado la eficacia de las vacunas a través de estudios clínicos diseñados para evaluar la disminución proporcional de los casos entre las personas que han sido vacunadas.

Para ello han calculado el riesgo que existe de enfermedad entre la población seleccionada donde se encuentran personas vacunadas y no vacunadas; y determinando en base a estos datos el porcentaje de reducción en el riesgo de la enfermedad entre los individuos vacunados en relación con aquellos no vacunados. De este modo, mientras más elevado sea el porcentaje de reducción obtenido en el grupo de personas vacunadas, mayor será la eficacia de la vacuna en cuestión (CDC, 2012).

Con relación a la seguridad de las vacunas, ésta se ha determinado durante ensayos clínicos, evaluándose sobre un número considerable de individuos voluntarios de acuerdo tanto a la percepción individual como a la presencia de signos observados por los operadores sanitarios. Cabe destacar que previo a esto, cada vacuna se ha evaluado en los laboratorios productores de las vacunas durante las fases clínicas de las pruebas, y la vigilancia continua permanentemente después de su comercialización (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos [HHS], 2021).

Es así que los estudios de todos los artículos seleccionados cumplen con los criterios para considerarlos epidemiológicamente válidos.

4.1. Características Generales de los Artículos Seleccionados

En la tabla 3 se puede observar un resumen de las características de los artículos seleccionados. En ella se describe el diseño del estudio escogido, el número de identificación, el nombre del primer autor seguido del año de publicación, el tipo de vacuna que ha sido objeto del trabajo y finalmente el número de la muestra de cada uno de las investigaciones en base a las cuales se ha realizado esta revisión bibliográfica.

Tabla 3*Descripción de los artículos seleccionados*

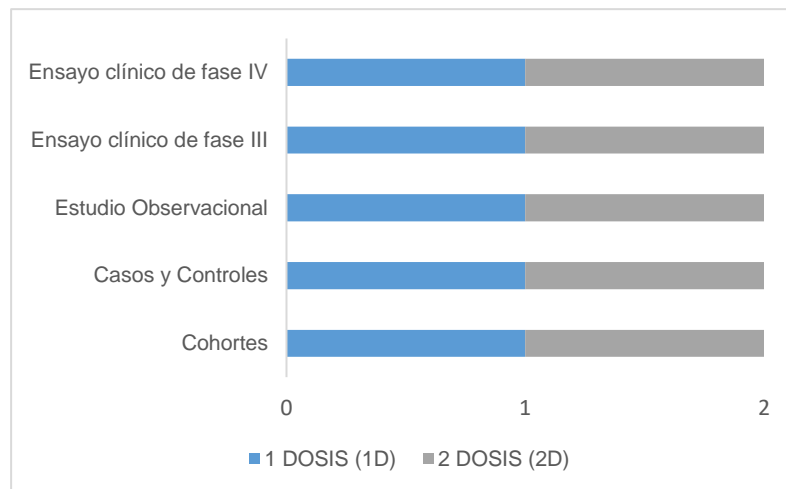
Diseño de Estudio	#	Autor (es) / Título	Tipo de vacuna en estudio	Muestra (individuos)
ESTUDIOS DE COHORTES	1	Thompson, M. G Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	BNT162b2 y mRNA-1273	3,975
	2	Gilbert P.B., et al. Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial	mRNA-1273	30,415
ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES	3	López-Bernal J., et al. Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	BNT162b2 y mRNA-1273	38,592
	4	Polack F.P., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	BNT162b2	44,820
	5	Baden L.R., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	mRNA-1273	30,420
	6	Laith J. Abu-Raddad, et al. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	BNT162b2	651, 263
	7	Chemaitelly H., et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar	mRNA-1273	256,037
	8	Pilishvili T., et al. Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel	BNT162b2 y mRNA-1273	109,865

Diseño de Estudio	#	Autor (es) / Título	Tipo de vacuna en estudio	Muestra (individuos)
ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO	9	Haas E.J., et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data	BNT162b2	6' 538, 911 personas censada en Israel de los cuales 4' 714, 932 se encontraban vacunados
	10	El Sahly H.M., et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase	mRNA-1273	30,415
ENSAYOS CLINICOS DE FASE III Y IV	11	Bar-On Y.M., et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel	BNT162b2	1'137,804

Fuente: Investigación
 Autora: M. Pilaquinga

Figura 3

Número de dosis de los participantes en los estudios



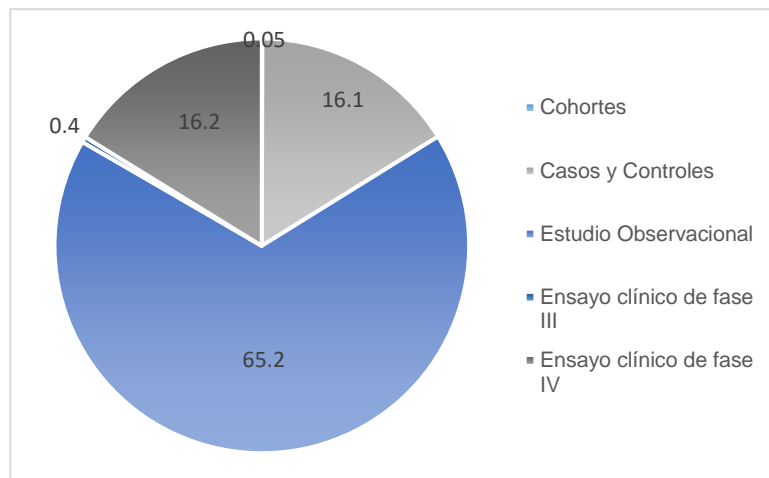
Nota. Número de dosis aplicadas a los individuos de muestra en cada artículo según el tipo de estudio.

Fuente: Investigación
Autora: M. Pilaquina

Es necesario resaltar que todos los estudios basaron sus conclusiones definitivas sobre las respuestas de los individuos participantes después de haber recibido las dos dosis de la vacuna, lo cual fue considerado como ciclo de vacunación completo. (Fig. 3). De todos los estudios, aquel que abarca la mayor cantidad de participantes es el de tipo observacional prospectivo, el cual obtuvo los datos de vigilancia nacional de todos los individuos vacunados en los primeros cuatro meses de la campaña de vacunación en Israel. Este estudio buscaba establecer la efectividad de la vacuna contra el SARS-CoV-2, en una población ≥ 16 años, incluyendo los adultos mayores ≥ 85 años (Haas et al., 2021).

Figura 4

Distribución de los Participantes según el tipo de Estudio (%)

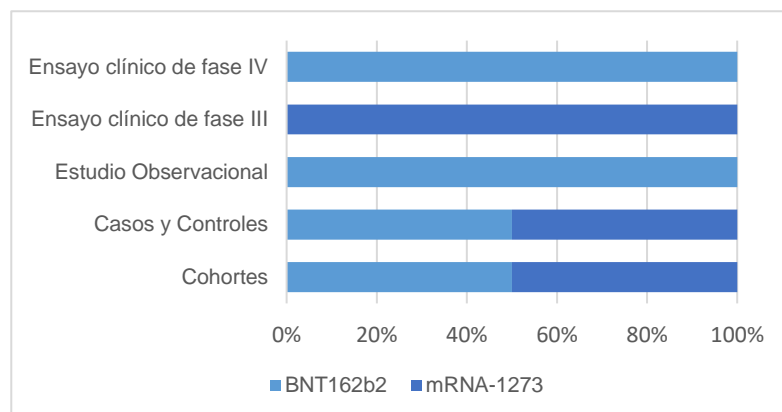


Nota. Número total de participantes según el tipo de estudio.

Fuente: Investigación
Autora: M. Pilaquina

Figura 5

Tipo de estudio por vacuna



Nota. Tipo de vacuna analizada en los artículos según el tipo de estudio.

Fuente: Investigación
Autora: M. Pilaquina

Por otro lado, el único ensayo clínico de fase IV en el estudio abarca la segunda población de muestra más grande en el estudio, obsérvese a detalle en las Figuras 4 y 5. Este artículo hace referencia sobre todo a la vacuna BNT162b2 y su eficacia haciendo énfasis en una población adulta de 60 años o más (Bar-On et al., 2021).

Dentro del ensayo clínico de fase III, se obtuvo información concisa sobre la efectividad de la vacuna mRNA-1273, este ensayo clínico fue a ciegas del observador y controlado con respecto al grupo placebo. Al conferirle validez tras realizar el análisis, se autorizó el uso de emergencia de la vacuna (el Sahly et al., 2021).

Los estudios cuya metodología se basó en casos y controles se caracterizaron por presentar una población amplia tanto si el grupo estudiaba la vacuna mRNA-1273 como si el objetivo se basaba en el estudio de la vacuna BNT162b2. Se puede observar que el tamaño de la muestra para cada vacuna supera el medio millón de pacientes (Figura. 4 y 5).

Dentro de los estudios de cohortes, se pudo evaluar la atenuación de signos y síntomas del SARS-CoV-2 debido al desarrollo de una respuesta inmunitaria eficiente. Los grupos que escogieron este tipo de análisis fueron los que presentaron el menor número de individuos participantes con relación a los investigadores que utilizaron ensayos clínicos, estudios observacionales o estudios de caso-control (Fig. 3). Sin embargo, la muestra es lo suficientemente amplia como para dar resultados confiables. Se evaluó mediante un ensayo cualitativo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) (Thompson et al., 2021) e inmunoensayo IgG de unión a la proteína en espiga por electroquimioluminiscencia en fase sólida, para la detección cuantitativa simultánea de anticuerpos IgG contra tres antígenos distintos del SARS-CoV-2 (Gilbert et al., 2021).

4.2. Evaluación de la Efectividad de las Vacunas mRNA-1273 y BNT162b2

4.2.1. Efectividad

Para la determinación de la efectividad en el primer estudio de cohortes de Thompson y sus colaboradores, se evaluó el número de infecciones virales identificadas mediante RT-PCR en individuos vacunados. De un total de 3001 participantes, los autores encontraron 11 infecciones confirmadas tras una media de 22 días después de la administración de la primera dosis de vacuna, mientras que en el mismo grupo de individuos se presentaron cinco infecciones confirmadas 69 días después (en promedio) de la administración de la segunda dosis de vacuna contra el virus de la COVID-19. Estos resultados indican una reducción de la morbilidad en los pacientes vacunados con la primera dosis de la vacuna, reducción que se incrementa de manera significativa con la administración de la segunda dosis, cuyo tiempo de acción se mantuvo hasta tres meses después de la primera dosis administrada. (Thompson et al., 2021).

En el estudio de cohortes de Gilbert et al. (2021) la efectividad de la vacuna mRNA-1273 se evaluó mediante la identificación de cuatro anticuerpos séricos. La proteína Spike o espiga y su dominio de unión al receptor (RBD) son el objetivo de anticuerpos de unión (bAbs) los cuales son producidos por la infección de SARS-CoV-2 o vacunación; los títulos de anticuerpos neutralizantes de IC50 y IC80 refieren a el título de anticuerpos neutralizantes de dilución inhibitoria del 50 % y 80 % respectivamente, los cuales se calcularon sobre la base de una curva calibrada de dosis-respuesta según la Norma Internacional de Inmunoglobulina anti-SARS-CoV-2 (Kristiansen et al., 2021). Estos marcadores de anticuerpos se correlacionaron directamente con la protección que brinda la vacuna mRNA-1273 ya que se son indicativos de una replicación reducida del SARS-CoV-2.

Dentro de los métodos de determinación de anticuerpos neutralizantes, las pruebas de infección in vitro son los más utilizados y representan el estándar de oro de la técnica, por lo cual resulta ideal en el estudio al permitir evaluar la efectividad del ensayo de forma segura. La utilización de virus pseudotipados consiste en la generación de un virus quimera caracterizado por poseer un núcleo defectivo rodeado de una membrana que lleva la proteína S de SARS-CoV-2. Estos virus se ponen en contacto con el suero del paciente y se genera la infección para determinar su concentración inhibitoria 50 (IC50) y 80 (IC80). La IC50/80 es la dilución del suero del paciente con la que se inhibe el 50 %/80 % de la infección. La dilución del plasma que se consigue es el título de neutralización del anticuerpo. Esta técnica garantiza que los resultados sean verdaderos y reproducibles, dando una idea clara de la efectividad de la vacuna mRNA-1273 (Gilbert et al., 2021).

Por otro lado, la detección de los anticuerpos neutralizantes fue realizada por un ensayo validado en función de las reducciones en la expresión del gen reportero de luciferasa tras una ronda de infección del virus pseudotipado de SARS-CoV-2 (Gilbert et al., 2021).

Los resultados se obtuvieron de muestras recolectadas pasados los 29 y 57 días tras la administración de la segunda dosis de la vacuna. Se llevó a cabo la determinación de ambos anticuerpos bAbs, IC50 y IC80 indicando tasas de respuestas de 97,8 %, 97,8 %, 65,2 % y 43,5 % en el día 29 respectivamente, y valores de 100 %, 100 %, 100 %, y 97,2 % en el día 57 respectivamente (Gilbert et al., 2021).

Utilizando esta técnica, Gilbert y colaboradores encontraron un porcentaje elevado de respuesta inmunitaria humoral al primer mes de la segunda administración de la vacuna. Sin embargo, esta respuesta se incrementó aún más pasados dos meses de la vacunación completa. Se observa claramente como el porcentaje de bABs y el IC50 llegaron a un 100

% de producción mientras que el IC80 llegó al 97 %. Tomados en conjunto, estos resultados indican no solo que los marcadores de unión y neutralización de anticuerpos evaluados se encuentran relacionados con el riesgo de COVID-19, sino que su determinación nos indica de manera clara y directa la eficacia de la vacuna mRNA-1273 a corto plazo. Futuros estudios deben realizarse con el objetivo de establecer claramente la curva de tiempo de la eficacia de este tipo de vacuna.

Cabe mencionar que el ensayo no indica resultados con respecto a los títulos de anticuerpos tras la administración de la primera dosis, ya que la investigación se ha enfocado en un esquema de vacunación completa con una propuesta de seguimiento a los participantes pasados dos años tras la inoculación de mRNA-1273.

El estudio de Bernal et al. (2021) empleó un diseño de casos y controles negativos para estimar la efectividad de las vacunas BNT16b2 y mRNA-1273, sobre las variantes Delta y Alfa identificadas mediante la proteína espiga del virus. El diseño del estudio es el mismo para ambas vacunas, y se basa en comparar el estado de vacunación en personas que han padecido COVID-19 sintomático, con el estado de vacunación en individuos que reportaron sintomatología, pero obtuvieron una prueba negativa para SARS-CoV-2. Las estimaciones de la efectividad que se obtuvieron tras 21 días o más de la aplicación de la primera dosis fueron de 30,7 % para la variante Delta y de 48,7 % para la variante Alfa. Mientras la efectividad después de 14 días o más tras la aplicación de la segunda dosis fue de 93,7 % para la variante Alfa y del 88,0% para la variante Delta, con un incremento significativo de la eficacia de ambas vacunas en individuos con la vacunación completa

Si comparamos los resultados de eficacia de la vacuna mRNA-1273 obtenidos en el estudio de Gilbert et al., 2021 con la investigación de Bernal et al., 2021, se observa claramente que a pesar de la metodología de estudio utilizada, ambos estudios han encontrado que tras la aplicación de la segunda dosis se observa una potente respuesta inmune, lo cual se demuestra con la producción de anticuerpos neutralizantes en el estudio del grupo de Gilbert., y la mejoría de la respuesta clínica contra las variantes Alfa y Delta en el estudio de Bernal et al. (Bernal et al., 2021; Gilbert et al., 2021).

Por otro lado, en el estudio de Polack et al. (2021) se llevó a cabo un ensayo de casos-controles y ciego al observador. Se evaluó la eficacia de BTN162b2 mediante la determinación de casos de COVID-19 tras la aplicación de la vacuna. De los 36.523 individuos sin evidencia de infección se hallaron ocho casos positivos con inicio al menos siete días después de la segunda dosis en los receptores de la vacuna y 162 en el grupo placebo, mientras que entre los participantes con y sin evidencia de infección se hallaron

9 casos positivos con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis y 169 del grupo placebo. El análisis estadístico de estos datos indica que la eficacia de la vacuna BTN162b2 corresponde al 95 % y 94,6 % respectivamente, valores similares a aquellos obtenidos por el grupo de investigación de Bernal et al. (Bernal et al., 2021; Polack et al., 2021).

El diagnóstico de positividad de los participantes en este estudio fue determinada tras realizar un ensayo de amplificación de ácidos nucleicos buscando positividad en aquellos individuos que refirieron sintomatología relacionada con COVID-19. A pesar de que el estudio de Polack et al., al igual que el estudio de Bernal et al., han evaluado la efectividad de la vacuna BTN162b2 utilizando como muestra pacientes que han resultado positivos al SARS-CoV-2 tras referir sintomatología relacionada con la COVID-19, se puede considerar un posible sesgo en la selección de los pacientes incluidos en estos estudios, debido a la exclusión de casos asintomáticos. Una clara diferencia es que en el estudio de Bernal y col., se ha evaluado la efectividad de la vacuna con respecto a la variante Alfa y Delta (Bernal et al., 2021; Polack et al., 2021).

Con respecto a la eficacia de la vacuna mRNA-1273, Baden et al. (2021) realizó un ensayo aleatorizado de fase III, ciego al observador y controlado con un grupo placebo en proporción 1:1. Los individuos en estudio fueron sometidos a la prueba RT-PCR donde se reportaron 196 casos positivos de COVID-19 después de 14 días de la aplicación de una segunda dosis de la vacuna, 11 correspondientes al grupo de la vacuna y 185 del grupo placebo. Cabe mencionar que en este estudio se ha usado la fórmula $100 \times (1 - IRR)$ para el análisis estadístico y determinación del porcentaje de eficacia, reportando una eficacia del 94,1 %. Al igual que con los investigadores anteriores, en este estudio también se evalúa la eficacia de la vacuna a partir de la positividad o negatividad de las pruebas RT-PCR para SARS-CoV-2 transcurrido un periodo de tiempo estandarizado. La fórmula fue considerada adecuada para obtener resultados certeros y verificables en este caso, puesto que el universo sujeto a este tipo de estudio fue mayor a 30,000. Interesantemente, la eficacia de la mRNA-1273, fue similar a la observada por Gilbert et al., cuyo estudio se basó en un análisis de cohortes (Gilbert et al., 2021) y López-Bernal et al., cuya investigación se basó en estudios de casos y controles.

El estudio de Abbu-Raddad et al. (2021) usa un diseño de casos y controles negativo. El grupo emplea la prueba RT-PCR y secuenciación para la determinación de que los individuos con vacunación completa son positivos para las variantes Delta y Alfa sobre las cuales se basa el estudio. La efectividad estimada de la vacuna BTN162b2 sobre la variante B.1.1.7 (Alfa) en este trabajo fue del 89,5 % y con la variante B.1.351(Delta) fue

del 75,0 %. La efectividad también se estimó mediante un diseño de estudio de cohortes donde se compara la incidencia de infección por SARS-CoV-2 entre aquellos individuos vacunados con la incidencia en la cohorte nacional de personas con anticuerpos negativos, donde los valores de efectividad corresponden a 87,0 % con respecto a B.1.1.7 y a 72,1 % con respecto a B.1.351. Ambos resultados fueron considerablemente menores que los reportados por Polack et al., López-Bernal et al. y Thompson et al., probablemente por el tipo de estudio realizado o la sensibilidad de las variantes analizadas frente a la vacuna BTN162b2 (Abbu-Raddad et al., 2021; López-Bernal et al., 2021; Polack et al., 2021; Thompson et al., 2021).

En el ensayo clínico aleatorizado de Chemaitelly et al. (2021) para la detección de infecciones y determinación de la eficacia de la vacuna mRNA-1273 se empleó la prueba RT-PCR. El estudio se centró en las variantes Alfa y Delta. El grupo de estudio refiere una efectividad del 81,6 % de la vacuna sobre la variante Alfa, después de tres semanas de la aplicación de la primera dosis y del 94,4 % a la cuarta semana de la primera administración de la mRNA-1273. Este porcentaje de eficiencia se incrementó al 99,2 % en la segunda semana tras la administración de la segunda dosis. La misma vacuna presentó una eficacia del 47,9 % contra la variante Delta cuando evaluada tres semanas después de la primera dosis, porcentaje que tuvo un incremento al 73,3 % en la cuarta semana posterior a la primera dosis y al 96,4 % en la segunda semana tras la aplicación de la segunda dosis. Los resultados en el estudio mantienen porcentajes de efectividad elevados, similares a los reportados por Gilbert et al., López-Bernal et al., Baden et al. y Thompson et al., cuyo diseño de estudio, con excepción de Thompson et al., fue similar al de Chemaitelly (Baden et al., 2021; Gilbert et al., 2021; López-Bernal et al., 2021; Thompson et al., 2021).

El estudio de casos y controles con prueba negativa en el personal de atención médica de Pilishvili et al. (2021) empleó inicialmente pruebas de PCR o pruebas de antígenos para la determinación de SARS-CoV-2 para definir grupos de casos (prueba positiva) y controles (prueba negativa). Se evaluó la eficacia de la vacunación parcial pasados 14 días y 7 días aproximadamente para la vacunación completa. De los 1482 participantes de casos y 3449 participantes de control, la efectividad estimada en el estudio registra en la vacunación parcial 77,6 % con la vacuna BTN162b2 y de 88,9 % con la vacuna mRNA-1273; con la vacunación completa registró 88,8 % con la vacuna BTN162b2 y de 96,3 % con la vacuna mRNA-1273. Al igual que en el estudio de Chemaitelly et al., la efectividad de la vacuna mRNA-1273 se elevó considerablemente tras la administración de la segunda dosis. En el estudio de Abbu-Raddad et al., se menciona una efectividad superior con respecto a la

variante Alfa, porcentaje que es similar al mencionado en el estudio de Pilishvili y col., con respecto a la vacuna BTN162B2 (Abbu-Raddad et al., 2021; Chemaitelly et al., 2021).

Entre los artículos incluidos en el estudio, destaca el de Haas et al. (2021) dado que emplea un diseño de tipo observacional basado en datos de vigilancia nacional en Israel. En los primeros cuatro meses de la campaña de vacunación se buscó determinar casos de infecciones y resultados de SARS-CoV-2 confirmados por laboratorios, así como la administración de la vacuna BNT162b2 en la población de 16 años o más. La efectividad de la vacuna se determinó mediante un cálculo de regresión binomial negativo sobre la base de las tasas de incidencia en los participantes con vacunación completa pasados siete días de la administración de la vacuna, en comparación con las tasas de individuos no vacunados. Este estudio proporciona porcentajes de eficacia de 95,3 %, 91,5 %, 97,2 %, 97,5 %, y 96,7 % en contra de la infección por SARS-CoV-2, contra infección sintomática, hospitalización relacionada con COVID-19, hospitalización grave o crítica relacionada con COVID-19 y muerte relacionada con COVID-19 respectivamente. Las variantes prevalentes en la población en estudio en el periodo de tiempo establecido fueron Alfa, Beta, Delta, Gamma y Ómicron, sin embargo, en el estudio únicamente existe registro de positividad y negatividad ante la infección por SARS-CoV-2. En este estudio se permitió evaluar la efectividad de la vacuna BTN162b2 contra infección sintomática, hospitalización relacionada con COVID-19, hospitalización grave o crítica y muerte por SARS-CoV-2, por lo cual toma valor en la investigación sobre los demás estudios (Abbu-Raddad et al., 2021).

El ensayo clínico de fase III de El Sahly et al. (2021) se mantuvo ciego al observador y controlado con un grupo placebo en proporción 1:1 con el grupo de casos. Los voluntarios en estudio se encontraban en alto riesgo de contraer COVID-19. Se evaluó la efectividad de la vacuna mRNA-1273 pasados 14 días tras la administración de la segunda dosis en aquellos participantes que no habían presentado cuadros de SARS-CoV-2 anteriormente. Mediante la evaluación de al menos dos síntomas sistémicos y confirmación de COVID-19 por una prueba de RT-PCR se obtuvieron datos con respecto a la efectividad de la vacuna de 93,2% en cuanto a prevención de COVID-19, 98,2 % para prevención de enfermedad grave, y de 63,0 % para prevención de infección asintomática pasados 14 días de la administración de la vacuna. Este ensayo clínico evaluó la efectividad de la vacuna mRNA-1273 sobre los estados de infección de SARS-CoV-2, es el único estudio donde se discrimina entre prevención de enfermedad grave y asintomática (El Sahly et al., 2021).

El ensayo clínico de fase 4 de Bar-On et al. (2021) evalúa la eficacia de la vacuna BTN162b2 con ayuda de datos extraídos de la base de datos del Ministerio de Salud de Israel con respecto a un total de 1.137.804 individuos de 60 años o más completamente

vacunados. En primera instancia el estudio compara la tasa de COVID-19 confirmada y la tasa de enfermedad grave entre aquellos que habían recibido una dosis de refuerzo 12 días antes y también la tasa de aquellos que no habían recibido ningún refuerzo. Secundario a esto se evaluó la tasa de infección de cuatro a seis días tras la administración de una dosis de refuerzo en comparación con la tasa de infección obtenida de al menos 12 días después de la vacunación de refuerzo. Empleando la regresión de Poisson en el análisis estadístico y determinando los casos mediante RT-PCR se determinó que la tasa de infección confirmada fue menor en el grupo con el refuerzo que en el grupo ausente del mismo; la tasa de enfermedad grave de COVID-19 fue menor registrando un factor de 19,5 (IC del 95 %, 12,9 a 29,5) y la tasa de infección confirmada pasados al menos 12 días después de la vacunación fue menor que la tasa obtenida que al pasar de cuatro a seis días por un factor de 5,4 (IC del 95 %, 4,8 a 6,1), se debe tener en cuenta que estos valores se reportaron tras realizar un análisis estadístico mediante la regresión de Poisson. El estudio menciona una eficacia del 95% con respecto a la variante Alfa (Bar-On et al., 2021).

Tomados en conjunto, estos resultados nos indican que en los estudios de cohortes la efectividad para ambas vacunas superó el 90 % (Ver tabla 4; figura 6), sin embargo, se debe tener en cuenta que el diseño del grupo de investigación de Thompson et al. se basó en el número de infecciones virales identificadas en dos grupos poblacionales a los cuales se administró bien sea la vacuna mRNA-1273 o la BNT162b2. Por otro lado, el trabajo realizado por Gilbert et al., evaluaron de manera más minuciosa la efectividad de la vacuna mRNA-1273, ya que el estudio identificó la producción de anticuerpos séricos tras la vacunación, determinando incluso la producción de éstos en diferentes lapsos de tiempo después de cada dosis de vacunación. Se puede decir que el segundo artículo de cohortes permite una visión más clara de la inmunidad producida en el huésped tras la administración de la vacuna.

En los estudios de casos y controles especificados en la tabla 4, el estudio la efectividad reportada para la vacuna mRNA-1273 siempre superó el 94,1 %, mientras que para la vacuna BTN162b2 se encontraba sobre 88,8 %. Cabe destacar que en los estudios de Bernal y sus colaboradores la efectividad de la vacuna BTN162b2 se centró sobre todo en las variantes Delta Y Alfa donde se estimó un porcentaje de efectividad después de la segunda dosis del 88,0 % y 93,7 % respectivamente.

Si comparamos estos datos con aquellos obtenidos del grupo de Abbu Raddad quienes analizaron la efectividad de la vacuna BTN162b2 mediante estudios de casos y controles negativo, observamos una eficiencia menor que aquella obtenida por los otros investigadores citados (75 % vs. 88 % para Delta y 89,5 % vs. 93,7 % después de la

segunda dosis). Esta diferencia puede ser explicada al menos en parte debido a que en la investigación de Abbu Raddad et al. la identificación de los pacientes positivos al SARS-CoV-2 se acompañó de la identificación de anticuerpos neutralizantes contra la variante del virus identificada. Las divergencias en los valores porcentuales observados en los diferentes estudios, la efectividad de la vacuna estimada para la variante Alfa fue superior a la de la variante Delta en todos los trabajos analizados, lo que indica que las mutaciones del SARS-CoV-2 pueden alterar la efectividad de las vacunas originales realizadas tomando como molde la primera versión del virus.

Si consideramos tanto el estudio basado un ensayo clínico aleatorizado de Chemaitelly et al. el ensayo de fase III de El Sahly et al. y el estudio observacional de Haas et al., que evalúan la efectividad de la vacuna mRNA-1273 contra las variantes Alfa y Delta, se concluye que los porcentajes de efectividad más elevados se obtienen tras la administración de dos dosis de las vacunas a mRNA incluidas en la investigación (mRNA-1273 y BTN162b2); no obstante, cabe recalcar que en ambos casos es necesaria la aplicación de dosis de refuerzo para que la inmunidad producida perdure en el tiempo.

Es importante considerar que las variaciones observadas en las respuestas a las dos dosis de la vacuna en ciertos trabajos como en el ensayo clínico de fase III de El Sahly et al. muestran una eficacia inferior de la vacuna mRNA-1273 con respecto a la efectividad de la prevención de infección sintomática. Sin embargo, habría que tomar en cuenta la distribución de las variantes Alfa y Delta en los distintos estudios realizados sobre la misma población al momento de la realización de la investigación.

Además, el estudio basado en un estudio observacional de Haas y sus colaboradores en base a datos de vigilancia nacional en Israel, se pudo determinar la eficacia de la vacuna BTN162b2 en caso de infección sintomática por SARS-CoV-2, hospitalización por COVID-19, hospitalización grave o crítica relacionada con COVID-19 y muerte relacionada con COVID-19, los porcentajes reportados superan el 91,5 %. Los datos toman relevancia al identificarse sobre una población tan grande y sobre todo cuando en Asia la distribución de las variantes Alfa, Beta, Delta, Gamma y Ómicron de SARS-CoV-2 ha sido mayoritaria. Estos datos se pueden corroborar con el estudio de Bar-On y sus colaboradores, ya que en el ensayo clínico de fase IV se detectó una eficacia del 95 % en la misma ciudad (Bar-On et al., 2021; Chemantelly et al., 2021; Haas et al., 2021).

Tabla 4

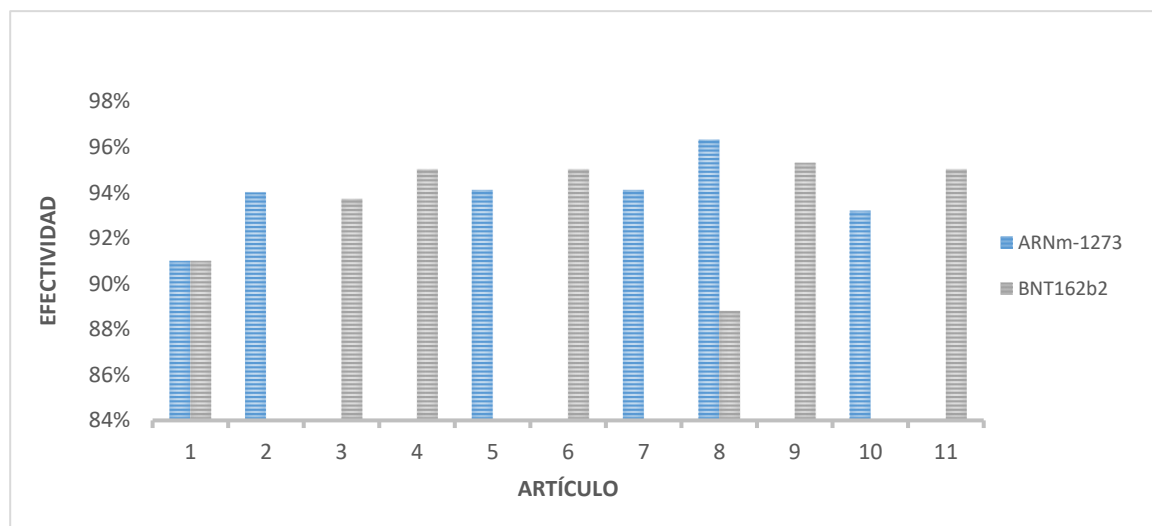
Porcentajes de efectividad de las vacunas de mRNA tras dos dosis

Tipo de Estudio	N°	mRNA-1273 (%)	BNT162b2 (%)
Cohorte	1	91	91
	2	94	
Casos y controles	3		93,7
	4		95
	5	94,1	
	6		95
	7	94,1	
	8	96,3	88,8
Observacional Prospectivo	9		95,3
Ensayo Clínico De Fase III	10	93,2	
Ensayo Clínico De Fase IV	11		95
% TOTAL ESTIMADO		93,7	93,4
Media ± SEM		93,8 ± 0,7	93,4 ± 1,0

*Fuente: Investigación
Autora: M. Pilaquina*

Figura 6

Porcentajes de efectividad en las vacunas de mRNA tras dos dosis



*Fuente: Investigación
Autora: M. Pilaquina*

4.2.2. Métodos de Determinación Analítica y Estadística

A pesar de los distintos métodos analíticos empleados en cada artículo para la determinación de los porcentajes de efectividad, la revisión bibliográfica se realizó con éxito

dado que fue posible resolver los objetivos propuestos en la investigación de manera oportuna. Esto básicamente porque todos los artículos incluidos en la investigación presentaron un exhaustivo proceso de validación de resultados. Los métodos estadísticos empleados sobre los resultados obtenidos con las pruebas de positividad o negatividad frente al SARS-CoV-2 se pueden ver en detalle en la tabla 5.

A pesar de que los estudios incluidos en la investigación han usado distintos tipos de estudio, absolutamente todos los valores registrados han contribuido en beneficio de la investigación ya que ha sido posible establecer comparaciones claras sobre la efectividad de las vacunas mRNA-1273 y BTN162b2, sobre todo porque los estudios incluyen métodos analíticos y estadísticos legítimos en el ámbito médico investigativo proporcionando datos verídicos y replicables, como se ha podido observar al establecer una comparación entre los artículos seleccionados de elevada calidad y revisados por pares.. La veracidad de los datos proporcionados puede denotarse en la similitud de resultados con respecto a la efectividad de las vacunas de mRNA.

Tabla 5*Métodos analíticos y estadísticos*

N° de Artículo	Tipo de estudio	Método analítico	Método estadístico
1	Cohortes	RT-PCR	Cocientes de riesgo instantáneo mediante la extensión de Andersen-Gill del modelo Cox. Efectividad no ajustada: $100\% \times (1 - \text{hazard ratio})$.
2	Cohortes	Electroquimioluminiscencia en fase sólida y detección de anticuerpos de tipo IgG contra tres antígenos distintos del SARS-CoV-2	Niveles de neutralización se correlacionaron inversamente con el riesgo de COVID-19.
3	Casos y Controles negativos	Secuenciación de la proteína espiga del virus	Progresión logística para estimar las probabilidades de tener un caso sintomático de Covid-19 confirmado por PCR entre las personas vacunadas en comparación con las personas no vacunadas (control).
4	Casos y Controles/ciego al observador	RT-PCR	Eficacia: $100 \times (1 - \text{TIR})$ TIR: relación calculada de casos confirmados COVID-19 por cada 1000 personas-año de seguimiento en el grupo de vacuna activa y la tasa de enfermedad correspondiente en el grupo placebo.
5	Casos y Controles/aleatorizado de fase 3 ciego al observador	RT-PCR	Eficacia: reducción porcentual en el cociente de riesgos instantáneos para el punto final primario (mRNA-1273 frente a placebo). Porcentaje de reducción de riesgo de COVID.19: modelo estratificado de riesgo porcentual de Cox
6	Casos y Controles negativo	RT-PCR	Diseño de estudio de cohortes comparando la incidencia de infección entre las personas vacunadas con la incidencia en la cohorte nacional de personas con prueba negativa para SARS-CoV-2.
7	Casos y Controles/clínico aleatorizado	RT-PCR cuantitativa basada en transcripción inversa	Estadísticas descriptivas: distribuciones de frecuencia y medidas de tendencia central.

N° de Artículo	Tipo de estudio	Método analítico	Método estadístico
8	Casos y Controles con prueba negativa	PCR o pruebas de antígenos para la determinación de SARS-CoV-2	Regresión logística condicional para estimar la efectividad de la vacuna como 1 menos el odds ratio emparejado (x100%)
9	Observacional prospectivo	Datos de vigilancia nacional: casos de infecciones y resultados de SARS-CoV-2 confirmados por laboratorios	Uso de datos de vigilancia nacional/Calculo de regresión binomial negativo. Estimación de efectividad: $(1 - TIR) \times 100$.
10	Ensayo clínico de fase III	RT-PCR	Estimación de la eficacia: modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox
11	Ensayo clínico de fase IV	RT-PCR	Regresión de Poisson para estimar la tasa de un resultado específico.

*Fuente: Investigación
Autora: M. Pilaquinga*

4.2.3. Efectividad del Ciclo Vacinal

En todos los artículos incluidos en la revisión se estimaba la efectividad de las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 tras recibir una dosis inicial y otra de refuerzo. Como se puede observar en la figura 6, se ha obtenido seis reportes de efectividad con respecto a la vacuna mRNA-1273 y siete con respecto a BNT162b2. Así mismo para mRNA-1273 se ha calculado un valor de 93,7% de efectividad de la vacuna y para BNT162b2 se ha obtenido un valor de 93,4%, esto con respecto a un porcentaje promedio entre los datos que se han tomado de los artículos incluidos en la investigación. Claramente la vacuna mRNA-1273 indica un calculado superior a BNT162b2 en cuanto a efectividad lo que sobrepone mejor acción de la misma en cuanto a prevención y atenuación de COVID-19 dado que el hallazgo de anticuerpos neutralizantes contra el virus es un claro indicativo de presencia de memoria inmunitaria.

En la figura 6 se observa los porcentajes de efectividad de las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2, (Thompson et al., 2021) en su estudio demostró la efectividad de la vacuna contra el SARS-CoV-2 mediante RT-PCR (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 76 a 97), el análisis se realizó 22 días tras la vacunación parcial arrojando una eficacia del 81%, mientras que pasados 69 días tras la vacunación completa la eficacia de la mRNA-1273 fue del 91 %.

Ciertamente se halla una efectividad superior con la administración de dos dosis de la vacuna, de igual forma a la atenuación viral con la vacunación detectable hasta una semana después indicó una carga media de ARN viral de 3,8 log₁₀ copias por microlitro en los participantes no vacunados y 2,3 log₁₀ copias por microlitro entre los participantes parcial o totalmente vacunados. Esto nos indica que 40 % de la carga viral es menor con al menos una dosis de vacuna que sin vacunación.

En los artículos de (Baden, el Sahly, et al., 2021; el Sahly et al., 2021) se indica una efectividad del 94,1 % para mRNA-1273 en ambos estudios la eficacia de la vacuna se determinó mediante RT-PCR, análisis exploratorios preliminares en ambos artículos sugieren cierto grado de prevención con la administración de una sola dosis, sin embargo en ambos estudios también se menciona que la eficacia de la vacuna con la administración de dos dosis contra COVID-19 grave se mantuvo durante más de cinco meses.

Por otro lado en el artículo de (Gilbert et al., 2021) se demuestra la eficacia de mRNA-1273 donde a la muestra de estudio pasados 29 y 57 días tras la vacunación de la segunda dosis se llevó a cabo la determinación de anticuerpos de unión a IgG (bAbs) a Spike, bAbs a Spike dominio de unión al receptor y títulos de anticuerpos neutralizantes de pseudovirus

de dilución inhibitoria (cID50 y cID80) indicando tasas de respuestas de 97,8 %, 97,8 %, 65,2 % y 43,5 % respectivamente en el día 29, y valores de 100 %, 100 %, 100 %, y 97,2 % respectivamente en el día 57.

Refiriéndonos a BNT162b2, (Polack et al., 2020) en su estudio menciona una protección temprana por la vacuna, la cual se evidencio mediante la amplificación de ácidos nucleicos en centros de salud certificados. Tras la administración de la primera dosis el estudio arrojó una eficacia del 52 %, mientras que tras la administración de la segunda dosis la eficacia obtenida fue del 95 %. Esto evidencia que claramente como fue el caso de mRNA-1273, ambas vacunas reaccionan positivamente a la inoculación de un refuerzo en las muestras de estudio.

Evaluar la eficacia de las vacunas en distintos periodos de tiempo, ha permitido establecer una comparación sobre la efectividad de la vacuna BNT162b2, (Bar-On et al., 2021) en su ensayo clínico de fase IV, realizó un análisis del segundo refuerzo, donde se obtuvo un factor de 5,4 (IC del 95 % 4,8 a 6,1) en cuanto a la tasa de infección confirmada después de 12 días sobre la tasa de infección después de cuatro a seis días.

Un dato de importancia en la presente revisión bibliográfica es el intervalo de tiempo entre la administración de las dos dosis de las vacunas de mRNA, ciertamente en los artículos incluidos en el estudio no se esclarece esta información, sin embargo en los registros de la Organización Panamericana de la Salud se menciona que según recomendaciones de la OMS a la fecha que se desarrolló la investigación, el intervalo de tiempo entre dosis se podía extender hasta 42 días (seis semanas), esto teniendo en cuenta datos de ensayos clínicos disponibles a la fecha (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2021). Por otro lado, la mayor parte de los artículos en la revisión mencionan el número de días que transcurrieron para llevar a cabo la determinación del porcentaje de efectividad tanto tras la administración de la primera y segunda dosis. Estos datos han sido presentados anteriormente y a pesar de que no se halla valores de porcentajes de efectividad notoriamente discordantes entre estudios, esto podría significar un motivo para el desarrollo de una nueva investigación.

En la tabla 6 es visible la prevalencia de las variantes más transmisibles (GISAID, 2021) hasta diciembre de 2021, claramente Delta y Ómicron lograron un gran revuelo debido a sus mutaciones en su proteína espiga, lo que le confirió características de resistencia y facilidad de transmisión en las células del huésped. A pesar de que en el periodo de tiempo que se ha llevado a cabo la revisión bibliográfica Ómicron si ha indicado un número de reportes de infección significativos.

Tres de los artículos incluidos en la investigación se han llevado a cabo en muestras de estudio provenientes del continente asiático, como lo son Qatar e Israel, países donde la prevalencia de las variantes Alfa, Beta, Delta, Gamma y Ómicron se han mantenido vigentes durante todo el periodo que abarca la investigación.

Por otro lado, los artículos restantes se los ha realizado en poblaciones de estudio de los países de Norte América y Europa, que son Estados Unidos y Reino Unido respectivamente, a diferencia de los estudios realizados en el continente asiático, en estos países se estableció un reporte de únicamente las variantes Delta y Ómicron en el periodo de tiempo que abarca la investigación. Sin embargo, se debe tener en cuenta que como se indica en la tabla 7 los resultados de algunos artículos han establecido porcentajes de eficacia específicos para variantes que aparecieron inicialmente como lo son Alfa y Beta. No obstante, se ha tomado los datos generales dados por los autores de los artículos incluidos en la revisión, por sobre las variantes más transmisibles registradas en GISAIID, en el periodo de tiempo que se ha limitado el estudio.

Tabla 6

Variantes transmisibles prevalentes presentes en los estudios APA

Población de obtención de muestra	Estados Unidos	Estados Unidos	Reino Unido	Estados Unidos	Estados Unidos	Qatar	Qatar	Estados Unidos	Israel	Estados Unidos	Israel
	COHORTES		CASOS Y CONTROLES					OBSERVACIONAL PROSPECTIVO	ENSAYO CLÍNICO DE FASE III	ENSAYO CLÍNICO DE FASE IV	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Alfa						P	P		P		P
Beta						P	P		P		P
Delta	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Gamma						P	P		P		P
Ómicron	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P

Nota. Las muestras de estudio tomadas para cada artículo se recolectaron en los países en donde se llevó a cabo al estudio, lo que ha permitido evaluar la prevalencia de las variantes más transmisibles de SARS-CoV-2 en el periodo de tiempo de diciembre de 2019 a diciembre de 2021. P= Prevalente.

*Fuente: Investigación
Autor/a: M. Pilaquina.*

Tabla 7

Porcentajes de eficacia de las vacunas mRNA tras dos dosis vs. variantes prevalentes

N°	TIPO DE ESTUDIO	mRNA-1273					BNT162b2				
		Alfa	Beta	Delta	Gamma	Ómicron	Alfa	Beta	Delta	Gamma	Ómicron
1	COHORTE			91**							
2				94**							
3	CASOS Y CONTROLES						93,7*		88*		
4								95**		95**	
5				94,1**		94,1**					
6							89,5*	75,0*			
7		100*	96,4*								
8			96,3**		96,3**			88,8**		88,8**	
9	OBSERVACIONAL PROSPECTIVO						95,3*				
10	ENSAYO CLÍNICO DE FASE III		94,1*	94,1*							
11	ENSAYO CLÍNICO DE FASE IV						95**	95**	95**	95**	95%**

Nota. *Datos específicos con respecto a las variantes testadas en los artículos incluidos en el estudio.

**Datos generales según la prevalencia de las variantes más transmisibles en las muestras de los artículos incluidos en el estudio.

*Fuente: Investigación
Autor/a: M. Pilaquinga.*

4.3. Seguridad de las Vacunas mRNA-1273 y BNT162b2

Los datos sobre la seguridad de las vacunas en grupos de edad se detallan claramente en el artículo de (Polack, et al., 2020). Los pacientes que recibieron la vacuna BNT162b2 informaron dolor leve y moderado en el sitio de inyección, esta fue la reacción local notificada con mayor frecuencia en el 99% de los participantes, menos del 1% notificó dolor intenso. Así mismo entre los participantes mayores de 55 años el dolor local se informó con menos frecuencia a comparación de los participantes más jóvenes en un rango de edad de 16 a 55 años.

En los individuos mayores de 55 años, el 71 % reportó dolor tras la administración de la primera dosis y 66 % tras la administración de la segunda, por otro lado, en la población más joven el 83 % reportó dolor con la administración de la primera dosis y 78 % con la segunda. Ciertamente estos signos corresponden a reactogenicidad de grado 1, así como enrojecimiento o hinchazón del sitio de punción, sin embargo, estos dos últimos fueron reportados en menos del 1 % de la población de muestra.

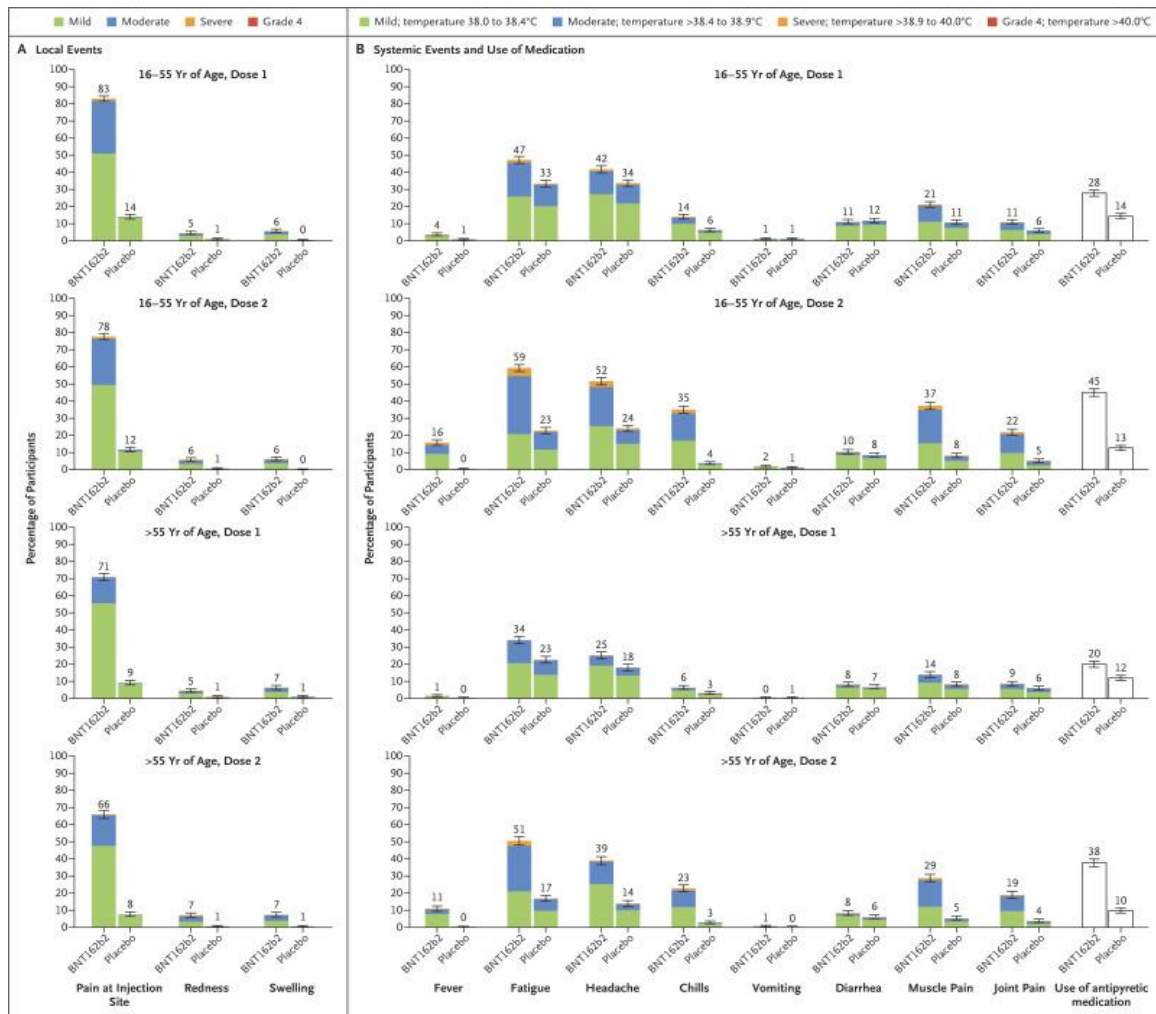
Las reacciones inmediatas a corto plazo de tipo sistémica en el estudio se notificaron en un porcentaje superior en la población más joven, a comparación de aquellos mayores de 55 años. Los signos de reactogenicidad sistémica más frecuentes fueron fatiga en un 59 % y cefalea en un 52 % en la población más joven. Mientras que en la población de mayor edad fue de 51 % y 39 % de fatiga y cefalea respectivamente. Existió reportes de eventos sistémicos graves en menos del 2 % de la población total.

Con respecto a la fiebre, valores de temperatura superiores a los 38°C se notificaron en un 16 % de los participantes más jóvenes y 11 % de los mayores de 55 años. Cabe resaltar que menos del 1 % de los participantes receptores de una dosis de la vacuna notificó temperatura entre 38,9 y 40°C.

En la figura 7 del estudio de (Polack, et al., 2020) a continuación podemos observar los efectos de reactogenicidad reportados por los participantes en el estudio, según los grupos de edad con respecto a la vacuna BNT162b2.

Figura 7

Reactogenicidad local y sistémica de la vacuna BNT162b2



Reacciones adversas registradas tras la administración de la dosis uno y dos. Obtenido de “Seguridad y eficacia de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19” (p. 6,7)., F. Polack, et al., 2021. *N Engl J Med.* 383(27).

Como arrojan los resultados en el estudio, las reacciones tanto locales como sistémicas se vieron con mayor frecuencia en los participantes pertenecientes al grupo etario de 16 a 55 años, a diferencia de aquellos mayores de 55 años, grupo que refirió porcentajes menores en cuanto a todos los grados de reactogenicidad. Por otra parte, es importante resaltar que en este estudio menos del 1 % de participantes receptores de la vacuna BNT162b2 refirieron convalecencias graves o reacciones adversas sistémicas de grado 4, lo que nos esclarece la seguridad de la vacuna.

La seguridad de la vacuna mRNA-1273, se confirma en el artículo de (el Sahly et al., 2021). El estudio indica la presencia de evento adversos de 84,2 % y 88,6 % frente a la administración de la primera y segunda dosis respectivamente. El evento reportado con

mayor frecuencia por el grupo de estudio fue dolor local en el sitio de la inyección lo que correspondió al 86% de participantes.

Las reacciones adversas locales de grado 1 y 2 se resolvieron con facilidad en los días posteriores, además de que el reporte de reacciones tardías correspondió a menos del 1 % de la población.

Por otro lado, los efectos adversos sistémicos en este estudio se dieron en el 54,9 % tras la administración de la primera dosis, y del 79,4 % tras la segunda dosis. Los eventos reactogénicos sistémicos de grado 2 aumentaron tras la administración de la segunda dosis en un 38,1 % frente a 16,5 % de reacciones tras la inoculación de la dosis número uno. También se reportaron eventos reactogénicos de grado 3 del 2,9 % al 15,8 %.

El estudio menciona que los efectos adversos mencionados anteriormente se pudieron resolver en un promedio de 2,6 días y 3,1 días después de la primera y segunda dosis respectivamente.

Al separar la muestra receptora de una vacuna en grupos etarios, se registró que el grupo más joven de edades entre los 18 a 64 años, refirió un mayor número de reacciones adversas a nivel local y sistémico en comparación con el grupo de participantes de 65 o más años.

Nuevamente, como se observó en el estudio de Polack, et al. (2021) sobre la seguridad de la vacuna BTN162b2, los participantes más jóvenes refirieron de mayores reacciones adversas de grado 1 y 2 frente al grupo de participantes más longevo.

En la figura 8 se puede observar los datos registrados por (el Sahly et al., 2021) donde se describe las reacciones locales y sistémicas adversas tras la inoculación de las dosis uno y dos, tanto en el grupo que recibió dos dosis de la vacuna mRNA-1273, como del grupo placebo. Claramente las reacciones adversas reportadas por los participantes pertenecientes al grupo placebo fueron menos frecuentes y con menor impacto.

A pesar de esto, en ambos estudios se pudo evidenciar que ambas vacunas son seguras para la población adulta, ya que, si bien existieron reacciones adversas, estas no fueron letales y pudieron resolverse en un promedio de 3 días aproximadamente, de igual forma los registros en ambos estudios demuestran que reacciones adversas a nivel sistémicos de grado 3 se dieron en menos del 16 % de las muestras de estudio, así como las de grado 4 fueron registradas con menos del 1 %.

Los porcentajes de seguridad de las vacunas incluidas en el estudio ciertamente son menores en comparación a los porcentajes de efectividad de las mismas. Sin embargo, se

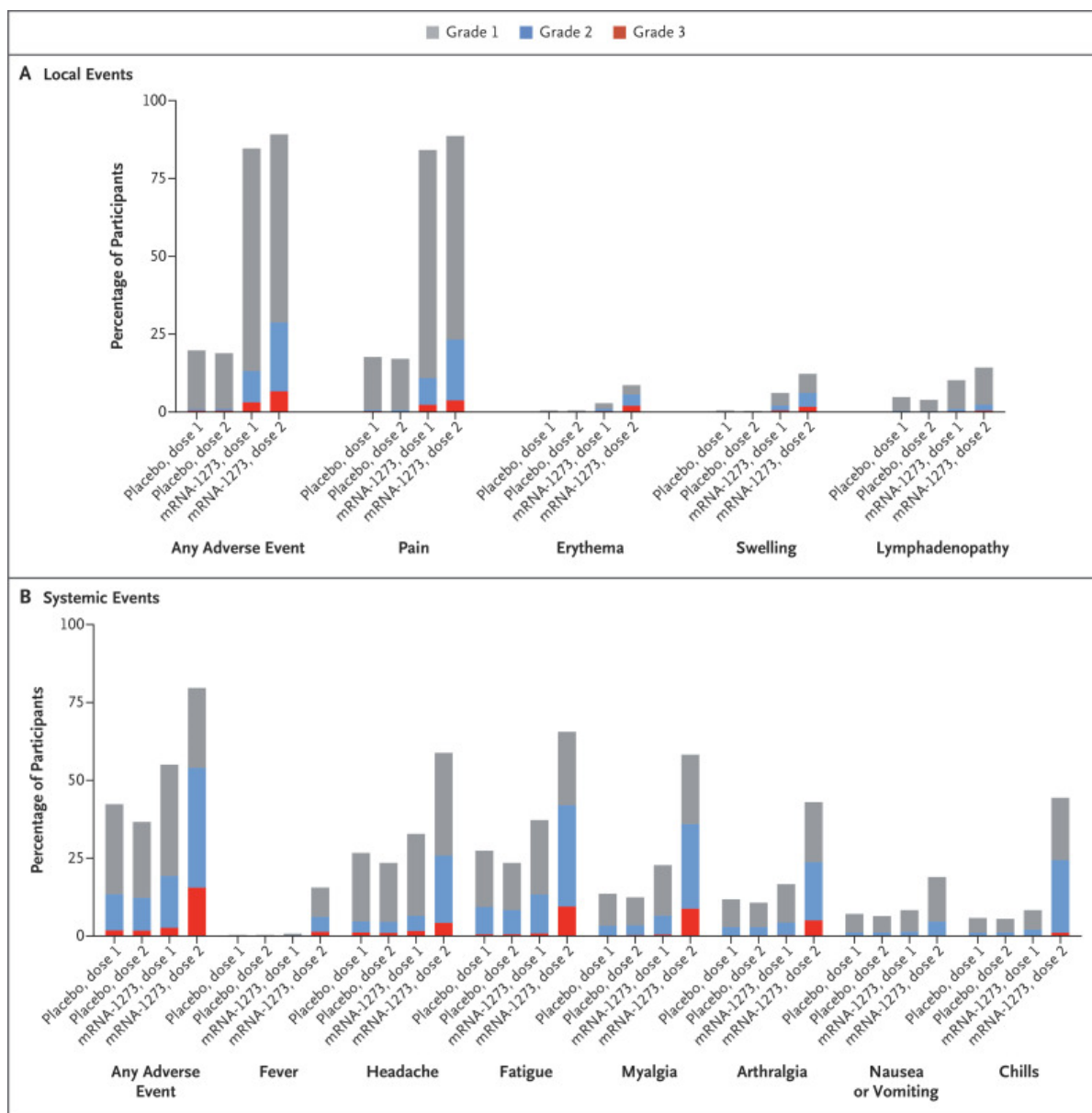
debe tener en cuenta que dichos porcentajes tanto para BTN162b2 y mRNA-1273 en cuanto a la seguridad se ven reducidos por reacciones locales reportadas por los participantes en ambos estudios. Dichas reacciones refieren a dolor en el área de punción de la vacuna e hinchazón, mismas que con ayuda de fármacos o medios físicos se pudieron resolver fácilmente en uno o dos días (Galván-Casas et al., 2021; Krammer, 2020).

Eso no quiere decir que no exista un porcentaje de individuos que reportaron reacciones adversas sistémicas de grado 4, mismas que pueden comprometer la salud de un paciente gravemente, sin embargo, para ambas vacunas en los estudios se registra un porcentaje menor al 1 %, dejando un 99% de pacientes que reportaron reacciones adversas de nivel 1, 2 o 3 pero que fueron capaces de lograr una correcta producción de anticuerpos para la prevención del SARS-CoV-2 y ciertamente de acuerdo a los datos de eficacia en la tabla 7 y según Haas et al. (2021) han reducido su posibilidad de una infección por SARS-CoV-2, infección sintomática, hospitalización relacionada con COVID-19, hospitalización grave o crítica relacionada con COVID-19 y muerte relacionada con COVID-19.

El estudio de Polack y sus colaboradores demostró porcentajes de apariciones de reactogenicidad local y sistémica más elevados en la población de 16 a 55 años y porcentajes notoriamente menores en el grupo de pacientes mayores a 55 años. De igual forma en el estudio de El Sahly y sus colaboradores se hace referencia a que la población mayor de 50 años reporto una menos cantidad de reacciones adversas de grado 1, 2 o 3. Lo que demuestra que la seguridad de las vacunas puede depender de la edad de los pacientes, cabe destacar que la vacuna mRNA-1273 presento porcentajes más elevados de presencia de reacciones adversas en comparación a BTN162b2.

Figura 8

Reactogenicidad local y sistémica de la vacuna mRNA-1273



Fuente. Reacciones adversas registradas tras la administración de la dosis uno y dos. Obtenido de “Eficacia y seguridad de la vacuna contra el mRNA-1273 contra el SARS-CoV-2” (p. 8), por L.R. Baden, et al., 2021, *N Engl J Med.* 384(5).

4.4. Factores Moduladores en la Respuesta Inmune

Para comprobar la efectividad y seguridad de las vacunas estas deben aprobar ensayos de reglamentación estrictos dispuestos por las entidades encargadas de la salud global. Además de que las vacunas deben aprobar tres fases principales antes de la aprobación y distribución de la misma.

Tanto mRNA-1273 y BTN162b2 se encuentran sujetas a estudios de efectividad y seguridad incluso después de su aprobación y distribución global, ya que es importante efectuar un seguimiento de su efectividad y seguridad en un grupo mayoritario y en un mayor periodo de tiempo. En este contexto, es importante identificar posibles factores que interfieran sobre la efectividad y seguridad de las vacunas, lo que permite llevar un protocolo de vacunación más eficiente para las poblaciones receptoras de la vacuna.

Tabla 8*Factores moduladores de la respuesta inmunitaria*

Autores y Titulo del estudio	Vacuna/s incluidas en el estudio	Factor/es moduladores de la respuesta inmune
Thompson, M. G Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	BNT162b2 y mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de 1 o más enfermedades crónicas • Consumo de medicación diaria. • Fumadores ocasionales o recurrentes • Vacunación contra la influenza previa.
Gilbert P.B., et al. Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial	mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos sanos con condiciones médicas preexistentes en condición estable (enfermedades crónicas).
López-Bernal J., et al. Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	BNT162b2 y mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> • Personas en grupos de riesgo clínico.
Polack F.P., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	BNT162b2	<ul style="list-style-type: none"> • Afecciones médicas crónicas estables (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B o la infección por el virus de la hepatitis C)
Baden L.R., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> • Afecciones médicas crónicas estables (enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca, obesidad, diabetes, enfermedades del hígado, VIH) • Medicamentos previos y concomitantes. • Vacunas que no pertenecen al estudio (Influenza).
Laith J., et al. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	BNT162b2	<ul style="list-style-type: none"> • No se describe en el estudio.
H Chemaitelly H., et al.	mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> • Afecciones médicas crónicas estables.

Autores y Título del estudio	Vacuna/s incluidas en el estudio	Factor/es moduladores de la respuesta inmune
mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar	mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> • Afecciones médicas crónicas estables (obesidad, asma, hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedades crónicas del hígado o riñones, talasemia, VIH). • Embarazo • Medicamentos inmunosupresores (corticoides, quimioterapia, etc). • Fumadores ocasionales o recurrentes. • Vacunación contra la influenza previa.
Pilishvili T., et al. Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel	BNT162b2	<ul style="list-style-type: none"> • Afecciones médicas crónicas estables y no estables. • Administración de medicamentos • Fumadores ocasionales o recurrentes. • Vacunación contra la influenza previa.
Haas E.J., et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data	mRNA-1273	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones clínicas coexistentes (enfermedad de los pulmones crónica, enfermedad cardíaca, obesidad severa, diabetes, enfermedad hepática, VIH)
EI Sahly H.M., et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase	BNT162b2	<ul style="list-style-type: none"> • Población de alto riesgo (60 años o más).
Bar-On Y.M., et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel		

Fuente: Investigación
Autor/a: M. Pilaquinga

En la mayor parte de los estudios se detallaron en apéndices anexos información personal sobre la salud de los pacientes en cada estudio. Dentro de los factores que pueden interferir sobre la respuesta a la inmunización con las vacunas mRNA-1273 o BTN162b2 destacan sobre todo la presencia de enfermedades crónicas y el esquema de tratamiento al que se encuentran sujetos estos individuos. Los estudios de Gilbert et al., 2021; Pilishvili et al. 2021; & Haas et al., 2021 encontraron que el tabaquismo y la administración previa de vacunas contra la influenza limitar la respuesta inmunológica a este tipo de vacunas en cierto número de participantes.

Sin embargo, es necesario recalcar que a pesar de esto todos los estudios demostraron altos niveles de efectividad y seguridad para las vacunas mRNA-1273 o BTN162b2, aun cuando las poblaciones en estudio incluían individuos con los padecimientos descritos en la tabla 8.

A pesar de que los artículos incluidos en la revisión bibliográfica no demuestran información específica sobre la efectividad de las vacunas en personas con enfermedades crónicas, la OMS afirma que se tiene más riesgo de contraer una forma grave de COVID-19 si se padece una enfermedad no transmisible como tensión arterial alta, diabetes, enfermedades cardíacas o cerebrovasculares, afecciones respiratorias crónicas y algún tipo de cáncer (OMS, 2021).

Con esta información y datos que demuestran que el 28 % de personas con cáncer que contraen la infección por SARS-CoV-2 mueren, o que las personas que padecen diabetes tienen dos veces mayor probabilidad de desarrollar enfermedad severa o muerte por COVID-19, la administración de vacunas en estos grupos de riesgo se vuelve prioritaria. La OMS también afirma que 1 de 4 personas corren el riesgo de enfermedad severa o muerte por el virus debido al padecimiento de enfermedades no transmisibles subyacentes (OMS, 2021).

4.5. Durabilidad de la Respuesta Inmune Adquirida

La durabilidad de las vacunas se puede estimar en base a los resultados de efectividad estimados en los días transcurridos tras la administración de una o dos dosis de cualquiera de las dos vacunas incluidas en el estudio. Sin embargo, son necesarios estudios donde se determine con mayor detalle el tiempo de duración de la protección que los diferentes tipos de vacunas ofrecen. Únicamente en dos estudios donde se evalúa la eficacia de la vacuna mRNA-1273 se especifica información con respecto a análisis complementarios donde se trata de demostrar la durabilidad de esta vacuna, Baden et al. (2021) &

Chemantelly et al. (2021) realizaron la respectiva determinación de infecciones positivas de SARS-CoV-2 transcurridos dos meses y aproximadamente 14 o más días, respectivamente.

En el estudio de cohortes Thompson et al. (2021) identificaron las infecciones de SARS-CoV-2 en sus participantes 22 días de la primera dosis y 69 días después tras la administración de la vacunación completa. El segundo estudio de cohortes de Gilbert et al. (2021) identificó la producción de anticuerpos contra el virus pasados 29 y 57 días tras la vacunación completa. En ambos estudios se evaluaba la eficacia de mRNA-1273.

Los estudios de casos y controles con respecto a mRNA-1273 y BTN162b2, Bernal et al. (2021) ha evaluado la eficacia de la vacuna 14 días después de recibir la segunda dosis, sin embargo, el estudio menciona que el número de casos y los períodos de seguimiento fueron insuficientes para la estimación de la eficacia de la vacuna en cuanto a enfermedad grave, incluidas la hospitalización y la muerte.

Para la vacuna mRNA-1273 Baden et al. (2021) evaluó los casos positivos tras la administración de la vacunación completa 14 días después. Además, en un análisis complementario se identificó los casos positivos de COVID-19 tras dos meses de la vacunación completa donde se identificó un aumento de 95 casos observados en comparación al primer corte de datos de análisis.

En el ensayo clínico de Chemaitelly et al. (2021) se identificó los casos positivos tras la administración de la primera dosis tres semanas después de haberse administrado, y en la cuarta semana tras la administración de la segunda dosis. En un análisis complementario se analizó la efectividad de la vacuna 14 días o más después de la vacunación completa donde la efectividad de la vacuna se estimó en 100 % (IC del 95 %: 82,5–100 %) frente a B.1,1,7, 87,8% (IC del 95 %: 73,4–95,5 %) frente a B.1,351 y 93,5 % (IC del 95 %: 76,6 % – 99,2 %) frente a variantes de estado desconocido, lo que respalda los resultados del análisis principal.

En cuanto a BTN162b2, Pilishvili et al. (2021) por otro lado evaluaron la efectividad de la vacuna 14 días después de la primera dosis, 6 días tras la administración de dos dosis y 7 o más días tras la inmunización completa. Abbu Raddad et al. (2021) ha evaluado la efectividad de la vacuna en cuanto enfermedad grave, crítica o mortal causada por cualquier SARS-CoV-2 después de 14 o más días de la vacunación completa.

En el ensayo clínico de fase 3 de El Sahly et al. (2021) para evaluar la efectividad de mRNA-1273 tuvo que transcurrir 14 días tras la administración de la segunda dosis. Por

otro lado, en el ensayo clínico de fase 4 de Bar-On et al. (2021) donde se evalúa la eficacia de la vacuna BTN162b2 se evaluó de 4 a 6 días y a 12 días después de la administración de la segunda dosis, obteniendo una tasa de infección menor al pasar 12 días que de cuatro a seis días en un factor de 5,4.

En los resultados registrados por Baden et al. (2021) no se especifica un porcentaje de eficacia sin embargo la identificación de un número de infecciones causadas por SARS-CoV-2 es un determinante negativo sobre la respuesta inmune transcurridos dos meses tras la vacunación completa.

Por otro lado, en el estudio de Chemantelly et al. (2021) si se hace referencia a los porcentajes de efectividad frente a la variante Alfa, Delta y otras variantes de estado desconocido, reportando porcentajes de 100 %, 87,8 % y 93,5 % respectivamente.

Es importante resaltar que la diferencia de aproximadamente seis semanas entre dichos análisis significa una variable negativa que afecta la congruencia en la comparación planteada. Sin embargo, en el estudio de Baden y sus colaboradores se reportó una eficacia del 94,1% en el análisis principal el cual se realizó 14 días tras la administración de la segunda dosis de la vacuna mRNA-1273, lo cual indica una diferencia no sustancial de 5,9 %, 6,1 % y 0,4 % con respecto a la eficacia de Alfa, Delta y otras variantes.

La durabilidad de ambas vacunas se evaluó con frecuencia transcurridos 14 días después la vacunación completa contra SARS-CoV-2, por lo cual entre estos artículos se puede establecer una comparación durabilidad y porcentaje de efectividad, en el estudio de Bernal et al. (2021) presenta una efectividad del 94%, lo cual comparándolo con la efectividad registrada por Baden et al. (2021) de 94,1% y El Sahly et al. (2021) de 93,2%, realmente no existe una diferencia significativa por lo que durabilidad de la vacuna de mRNA-1273 transcurridos 14 días tras la vacunación completa significaría un promedio de 93,7% de efectividad entre los estudios mencionados anteriormente.

Los resultados reportados por Thompson et al. (2021) y Gilbert et al. (2021) refirieron porcentajes de efectividad de superiores al 90% transcurridos tiempos de aplicación similares en la primera y segunda dosis, con respecto a la vacuna mRNA-1273. Por otro lado, con respecto a la vacuna BTN162b2 la eficacia reportada en el estudio de Bernal et al. (2021), Bar-On et al. (2021) y Laith et al. (2021) transcurridos aproximadamente 14 días reflejo una eficacia de 94% y 95%. Además, en el estudio de Pilishvili et al. (2021) se determinó la eficacia de 88.8% transcurridos 6-7 días después de la vacunación completa.

Teniendo en cuenta los resultados planteados y evaluando los valores porcentuales de efectividad respecto a ambas vacunas se puede decir que la eficacia de estas muestra un índice porcentual más elevado transcurridas dos semanas.

Según datos recopilados por la CDC, se sabe que al igual que con las vacunas contra diversas enfermedades, las personas obtienen mayor protección contra una infección causada por el SARS-CoV-2 si se mantiene un esquema de vacunación al día. La CDC indica que se puede recibir una dosis de refuerzo al menos 5 meses después de haber completado el esquema principal de vacunación con COVID-19, y de ser un individuo elegible para un segundo refuerzo, se recibe la dosis al menos 4 meses después del primer refuerzo, dichos refuerzos deberán corresponder a una vacuna de mRNA contra el SARS-CoV-2 (CDC, 2022).

4.6. Vacunas de mRNA y Variantes Transmisibles de SARS-CoV-2

Los resultados descritos son expuestos en la tabla 9. Y se encuentran resumidos tomando en cuenta aquellas variantes de SARS-CoV-2 de mayor importancia registradas en el Ecuador durante el periodo de tiempo en el que se llevó a cabo la investigación.

Tabla 9

mRNA-1273 y BTN162b2 sobre las variantes de SARS-CoV-2 prevalentes en el Ecuador, 2019-2021

Título del estudio y tipo de vacuna	Variantes	Efectividad	Factores moduladores de la respuesta inmune	Durabilidad de la respuesta inmune	Seguridad
Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines BNT162b2 y mRNA-1273	Delta y Ómicron	91,0%	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades crónicas. • Medicación diaria. • Fumadores ocasionales o recurrentes • Vacunación contra la influenza previa. 	Efectiva transcurridos 69 días después tras la administración de la segunda dosis.	<p style="text-align: center;">BTN162b2</p> <hr/> <p>Según los datos expuestos por Polanck et al. (2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción local (dolor leve y moderado en el sitio de inyección) 99,0% de los participantes. • Reacción local (dolor intenso en el sitio de inyección) <1,0% de los participantes. • En individuos >55 años (dolor tras la administración de la primera dosis) 71%. • En individuos >55 años (dolor tras la administración de la segunda dosis) 66%. • En individuos 16 a 55 años (dolor tras la administración de la primera dosis) 83%.
Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial mRNA-1273	Delta y Ómicron	94,0%	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos sanos con condiciones médicas preexistentes en condición estable (enfermedades crónicas). 	Efectiva transcurridos 57 días tras la vacunación completa.	
Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta) BNT162b2 y mRNA-1273	Alfa y Delta	93,7% y 88,0%	Personas en grupos de riesgo clínico.	Efectiva transcurridos 14 días tras recibir la segunda dosis	
Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine BNT162b2	Delta y Ómicron	95,0%	<ul style="list-style-type: none"> • Afecciones médicas crónicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectiva transcurridos 7 días tras recibir la segunda dosis. 	

Título del estudio y tipo de vacuna	Variantes	Efectividad	Factores moduladores de la respuesta inmune	Durabilidad de la respuesta inmune	Seguridad
Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine mRNA-1273	Delta y Ómicron	94,1%	<ul style="list-style-type: none"> Afecciones médicas crónicas estables Medicamentos previos y concomitantes. Vacunas que no pertenecen al estudio (Influenza). 	<ul style="list-style-type: none"> Efectiva transcurridos 14 días tras recibir la segunda dosis. Tras dos meses de la vacunación completa donde se identificó un aumento de 95 casos observados en comparación al primer corte de datos de análisis. 	<ul style="list-style-type: none"> En individuos 16 a 55 años (dolor tras la administración de la segunda dosis) 78%. En toda la población de estudio (enrojecimiento o hinchazón del sitio de punción) <1%. En individuos 16 a 55 años (signos de reactogenicidad sistémica: fatiga y cefalea) 59% y 52%. En individuos >55 años (signos de reactogenicidad sistémica: fatiga y cefalea) 51% y 39%.
Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants BNT162b2	Alfa y Beta	89,5% y 75,0%	No se describe en el estudio.	<ul style="list-style-type: none"> Efectiva transcurridos 14 días tras recibir la segunda dosis. 	<ul style="list-style-type: none"> En toda la población de estudio (eventos sistémicos graves) <2% de la población total. En individuos 16 a 55 años (temperatura superior a los 38°C) 16% En individuos >55 años (temperatura superior a los 38°C) 11%. En toda la población de estudio (temperatura entre os 38,9 y 40°C) <1%

Título del estudio y tipo de vacuna	Variantes	Efectividad	Factores moduladores de la respuesta inmune	Durabilidad de la respuesta inmune	Seguridad
<p>mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar</p> <p>mRNA-1273</p>	Alfa y Beta	100,0% y 96,4%	Afecciones médicas crónicas estables.	<ul style="list-style-type: none"> • Efectiva transcurridas cuatro semanas tras la administración de la segunda dosis. • Análisis complementario: (se evaluó la efectividad de la vacuna transcurridos 14 días o más después de la vacunación completa) se estimó en 100,0% frente a B.1,1,7, 87,8% frente a B.1,351 y 93,5% frente a variantes de estado desconocido. 	<p>mRNA-1273</p> <hr/> <p>Según los datos expuestos por el Sahly et al. (2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • En toda la población en estudio (eventos adversos frente a la administración de la primera dosis) 84,2%. • En toda la población en estudio (eventos adversos frente a la administración de la segunda dosis) 88,6%. • En toda la población en estudio (reacción local: dolor en el sitio de la inyección) 86,0%. • Resolución de reacciones locales tardías (Grado 1 y 2) <1% de la población.

Título del estudio y tipo de vacuna	Variantes	Efectividad	Factores moduladores de la respuesta inmune	Durabilidad de la respuesta inmune	Seguridad
Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel mRNA-1273 y BTN162b2	Delta y Ómicron	96,3% (mRNA-1273) 88,8% (BTN162b2)	<ul style="list-style-type: none"> • Afecciones médicas crónicas estables • Embarazo • Medicamentos inmunosupresores (corticoides, • Fumadores ocasionales o recurrentes. • Vacunación contra la influenza previa. 	Efectiva transcurridos 14 días después de la administración de la segunda dosis.	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos adversos sistémicos (tras la administración de la primera dosis) 54,9%. • Efectos adversos sistémicos (tras la administración de la segunda dosis) 79,4% • Eventos reactogénicos sistémicos de grado dos en aumento (tras la de la segunda dosis) a 38,1% • Eventos reactogénicos sistémicos de grado dos en aumento (tras la de la primera dosis) 16,5% • Eventos reactogénicos de grado 3 del 2,9% al 15,8%. • Los efectos adversos mencionados se resolvieron en un promedio de 2,6 días y 3,1 días después de la primera y segunda dosis respectivamente. • El grupo de edad de 18 a 64 años, refirió un mayor número de reacciones adversas a nivel local y sistémico en comparación con el grupo de participantes de 65 o más años de edad.
Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data BNT162b2	Alfa	95,3%	<ul style="list-style-type: none"> • Afecciones médicas crónicas estables y no estables. • Administración de medicamentos • Fumadores ocasionales o recurrentes. • Vacunación contra la influenza previa. 	Efectiva transcurridos 14 días después de la administración de la segunda dosis.	
Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase mRNA-1273	Beta y Delta	94,1%	Condiciones clínicas coexistentes	Efectiva transcurridos 14 días después de la administración de la segunda dosis.	

Título del estudio y tipo de vacuna	Variantes	Efectividad	Factores moduladores de la respuesta inmune	Durabilidad de la respuesta inmune	Seguridad
Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel BNT162b2	Alfa, Beta, Delta, Gamma y Ómicron	95,0%	Población de alto riesgo (60 años o más).	Efectiva transcurridos 4-6 días y 12 días después de la administración de la segunda dosis.	

Fuente: Investigación
Autor/a: Melanie P.

Las variantes que han presentado mayor impacto respecto a desarrollo de infecciones graves o muerte sobre la población han sido Delta y Ómicron, a pesar de que la distribución de las variantes genómicas de Ómicron apenas iniciaba en el país en el periodo en el cual se estipuló la investigación. Por otro lado, variantes como Alfa, Beta y Gamma ya indicaban gran distribución en Ecuador.

Con las variantes Alfa, Beta, Delta, Gamma y Ómicron los datos recopilados rebelan promedios de 96,85%, 95,75%, 92,92% y 93,85%, respectivamente con la vacuna mRNA-1273 y de 93,38%, 85,0%, 91,97%, 95,0% y 92,76%, respectivamente con la vacuna BTN162b2. Estos datos indican valores más prometedores en cuanto a efectividad con la vacuna mRNA-1273 dado que los porcentajes en promedio sobrepasan 90,0% en comparación con los datos respecto a BTN162b2 donde los valores obtenidos indican menor efectividad en todas las variantes, a excepción de Gamma que no presenta valores de efectividad con la vacuna mRNA-1273, por lo que no se puede realizar el análisis comparativo. A pesar de esto, el porcentaje reportado con BTN162b2 para Gamma es el más alto a comparación de las demás variantes e incluso superior a Delta y Ómicron con la vacuna mRNA-1273.

En los estudios tanto para mRNA-1273 y para BTN162b2 existen registros de pacientes participes en las muestras de estudio con factores de riesgo que podrían interferir en la respuesta inmune frente a la vacuna, estos se encuentran en la tabla 9. Entre los factores de riesgo más comunes se encuentran personas con enfermedades crónicas preexistentes controladas, consumo de medicación diaria, fumadores ocasionales o recurrentes y personas con vacunación previa contra la influenza.

La durabilidad de las vacunas de mRNA demostró siempre valores prometedores transcurridos 14 días tras la administración de la vacuna, en el caso del estudio de (Thompson et al., 2021) se registró una efectividad del 91,0 % para Delta y Ómicron transcurridos 69 días, y en el estudio de Gilbert et al. (2021) de 94,0 % transcurridos 57 días. Cabe destacar el artículo de Baden et al. (2021), en el cual transcurridos 14 días de la administración de la vacuna mRNA-1273 se rebeló una eficacia de 94,1% para delta y ómicron, y que en un análisis complementario tras dos meses de la vacunación completa identificó 95 infecciones positivas para SARS-CoV-2.

Claramente la eficacia de las vacunas de mRNA tiene una elevada durabilidad, sin embargo, como es el caso de cualquier vacuna antiviral es necesario administrar refuerzos, mismos que según la OMS deben ser colocados cinco meses después de haber completado el esquema de vacunación inicial.

De acuerdo a los datos presentados en la tabla 9 respecto a la seguridad de las vacunas de mRNA, el Shahly et al. (2021) menciona que con la vacuna mRNA-1273 las reacciones locales leves o moderadas se presentan en un promedio de 86,0% con mayor frecuencia tras la administración de la segunda dosis, en el caso de reacciones sistémicas de grado 1 y 2 indica un porcentaje de 54,9% con la primera dosis y de 79,4% con la segunda dosis. Respecto a BTN162b2, Polanck et al. (2021) menciona reacciones locales leves o moderadas en el 99,0% de los pacientes, las reacciones sistémicas respecto a la población más joven indica un porcentaje de 83,0 % con la dosis 1 y de 71,0 % con la dosis número dos, con la población más senescente se reportó 78,0% con la dosis 1 y de 76,0 % con la dosis 2.

La vacuna BTN162b2 fue aquella con mayor porcentaje de reacciones locales tras la administración de la dosis 1 y 2, de igual manera respecto a la aparición de eventos sistémicos tras la administración de la primera dosis de la vacuna. mRNA-1273 indica menor porcentaje de aparición de reacciones adversas locales tras la administración de la dosis 1 y 2, y mayor porcentaje de reacciones sistémicas adversas después de la segunda dosis. En ambos estudios las reacciones locales y sistémicas aparecieron con mayor frecuencia en las poblaciones más jóvenes.

5. CONCLUSIONES

La efectividad de las vacunas de mRNA incluidas en el estudio presenta porcentajes de efectividad elevados, en el caso de mRNA-1273 el promedio reportado fue de 93,7 % y para BTN162b2 de 93,4 % estos valores con respecto a las variantes Alfa, Beta, Delta, Gamma y Ómicron.

De acuerdo a la seguridad de las vacunas, mRNA-1273 registró un menor porcentaje con respecto a la aparición de reacciones adversas locales y sistémicas, en comparación a BTN162b2. Cabe destacar, que los estudios demostraron que las poblaciones más jóvenes reportaron mayor frecuencia de aparición de reacciones adversas tras la administración de la primera y segunda dosis.

Dentro de los factores moduladores de la respuesta inmune de las vacunas de mRNA contra el SARS.CoV-2, se identificó: la presencia de enfermedades crónicas controladas, consumo de medicación diaria, fumadores ocasionales o recurrentes y a la administración de vacunas contra la influenza previa al análisis, como los más comunes entre las poblaciones en estudio.

Según los análisis con respecto a la durabilidad de las vacunas de mRNA, se halló que transcurridos 14, 69 y 57 días tras completar dos dosis, la efectividad de estas se mantuvo intacta. Sin embargo, las organizaciones mundiales de la salud recomiendan la administración de dosis de refuerzo transcurridos cinco meses.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Anand, P., & Stahel, V. P. (2021). Review the safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient Safety in Surgery*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S13037-021-00291-9>
- Baden, L. R., el Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2035389>
- Barnes, C. O., Jette, C. A., Abernathy, M. E., Dam, K. M. A., Esswein, S. R., Gristick, H. B., Malyutin, A. G., Sharaf, N. G., Huey-Tubman, K. E., Lee, Y. E., Robbiani, D. F., Nussenzweig, M. C., West, A. P., & Bjorkman, P. J. (2020). SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*, 588(7839), 682–687. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2852-1>
- Bar-On, Y. M., Goldberg, Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Kalkstein, N., Mizrahi, B., Alroy-Preis, S., Ash, N., Milo, R., & Huppert, A. (2021). Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *The New England Journal of Medicine*, 385(15), 1393–1400. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2114255>
- Bernal, J. L., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., Stowe, J., Tessier, E., Groves, N., Dabrera, G., Myers, R., Campbell, C. N. J., Amirthalingam, G., Edmunds, M., Zambon, M., Brown, K. E., Hopkins, S., Chand, M., & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *The New England Journal of Medicine*, 385(7), 585–594. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2108891>
- Calzetta, L., Ritondo, B. L., Coppola, A., Matera, M. G., Daniele, N. Di, & Rogliani, P. (2021). Factors Influencing the Efficacy of COVID-19 Vaccines: A Quantitative Synthesis of Phase III Trials. *Vaccines*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/VACCINES9040341>
- CDC. (2012). *Principles of Epidemiology | Lesson 3 - Section 6*. <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section6.html>
- CDC. (2022). *Dosis de refuerzo de la vacuna contra el COVID-19 | CDC*. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>
- Chin, A. W. H., Chu, J. T. S., Perera, M. R. A., Hui, K. P. Y., Yen, H. L., Chan, M. C. W., Peiris, M., & Poon, L. L. M. (2020). Stability of SARS-CoV-2 in different environmental

conditions. *The Lancet. Microbe*, 1(1), e10. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)

Corbett, K. S., Edwards, D. K., Leist, S. R., Abiona, O. M., Boyoglu-Barnum, S., Gillespie, R. A., Himansu, S., Schäfer, A., Ziwawo, C. T., DiPiazza, A. T., Dinnon, K. H., Elbashir, S. M., Shaw, C. A., Woods, A., Fritch, E. J., Martinez, D. R., Bock, K. W., Minai, M., Nagata, B. M., ... Graham, B. S. (2020). SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Design Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. *Nature*, 586(7830), 567. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2622-0>

Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Reis, B., & Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1412–1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2101765>

Davies, N. G., Abbott, S., Barnard, R. C., Jarvis, C. I., Kucharski, A. J., Munday, J. D., Pearson, C. A. B., Russell, T. W., Tully, D. C., Washburne, A. D., Wenseleers, T., Gimma, A., Waites, W., Wong, K. L. M., Zandvoort, K. van, Silverman, J. D., Group1, C. C.-19 W., ‡, Consortium‡, C.-19 G. U. (COG-U., ... Edmunds, W. J. (2021). Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science (New York, N.y.)*, 372(6538). <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABG3055>

Delrue, I., Verzele, D., Madder, A., & Nauwynck, H. J. (2012). Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges. *Expert Review of Vaccines*, 11(6), 695–719. <https://doi.org/10.1586/ERV.12.38>

Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2021). Vacunas y seguridad. Acceso el 22.07.2022. <https://www.hhs.gov/es/immunization/basics/safety/index.html>

el Sahly, H. M., Baden, L. R., Essink, B., Doblecki-Lewis, S., Martin, J. M., Anderson, E. J., Campbell, T. B., Clark, J., Jackson, L. A., Fichtenbaum, C. J., Zervos, M., Rankin, B., Eder, F., Feldman, G., Kennelly, C., Han-Conrad, L., Levin, M., Neuzil, K. M., Corey, L., ... Miller, J. (2021). Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *New England Journal of Medicine*, 385(19), 1774–1785. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2113017/SUPPL_FILE/NEJMOA2113017_DATA-SHARING.PDF

Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., Candido, D. D. S., Mishra, S., Crispim, M. A. E., Sales, F. C. S., Hawryluk, I., McCrone, J. T., Hulswit, R. J. G., Franco, L. A.

- M., Ramundo, M. S., de Jesus, J. G., Andrade, P. S., Coletti, T. M., Ferreira, G. M., Silva, C. A. M., Manuli, E. R., ... Sabino, E. C. (2021). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science (New York, N.Y.)*, 372(6544). <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABH2644>
- Fathizadeh, H., Afshar, S., Masoudi, M. R., Gholizadeh, P., Asgharzadeh, M., Ganbarov, K., Köse, Ş., Yousefi, M., & Kafil, H. S. (2021). SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 188, 740. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2021.08.076>
- Feldman, R. A., Fuhr, R., Smolenov, I., (Mick)Ribeiro, A., Panther, L., Watson, M., Senn, J. J., Smith, M., Almarsson, Örn, Pujar, H. S., Laska, M. E., Thompson, J., Zaks, T., & Ciaramella, G. (2019). mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase 1 randomized clinical trials. *Vaccine*, 37(25), 3326–3334. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2019.04.074>
- Galván-Casas, C., Català, A., & Muñoz-Santos, C. (2021). Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 112(9), 828. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2021.05.011>
- Gilbert, P. B., Montefiori, D. C., McDermott, A., Fong, Y., Benkeser, D., Deng, W., Zhou, H., Houchens, C. R., Martins, K., Jayashankar, L., Castellino, F., Flach, B., Lin, B. C., O'Connell, S., McDanal, C., Eaton, A., Sarzotti-Kelsoe, M., Lu, Y., Yu, C., ... Koup, R. A. (2021). Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>
- GISAID - *Variantes de hCov19*. (2021). <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
- Haas, E. J., Angulo, F. J., McLaughlin, J. M., Anis, E., Singer, S. R., Khan, F., Brooks, N., Smaja, M., Mircus, G., Pan, K., Southern, J., Swerdlow, D. L., Jodar, L., Levy, Y., & Alroy-Preis, S. (2021). Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet (London, England)*, 397(10287), 1819. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)
- Hurt, A. C., & Wheatley, A. K. (2021). Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. *Viruses*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/V13040628>

- Kemp, S., Collier, D., Datir, R., Ferreira, I., Gayed, S., Jahun, A., Hosmillo, M., Rees-Spear, C., Mlcochova, P., Lumb, I. U., Roberts, D. J., Chandra, A., Temperton, N., Collaboration, C.-N. B. C.-19, Consortium, C.-19 G. U. (COG-U., Sharrocks, K., Blane, E., Briggs, J., van, G. M., ... Gupta, R. (2020). Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation. *MedRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2020.12.05.20241927>
- Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, *586*(7830), 516–527.
<https://doi.org/10.1038/S41586-020-2798-3>
- Kristiansen, P. A., Page, M., Bernasconi, V., Mattiuzzo, G., Dull, P., Makar, K., Plotkin, S., & Knezevic, I. (2021). WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. *Lancet (London, England)*, *397*(10282), 1347.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00527-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00527-4)
- Liu, Y., Liu, J., Plante, K. S., Plante, J. A., Xie, X., Zhang, X., Ku, Z., An, Z., Scharon, D., Schindewolf, C., Widen, S. G., Menachery, V. D., Shi, P. Y., & Weaver, S. C. (2022). The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 infection and transmission. *Nature*, *602*(7896), 294–299. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-04245-0>
- Liu, Y., & Rocklöv, J. (2021). *The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus*.
<https://doi.org/10.1093/jtm/taab124>
- Márquez, S., Prado-Vivar, B., Guadalupe, J., Guitierrez, B., Jibaja, M., Mora, F., Gaviria, J., Ramones, A., Espinoza, F., Ligña, E., Reyes, J., Barragán, V., Rojas, P., Trueba, G., Grunauer, M., & Cárdenas, P. (2020, April 15). *Análisis de los genomas de SARS-CoV2 de los primeros cuatro pacientes diagnosticados con COVID-19 en Quito, Ecuador*.
https://estudusfqedu-my.sharepoint.com/personal/vbarragan_usfq_edu_ec/Documents/Genomas_SARS_CoV2/REPORTES/AnalisisGenomas_SARSCoV2_Ecuador_USFQ.pdf
- Merlin, M., Gecchele, E., Capaldi, S., Pezzotti, M., & Avesani, L. (2014). Comparative evaluation of recombinant protein production in different biofactories: the green perspective. *BioMed Research International*, *2014*.
<https://doi.org/10.1155/2014/136419>
- Ministerio de Salud Pública. (2021). *Plan Nacional de Vacunación e Inmunización contra el COVID – 19*.

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, T. P. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1000097>
- MSP. (2021a). *MSP insta a la ciudadanía a cuidarse, tras un alza de casos positivos, graves y fallecidos por COVID-19 en el país – Ministerio de Salud Pública*. <https://www.salud.gob.ec/msp-insta-a-la-ciudadania-a-cuidarse-tras-un-alza-de-casos-positivos-graves-y-fallecidos-por-covid-19-en-el-pais/>
- MSP. (2021b). *Situación Epidemiológica Nacional COVID-19, Ecuador*. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/12/MSP_cvd19_infografia_diaria_20211231.pdf
- MSP. (2022a). *Documentos Normativos Coronavirus Ecuador – Ministerio de Salud Pública*. <https://www.salud.gob.ec/documentos-normativos-coronavirus-ecuador/>
- MSP. (2022b). *Vacunómetro COVID-19*. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiYTgzNTFkMmUtZmUzNi00NDcwLTg0MDEtNjFkNzhhZTg5ZWYyIiwidCI6IjcwNjlyMGRiLTliMjktNGU5MS1hODI1LTl1NmIwNmQyNjlmMyJ9&pageName=ReportSection>
- Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., Hariprasad, G., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1866(10), 165878. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2020.165878>
- OMS. (2021a). *Ministerio de Salud Pública Secretaría de Derechos Humanos CORAPE Organización Panamericana de la Salud Organización Mundial de la Salud*.
- OMS. (2021b). *Recomendaciones provisionales sobre el uso de la vacuna BNT162b2 de Pfizer y BioNTech contra la COVID-19 en el marco de la Lista de Uso en Emergencias*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/343254/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BNT162b2-2021.2-spa.pdf>
- OMS. (2021c). *Recomendaciones provisionales sobre el uso de la vacuna mRNA-1273 de Moderna contra la COVID-19 Orientaciones provisionales 25 de enero de 2021 Generalidades*. <https://www.who.int/groups/strategic-advisory->

- OMS. (2022a). *La vacuna de Moderna contra la COVID-19 (mRNA-1273): lo que debe saber*. <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>
- OMS. (2022b). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- OPS. (2021). *Introducción de la vacuna contra la COVID-19: Orientaciones para determinar los grupos prioritarios y elaborar la microplanificación*. <https://www.campusvirtualesp.org/es>
- 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. (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-020-15562-9>
- Pascolo, S. (2021). Synthetic Messenger RNA-Based Vaccines: From Scorn to Hype. *Viruses*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/V13020270>
- Peacock, T. P., Goldhill, D. H., Zhou, J., Baillon, L., Frise, R., Swann, O. C., Kugathasan, R., Penn, R., Brown, J. C., Sanchez-David, R. Y., Braga, L., Williamson, M. K., Hassard, J. A., Staller, E., Hanley, B., Osborn, M., Giacca, M., Davidson, A. D., Matthews, D. A., & Barclay, W. S. (2021). The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets. *Nature Microbiology*, 6(7), 899–909. <https://doi.org/10.1038/S41564-021-00908-W>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Marc, G. P., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. v., Cooper, D., Frenck, R. W., Jr., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2034577>
- Raman, R., Patel, K. J., & Ranjan, K. (2021). COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/BIOM11070993>
- Sabino, E. C., Buss, L. F., Carvalho, M. P. S., Prete, C. A., Crispim, M. A. E., Fraiji, N. A., Pereira, R. H. M., Parag, K. v., da Silva Peixoto, P., Kraemer, M. U. G., Oikawa, M. K., Salomon, T., Cucunuba, Z. M., Castro, M. C., de Souza Santos, A. A., Nascimento, V.

- H., Pereira, H. S., Ferguson, N. M., Pybus, O. G., ... Faria, N. R. (2021). Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet (London, England)*, 397(10273), 452–455. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5)
- Silveira, M. M., Oliveira, T. L., Schuch, R. A., McBride, A. J. A., Dellagostin, O. A., & Hartwig, D. D. (2017). DNA vaccines against leptospirosis: A literature review. *Vaccine*, 35(42), 5559–5567. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2017.08.067>
- Starr, T. N., Greaney, A. J., Addetia, A., Hannon, W. W., Choudhary, M. C., Dingens, A. S., Li, J. Z., & Bloom, J. D. (2021). Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, 371(6531), 850–854. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABF9302>
- Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., Iranzadeh, A., Fonseca, V., Giandhari, J., Doolabh, D., Pillay, S., San, E. J., Msomi, N., Mlisana, K., von Gottberg, A., Walaza, S., Allam, M., Ismail, A., Mohale, T., Glass, A. J., Engelbrecht, S., van Zyl, G., ... de Oliveira, T. (2021). Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*, 592(7854), 438–443. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-03402-9>
- Thompson, M. G., Burgess, J. L., Naleway, A. L., Tyner, H., Yoon, S. K., Meece, J., Olsho, L. E. W., Caban-Martinez, A. J., Fowlkes, A. L., Lutrick, K., Groom, H. C., Dunnigan, K., Odean, M. J., Hegmann, K., Stefanski, E., Edwards, L. J., Schaefer-Solle, N., Grant, L., Ellingson, K., ... Gaglani, M. (2021). Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *New England Journal of Medicine*, 385(4), 320–329. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2107058/SUPPL_FILE/NEJMOA2107058_DATA-SHARING.PDF
- Tse, L. v., Meganck, R. M., Graham, R. L., & Baric, R. S. (2020). The Current and Future State of Vaccines, Antivirals and Gene Therapies Against Emerging Coronaviruses. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2020.00658>
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandembroucke, J. P. (2008). Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gaceta Sanitaria*, 22(2), 144–150. <https://doi.org/10.1157/13119325>
- Wang, S., Xu, X., Wei, C., Li, S., Zhao, J., Zheng, Y., Liu, X., Zeng, X., Yuan, W., & Peng, S. (2022). Molecular evolutionary characteristics of SARS-CoV-2 emerging in the

United States. *Journal of Medical Virology*, 94(1), 310–317.
<https://doi.org/10.1002/JMV.27331>

Wang, Z., Schmidt, F., Weisblum, Y., Muecksch, F., Barnes, C. O., Finkin, S., Schaefer-Babajew, D., Cipolla, M., Gaebler, C., Lieberman, J. A., Oliveira, T. Y., Yang, Z., Abernathy, M. E., Huey-Tubman, K. E., Hurley, A., Turroja, M., West, K. A., Gordon, K., Millard, K. G., ... Nussenzweig, M. C. (2021). mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*, 592(7855), 616.
<https://doi.org/10.1038/S41586-021-03324-6>

World Health Organization. (2022). *Rastreador y panorama de la vacuna COVID-19*.
<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Wouters, O. J., Shadlen, K. C., Salcher-Konrad, M., Pollard, A. J., Larson, H. J., Teerawattananon, Y., & Jit, M. (2021). Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet (London, England)*, 397(10278), 1023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00306-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00306-8)

Zhou, G., & Zhao, Q. (2020). Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1718–1723. <https://doi.org/10.7150/IJBS.45123>

7. ANEXOS

7.1. Matriz de estrategia de búsqueda

Anexo 1

Estrategias de Búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Número de artículos encontrados
Pubmed	("Effectiveness") AND ("Vaccine") AND ("mRNA") AND ("COVID-19 Virus variants")	5
Dialnet	("Effectiveness") AND ("Vaccine") AND ("mRNA") AND ("COVID-19 Virus variants")	0
Scopus	("Effectiveness") AND ("Vaccine") AND ("mRNA") AND ("COVID-19 Virus variants")	2
Science Direct	("Effectiveness") AND ("Vaccine") AND ("mRNA") AND ("COVID-19 Virus variants")	2
Cochrane	("efectividad") AND ("vacuna") AND ("mRNA") AND ("variantes virus COVID-19")	0
Google académico	("Effectiveness") AND ("Vaccine") AND ("mRNA") AND ("COVID-19 Virus variants")	16
Repositorio PUCE	("Effectiveness") AND ("Vaccine") AND ("mRNA") AND ("COVID-19 Virus variants")	0
Pubmed	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	26
Dialnet	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	0
Scopus	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	9
Science Direct	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	125

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Número de artículos encontrados
Cochrane	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	0
Google académico	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	60
Repositorio PUCE	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	0

7.2. Matriz de estrategia de búsqueda

Anexo 2

Identificación de información primaria

Autores	Título	Año de publicación	Fecha de búsqueda
Jamie Lopez Bernal, et al.	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	2021	15/9/2021
Wagner Gouvêa dos Santos	Impacto de la variabilidad genética del virus y la inmunidad del huésped para el éxito de las vacunas COVID-19	2021	15/9/2021
Pratibha Anand y Vincent P. Stahel	Revisar la seguridad de las vacunas de mRNA de Covid-19: una revisión	2021	15/9/2021
Steve Pascolo	Synthetic Messenger RNA-Based Vaccines: from Scorn to Hype	2021	19/9/2021
Fernando P. Polack, M.D., et al.	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	2021	20/9/2021
Lindsey R. Baden, M.D., et al.	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	2021	20/9/2021
Renuka Raman, et al.	COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies	2021	20/9/2021
Luigino Calzetta, et al.	Factors Influencing the Efficacy of COVID-19 Vaccines: A Quantitative Synthesis of Phase III Trials	2021	20/9/2021
Mark G. Thompson, et al.	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	2021	20/9/2021
Shabir A. Madhi, et al.	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	2021	25/9/2021
Philip R. Krause, et al.	SARS-CoV-2 Variants and Vaccines	2021	25/9/2021

Autores	Título	Año de publicación	Fecha de búsqueda
Vivek Shinde, et al.	Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	2021	25/9/2021
Georg MN Behrens, et al.	SARS-CoV-2 delta variant neutralization after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination	2021	25/9/2021
Jennifer Abbasi	Oldest Adults Need 2 mRNA Vaccine Doses to Neutralize SARS-CoV-2	2021	30/9/2021
Inge Kroidl, et al.	Vaccine breakthrough infection and onward transmission of SARS-CoV-2 Beta (B.1.351) variant, Bavaria, Germany, February to March 2021	2021	30/9/2021
Smriti Mallapaty	COVID vaccines slash viral spread – but Delta is an unknown	2021	30/9/2021
Anna Gidari, et al.	Cross-neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 and P.1 variants in vaccinated, convalescent and P.1 infected	2021	30/9/2021
Yaniv Lustig, et al.	Neutralizing capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel	2021	30/9/2021
Matthew McCallum, et al.	SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern	2021	30/9/2021
Pinja Jalkanen, et al.	COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants	2021	1/10/2021
Emanuele Sansone, et al.	Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 among healthcare workers	2021	1/10/2021
Talia Kustin, et al.	Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals	2021	1/10/2021
Jianying Liu, et al.	BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants	2021	1/10/2021
Emma C Wall, et al.	Neutralizing antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination	2021	1/10/2021
Yang Liu, et al.	BNT162b2-Elicited Neutralization against New SARS-CoV-2 Spike Variants	2021	3/10/2021

Autores	Título	Año de publicación	Fecha de búsqueda
E Sansone, et al.	Effectiveness of BNT162b2 vaccine against the B.1.1.7 variant of SARS-CoV-2 among healthcare workers in Brescia, Italy	2021	3/10/2021
Eric J Haas, et al.	Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data	2021	3/10/2021
Ewen Callaway	Pfizer COVID vaccine protects against worrying coronavirus variants	2021	3/10/2021
Laith J. Abu-Raddad , et al.	Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	2021	4/10/2021
Zijun Wang, et al.	mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants	2021	4/10/2021
Sonia Tejedor Vaquero, et al.	The mRNA-1273 Vaccine Induces Cross-Variant Antibody Responses to SARS-CoV-2 With Distinct Profiles in Individuals With or Without Pre-Existing Immunity	2021	4/10/2021
Hiam Chemaitelly, et al.	mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar	2021	4/10/2021
Amarendra Pegu, et al.	Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants	2021	4/10/2021
Beatrice Barda 1, Andreas Cerny 2	Safety of mRNA-Based Vaccines for SARS CoV-2	2021	4/10/2021
Venkata-Viswanadh Edara, et al.	Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants	2021	4/10/2021
Kai Wu, et al.	Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine	2021	4/10/2021
H.M. El Sahly, et al.	Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase	2021	4/10/2021
Yinon M Bar-On, et al.	Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel	2021	4/10/2021
Pratibha Anand y Vincent P. Stahel	Revisar la seguridad de las vacunas de mRNA de Covid-19: una revisión	2021	4/10/2021

Autores	Título	Año de publicación	Fecha de búsqueda
Luigino Calzetta, et al.	Factors Influencing the Efficacy of COVID-19 Vaccines: A Quantitative Synthesis of Phase III Trials	2021	13/10/2021
Kun Xu1, et al.	Humoral and cellular immunity and the safety of COVID-19 vaccines: a summary of data published by 21 May 2021	2021	14/10/2021
Hadis Fathizadeh, et al.	SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review	2021	15/10/2021
Raul Pellinia, et al.	Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine	2021	15/10/2021
Jose Jesús Broseta, et al.	Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients	2021	15/10/2021
T. Pilishvili, R., et al.	Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel	2021	16/10/2021
Peter B. Gilbert, et al.	Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial	2021	17/10/2021
Abanoub Riad, et al.	Side Effects of mRNA-Based COVID-19 Vaccine: Nationwide Phase IV Study among Healthcare Workers in Slovakia	2021	18/10/2021
Marie I. Samanovic, et al.	Robust immune responses after one dose of BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2 experienced individuals	2021	18/10/2021
Mark A. Brockman, et al.	Weak humoral immune reactivity among residents of long-term care facilities following one dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine	2021	19/10/2021

7.3. Matriz de recolección de información primaria

Anexo 3

Segregación de la información

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo de fase 2a-b	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	SARS-CoV-2 delta variant neutralization after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination	Estudio prospectivo	ELSEVIER	PubMed	ELSEVIER	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	25/9/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Vaccine breakthrough infection and onward transmission of SARS-CoV-2 Beta (B.1.351) variant, Bavaria, Germany, February to March 2021	Reporte de caso	Eurosurveillance	PubMed	Eurosurveillance	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	30/9/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	COVID vaccines slash viral spread – but Delta is an unknown	Divulgación científica	Nature	PubMed	Nature	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	30/9/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Cross-neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 and P.1 variants in vaccinated, convalescent and P.1 infected	Estudio prospectivo	ELSEVIER	PubMed	ELSEVIER	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	30/9/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Neutralising capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel	Estudio prospectivo	Eurosurveillance	PubMed	Eurosurveillance	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	30/9/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern	Estudio prospectivo	Science	PubMed	Science	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	30/9/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants	Estudio prospectivo	Nature Communications	PubMed	Nature Communications	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	1/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 among healthcare workers	Estudio observacional prospectivo	La Medicina del Lavoro	PubMed	La Medicina del Lavoro	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	1/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals	Estudio de Cohorte	Nature Medicine	PubMed	Nature Medicine	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	1/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants	Estudio experimental prospectivo	Nature	PubMed	Nature	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	1/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination	Estudio experimental prospectivo	ELSEVIER	PubMed	ELSEVIER	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	1/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	BNT162b2-Elicited Neutralization against New SARS-CoV-2 Spike Variants	Estudio experimental prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	3/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Effectiveness of BNT162b2 vaccine against the B.1.1.7 variant of SARS-CoV-2 among healthcare workers in Brescia, Italy	Estudio Observacional prospectivo	ELSEVIER	PubMed	ELSEVIER	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	3/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data	Estudio Observacional prospectivo	ELSEVIER	PubMed	ELSEVIER	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	3/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Pfizer COVID vaccine protects against worrying coronavirus variants	Divulgación científica	Nature	PubMed	Nature	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	3/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	Casos y controles	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants	Estudio de cohortes	Nature	PubMed	Nature	"mRNA-1273 Vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	The mRNA-1273 Vaccine Induces Cross-Variant Antibody Responses to SARS-CoV-2 With Distinct Profiles in Individuals With or Without Pre-Existing Immunity	Estudio de cohortes	Frontiers in immunology	PubMed	Frontiers in immunology	"mRNA-1273 Vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar	Caso-Control	Nature medicine	PubMed	Nature medicine	"mRNA-1273 Vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants	Estudio experimental prospectivo	Science	PubMed	Science	"mRNA-1273 Vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants	Estudio experimental prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA-1273 Vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine	Estudio experimental prospectivo	The new England journal of medicine	Scopus	The new England journal of medicine	"mRNA-1273 Vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase	Ensayo Clínico de fase 3	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA-1273 Vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel	Ensayo Clínico de fase 4	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination	Estudio experimental prospectivo	ELSEVIER	PubMed	ELSEVIER	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	Casos y controles	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"BNT162 vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	The mRNA-1273 Vaccine Induces Cross-Variant Antibody Responses to SARS-CoV-2 With Distinct Profiles in Individuals With or Without Pre-Existing Immunity	Estudio de cohortes	Frontiers in immunology	PubMed	Frontiers in immunology	"mRNA-1273 Vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine	Estudio experimental prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA-1273 Vaccine" AND "SARS-CoV-2 variants"	4/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Humoral and cellular immunity and the safety of COVID-19 vaccines: a summary of data published by 21 May 2021	Artículo de resumen	International Immunology	PubMed	International Immunology	"antibody" AND "SARS-CoV-2" AND "T cell, variant"	14/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine	Research paper	EClinicalMedicine	PubMed	EClinicalMedicine	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	15/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients	Observational prospective multicenter cohort study	American Journal of Kidney Diseases	PubMed	American Journal of Kidney Diseases	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	15/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel	a test-negative case-control study	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	16/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial	Preprint - muestreo de casos y cohortes	National Institutes of Health	PubMed	National Institutes of Health	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	17/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Side Effects of mRNA-Based COVID-19 Vaccine: Nationwide Phase IV Study among Healthcare Workers in Slovakia	Estudio prospectivo	MDPI	PubMed	MDPI	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	18/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Robust immune responses after one dose of BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2 experienced individuals	Preprint - Estudio prospectivo	National Institutes of Health	PubMed	National Institutes of Health	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	18/10/2021

Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Nombre de la revista	Base de datos	Sitio de publicación	Palabras clave	Fecha de búsqueda
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	15/9/2021
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "BNT162b2" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Caso-Control	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"Safety" AND "mRNA-1273" AND "SARS-CoV-2"	20/9/2021
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Estudio de Cohorte prospectivo	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	20/9/2021
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	The new England journal of medicine	PubMed	The new England journal of medicine	"mRNA vaccine" AND "COVID-19"	25/9/2021
2021	Weak humoral immune reactivity among residents of long-term care facilities following one dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine	Preprint - Estudio prospectivo	National Institutes of Health	PubMed	National Institutes of Health	("Effectiveness") AND ("BNT162b2" OR "mRNA-1273") AND ("Risk Factor") AND ("Immunizations" OR "Immunological sensitization")	19/10/2021

7.4. Matriz de información de artículos excluidos

Anexo 4

Criterios de elegibilidad

Año de publicación	Título	País	Idioma	Tipo de artículo	Tipo de vacuna	Revista	Base de datos	Tamaño de muestra
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Reino Unido	Inglés	Caso-Control	BNT162b2 & mRNA-1273	The new England journal of medicine	PubMed	38,592 >16años
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	EEUU	Inglés	Caso-Control	BNT162b2	The new England journal of medicine	PubMed	44,820 >16años
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	EEUU	Inglés	Caso-Control	mRNA-1273	The new England journal of medicine	PubMed	30,420 voluntarios
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	EEUU	Inglés	Estudio de Cohorte prospectivo	BNT162b2 & mRNA-1273	The new England journal of medicine	PubMed	3975 voluntarios personal medico
2021	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	EEUU	Inglés	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado	ChAdOx1 nCoV-19	The new England journal of medicine	PubMed	2026 adultos sin VIH

Año de publicación	Título	País	Idioma	Tipo de artículo	Tipo de vacuna	Revista	Base de datos	Tamaño de muestra
2021	Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant	Sudáfrica	Inglés	Ensayo de fase 2a-b	NVX-CoV2373	The new England journal of medicine	PubMed	6324 participantes
2021	SARS-CoV-2 delta variant neutralization after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination	Alemania	Inglés	Estudio prospectivo	ChAdOx1-S/BNT162b2	ELSEVIER	PubMed	(grupo 1; n = 12, siete mujeres) o BNT162b2 heterólogo (grupo 2; n = 11, ocho mujeres)
2021	Vaccine breakthrough infection and onward transmission of SARS-CoV-2 Beta (B.1.351) variant, Bavaria, Germany, February to March 2021	Alemania	Inglés	Reporte de caso	BNT162b2 & mRNA-1273	Eurosurveillance	PubMed	Hombre de 60 años
2021	Cross-neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 and P.1 variants in vaccinated, convalescent and P.1 infected	Italia	Inglés	Estudio prospectivo	BNT162b2 & mRNA-1273	ELSEVIER	PubMed	103 trabajadores de la salud vacunados con la vacuna de mRNA BNT162b2 COVID-19
2021	Neutralizing capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel	Israel	Inglés	Estudio prospectivo	BNT162b2	Eurosurveillance	PubMed	31 de 36 participantes

Año de publicación	Título	País	Idioma	Tipo de artículo	Tipo de vacuna	Revista	Base de datos	Tamaño de muestra
2021	SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern	EEUU	Inglés	Estudio prospectivo	BNT162b2 & mRNA-1273	Science	PubMed	30 personas
2021	COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants	Finlandia	Inglés	Estudio prospectivo	BNT162b2 & mRNA-1273	Nature Communications	PubMed	180 voluntarios
2021	Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 among healthcare workers	Italia	Inglés	Estudio observacional prospectivo	BNT162b2	La Medicina del Lavoro	PubMed	La incidencia acumulada de infecciones en el período se normalizó a 100.000 personas.
2021	Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals	Israel	Inglés	Estudio de Cohorte	BNT162b2	Nature Medicine	PubMed	149 pares de controles de dosis2, 247 pares de controles de dosis1
2021	BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants	EEUU		Estudio experimental prospectivo		Nature	PubMed	
2021	Neutralizing antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by	Reino Unido		Estudio experimental prospectivo		ELSEVIER	PubMed	

Año de publicación	Título	País	Idioma	Tipo de artículo	Tipo de vacuna	Revista	Base de datos	Tamaño de muestra
	BNT162b2 vaccination							
2021	BNT162b2-Elicited Neutralization against New SARS-CoV-2 Spike Variants	EEUU		Estudio experimental prospectivo		The new England journal of medicine	PubMed	
2021	Effectiveness of BNT162b2 vaccine against the B.1.1.7 variant of SARS-CoV-2 among healthcare workers in Brescia, Italy	Italia	Inglés	Estudio Observacional prospectivo	BNT162b2	ELSEVIER	PubMed	92 personas de personal sanitario
2021	Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data	Israel	Inglés	Estudio Observacional prospectivo	BNT162b2	ELSEVIER	PubMed	6 538 911 población censada en Israel de los cuales 4 714 932 vacunados >16 años

Año de publicación	Título	País	Idioma	Tipo de artículo	Tipo de vacuna	Revista	Base de datos	Tamaño de muestra
2021	Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	Qatar	Inglés	Casos y controles	BNT162b2	The new England journal of medicine	PubMed	385,853 personas habían recibido al menos una dosis de vacuna y 265,410 habían completado las dos dosis
2021	mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants	EEUU	Inglés	Estudio de cohortes	BNT162b2 & mRNA-1273	Nature	PubMed	20 voluntarios
2021	The mRNA-1273 Vaccine Induces Cross-Variant Antibody Responses to SARS-CoV-2 With Distinct Profiles in Individuals With or Without Pre-Existing Immunity	España	Español	Estudio de cohortes	mRNA-1273	Frontiers in immunology	PubMed	46 personas sanas
2021	mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar	Qatar	Inglés	Caso-Control	mRNA-1273	Nature medicine	PubMed	256,037 personas en Qatar recibieron al menos una dosis de la vacuna mRNA-1273 y 181,304 completaron el régimen de dos dosis
2021	Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants	EEUU		Estudio experimental prospectivo		Science	PubMed	

Año de publicación	Título	País	Idioma	Tipo de artículo	Tipo de vacuna	Revista	Base de datos	Tamaño de muestra
2021	Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants	EEUU		Estudio experimental prospectivo		The new England journal of medicine	PubMed	
2021	Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine	EEUU		Estudio experimental prospectivo		The new England journal of medicine	Scopus	
2021	Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase	EEUU	Inglés	Ensayo Clínico de fase 3	mRNA-1273	The new England journal of medicine	PubMed	30.415 participantes; Se asignaron 15.209 para recibir la vacuna mRNA-1273 y 15.206 para recibir placebo.
2021	Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel	Israel	Inglés	Ensayo Clínico de fase 4	BNT162b2	The new England journal of medicine	PubMed	1.137.804 personas que tenían 60 años de edad o más
2021	Neutralizing antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination	Reino Unido		Estudio experimental prospectivo		ELSEVIER	PubMed	
2021	Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	Qatar	Inglés	Casos y controles	BNT162b2	The new England journal of medicine	PubMed	385,853 personas habían recibido al menos una dosis de vacuna y 265,410 habían

Año de publicación	Título	País	Idioma	Tipo de artículo	Tipo de vacuna	Revista	Base de datos	Tamaño de muestra
								completado las dos dosis.
2021	The mRNA-1273 Vaccine Induces Cross-Variant Antibody Responses to SARS-CoV-2 With Distinct Profiles in Individuals With or Without Pre-Existing Immunity	España	Español	Estudio de cohortes	mRNA-1273	Frontiers in immunology	PubMed	46 individuos sanos
2021	Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine	EEUU		Estudio experimental prospectivo		The new England journal of medicine	PubMed	
2021	Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients	Reino Unido	Inglés	Observational prospective multicenter cohort study	BNT162b2 & mRNA-1273	American Journal of Kidney Diseases	PubMed	205 pacientes
2021	Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel	EEUU	Inglés	a test-negative case-control study	mRNA-1273	The new England journal of medicine	PubMed	109,865 personal de atención médica

Año de publicación	Título	País	Idioma	Tipo de artículo	Tipo de vacuna	Revista	Base de datos	Tamaño de muestra
2021	Side Effects of mRNA-Based COVID-19 Vaccine: Nationwide Phase IV Study among Healthcare Workers in Slovakia	Suiza	Inglés	Estudio prospectivo	BNT162b2 & mRNA-1273	MDPI	PubMed	536 trabajadores de la salud

7.5. Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados

Anexo 5

Artículos almacenados

Título	Base de datos	Nombre de la revista	País	Tipo de vacuna	Tipo de estudio	Año de publicación	Idioma
Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	PubMed	The new England journal of medicine	Reino Unido	BNT162b2 & mRNA-1273	Caso-Control	2021	Inglés
Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	PubMed	The new England journal of medicine	EEUU	BNT162b2	Caso-Control	2021	Inglés
Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	PubMed	The new England journal of medicine	EEUU	mRNA-1273	Caso-Control	2021	Inglés
Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	PubMed	The new England journal of medicine	EEUU	BNT162b2 & mRNA-1273	Estudio de Cohorte prospectivo	2021	Inglés
Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data	PubMed	ELSEVIER	Israel	BNT16b2	Estudio Observacional prospectivo	2021	Inglés

Título	Base de datos	Nombre de la revista	País	Tipo de vacuna	Tipo de estudio	Año de publicación	Idioma
Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	PubMed	The new England journal of medicine	Qatar	BNT162b2	Caso-Control	2021	Inglés
mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar	PubMed	Nature medicine	Qatar	mRNA-1273	Caso-Control	2021	Inglés
Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase	PubMed	The new England journal of medicine	EEUU	mRNA-1273	Ensayo Clínico de fase 3	2021	Inglés
Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel	PubMed	The new England journal of medicine	Israel	BNT162b2	Ensayo Clínico de fase 4	2021	Inglés
Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	PubMed	The new England journal of medicine	Qatar	BNT162b2	Casos y controles	2021	Inglés
Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel	PubMed	The new England journal of medicine	EEUU	mRNA-1273	a test-negative case-control study	2021	Inglés

7.6. Lista de verificación de la información

Anexo 6

Lista de verificación STROBE

Sección	Resumen	Puntos esenciales
Título y resumen		<ul style="list-style-type: none"> • Que se indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. • Proporcione en el resumen una sinopsis informativa de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
Introducción	Contexto	<ul style="list-style-type: none"> • Explique razones y fundamentos científicos de la investigación.
	Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> • Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre especificada.
Métodos	Diseño del estudio	<ul style="list-style-type: none"> • Presente al inicio del documento aquellos elementos clave del diseño del estudio.
	Contexto	<ul style="list-style-type: none"> • Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes en el estudio, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y la recogida de datos. • Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento. En los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. • Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles. En los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso. • Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes.
	Participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictores, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.
	Variables	
	Fuentes de datos	<ul style="list-style-type: none"> • Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.
Sesgos	<ul style="list-style-type: none"> • Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo. 	

Sección	Resumen	Puntos esenciales
Métodos	Tamaño de muestra Variables cuantitativas	<ul style="list-style-type: none"> • Explique cómo se determinó el tamaño muestra. • Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué. • Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión. • Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones.
	Métodos estadísticos	<ul style="list-style-type: none"> • Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data). • Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. • Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles. • Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo. • Describa los análisis de sensibilidad. • Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados.
Resultados	Participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase. • Considere el uso de un diagrama de flujo.
	Datos descriptivos	<ul style="list-style-type: none"> • Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. • Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés. • Estudios de cohortes: resume el período de seguimiento (p. ej., promedio y total).
Resultados	Datos de las variables de resultado	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo. • Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición. • Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen

Resultados	Resultados principales	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos. • Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos. • Si fuese pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante.
	Otros análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).
Discusión	Resultados clave	<ul style="list-style-type: none"> • Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio.
	Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.
	Interpretación	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.
	Generalidad	<ul style="list-style-type: none"> • Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).
Información adicional	Financiación	<ul style="list-style-type: none"> • Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.

Nota: Lista de verificación STROBE. Tomado de “Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales” (p. 147), por E. Von Elm, et al., 2008, *Gac Sanit.*, 22(2).

7.7. Matriz de recolección de información final

Anexo 7

Recolección de información

Año de publicación	Título	Idioma	Tipo de artículo	Base de datos
2021	Efectividad de las vacunas Covid-19 contra la variante B.1.617.2 (Delta)	Inglés	Caso-Control	PubMed
2021	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine	Inglés	Caso-Control	PubMed
2021	Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine	Inglés	Caso-Control	PubMed
2021	Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines	Inglés	Estudio de Cohorte prospectivo	PubMed
2021	Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data	Inglés	Estudio Observacional prospectivo	PubMed
2021	Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	Inglés	Caso-Control	PubMed
2021	mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar	Inglés	Caso-Control	PubMed
2021	Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase	Inglés	Ensayo Clínico de fase 3	PubMed
2021	Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel	Inglés	Ensayo Clínico de fase 4	PubMed
2021	Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants	Inglés	Casos y controles	PubMed
2021	Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among the U.S. Health Care Personnel	Inglés	Case-control	PubMed

Año de publicación	Título	Idioma	Tipo de artículo	Base de datos
2021	Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial	Inglés	Preprint - muestreo de casos y cohortes	PubMed