



TRABAJO FIN DE GRADO

Universidad Jaume I

Facultad de Ciencias de la Salud

Grado en Medicina

**Comparación de la eficacia y los efectos  
adversos de las vacunas de ARNm con la de  
vectores adenovirales contra el SARS-CoV-2  
en la población general: una revisión  
sistemática.**

*Autora: Arantxa Ruiz Bachero*

*Tutora: Ana María Sánchez Pérez*

*Departamento: Unidad Predepartamental de Medicina*

# ÍNDICE

1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE LA TUTORA
2. ABREVIATURAS
3. RESUMEN
4. ABSTRACT
5. EXTENDED SUMMARY
6. INTRODUCCION
  - 6.1. Antecedentes
    - 6.1.1. SARS-CoV-2
    - 6.1.2. Vacunas tradicionales
    - 6.1.3. Vacunas biotecnológicas
      - 6.1.3.1. Vacunas contra la COVID-19
  - 6.2. Justificación del estudio
  - 6.3. Objetivos del estudio
7. METODOS
  - 7.1. Criterios de selección de estudios
  - 7.2. Fuentes de información
  - 7.3. Estrategia de búsqueda
  - 7.4. Selección de estudios
  - 7.5. Proceso de extracción de datos
  - 7.6. Evaluación del riesgo de sesgo
  - 7.7. Evaluación de la calidad metodológica/ Análisis y síntesis
8. RESULTADOS
  - 8.1. Resumen del proceso de selección de los estudios
  - 8.2. Tabla de extracción de datos
  - 8.3. Síntesis de los estudios
9. DISCUSION
10. CONCLUSIONES
11. REFERENCIAS
12. ANEXOS

## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, me gustaría agradecer a Ana María Sánchez Pérez todo el apoyo continuo que me ha dado para realizar este trabajo. Sin su ayuda no habría sido posible llevarlo a cabo, muchas gracias.

En segundo lugar, agradecer a mi familia, que lleva apoyándome toda la vida en cada paso que voy dando, mis logros son todos gracias a ellos. Gracias por animarme en cada cosa que hago y por hacer de mí, la persona que soy hoy en día.

Finalmente, a mis amigos y amigas y a mi compañero de vida, que han pasado a formar parte de mi vida y que, sin ellos, este camino habría sido más difícil. Muchas gracias por hacerme parte de esta familia tan especial.

## 1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE LA TUTORA

---

### TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas).

**TÍTULO del TFG:** Comparación de la eficacia y los efectos adversos de las vacunas de ARNm con la de vectores adenovirales contra el SARS-CoV-2 en la población general: una revisión sistemática.

**ALUMNO/A:** Arantxa Ruiz Bachero

**DNI:** 53729967-N

**PROFESOR/A TUTOR/A:** Ana María Sánchez Pérez



Fdo (Tutor/a): .....

## 2. ABREVIATURAS

---

- **Ad5** y **Ad26**: adenovirus humano tipo 5 o 26.
- **Ad26.COV2.S**: vacuna Janssen.
- **ADN**: ácido desoxirribonucleico.
- **ARN**: ácido ribonucleico.
- **BNT162b2**: vacuna de Pfizer.
- **ChAdOx1**: adenovirus del chimpancé.
- **ChAdOx1 nCoV-19**: vacuna AstraZeneca.
- **CoV**: coronavirus.
- **COVID-19**: enfermedad por coronavirus 2019.
- **DAMPS**: patrones moleculares asociados a daño.
- **ECA2**: enzima convertidora de angiotensina 2.
- **INF-I**: interferón tipo I.
- **LNP**: nanopartícula lipídica.
- **MERS-CoV**: coronavirus del síndrome respiratorio en Oriente Medio en el 2012.
- **MHC**: complejo mayor de histocompatibilidad.
- **mRNA-1273**: vacuna Moderna.
- **OMS**: Organización Mundial de la Salud.
- **ORF**: marco de lectura abierto.
- **PAMPS**: patrones moleculares asociados a patógenos.
- **RBD**: dominio de unión al receptor.
- **RTC**: complejo replicasa transcriptasa.
- **SARS-CoV**: coronavirus del síndrome respiratorio agudo en el 2003.
- **SARS-CoV-2**: coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave.
- **TLR**: toll-like receptor.
- **TMPRSS2**: serina proteasa transmembrana 2.
- **UCI**: unidad de cuidados intensivos.
- **Vacuna MenACWY**: vacuna antimeningocócica conjugada.

### 3. RESUMEN

---

**INTRODUCCIÓN:** La pandemia por SARS-CoV-2 ha afectado a millones de personas en todo el mundo. Se han elaborado dos tipos de vacunas, las basadas en ARNm (BNT162b2/Pfizer y mRNA-1273/Moderna) y las de vectores adenovirales (ChAdOx1 nCoV-19/AstraZeneca y Ad26.COV2.S/Janssen).

**OBJETIVOS:** Evaluar la eficacia y los efectos adversos de ambos tipos de vacuna valorando su relación riesgo-beneficio.

**MÉTODOS:** Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y Scopus mediante la introducción de palabras clave y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. Se elaboró una tabla de extracción de datos y se realizó un análisis del riesgo de sesgos mediante el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones 5.1.0.

**RESULTADOS:** La eficacia de las vacunas de ARNm es superior que las de vectores adenovirales. Entre las vacunas de ARNm, la más eficaz tras la primera dosis es mRNA-1273. Ambos tipos de vacunas tienen casi un 100% de eficacia frente a la COVID-19 grave.

Los efectos adversos locales y sistémicos fueron más frecuentes con la vacuna que con el placebo en todos los casos. El evento adverso local más frecuente fue el dolor en el lugar de la inyección y el sistémico más frecuente fue la fatiga. Otros eventos fueron cefalea, mialgia y fiebre. Los tromboembolismos surgen con las vacunas de vectores adenovirales. No hay muertes relacionadas con las vacunas.

**CONCLUSIONES:** Tras la revisión podemos afirmar que las vacunas son seguras (sobre todo las de ARNm) y necesarias, sin embargo, es necesario realizar un seguimiento a largo plazo para evaluar los efectos adversos y la durabilidad de la eficacia.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-CoV-2, COVID-19, eficacia, efectos adversos, ARNm, vector adenoviral.

#### 4. ABSTRACT

---

**INTRODUCTION:** The SARS-CoV-2 pandemic has affected millions of people around the world. Two types of vaccines have been developed, those based on mRNA (BNT162b2/Pfizer and mRNA-1273/Moderna) and those based on adenoviral vectors (ChAdOx1 nCoV-19/AstraZeneca and Ad26.COV2.S/Janssen).

**OBJECTIVES:** To evaluate the efficacy and adverse effects of both types of vaccine, assessing their risk-benefit ratio.

**METHODS:** A systematic search was performed in PubMed and Scopus by entering keywords and applying the inclusion and exclusion criteria. A data extraction table was developed and a risk of bias analysis was performed using The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.

**RESULTS:** The efficacy of mRNA vaccines is higher than those of adenoviral vectors. Among the mRNA vaccines, the most effective after the first dose is mRNA-1273. Both types of vaccines are nearly 100% effective against severe COVID-19.

Local and systemic adverse effects were more frequent with the vaccine than in placebo groups. The most frequent local adverse event was pain at the injection site and the most frequent systemic consequence was fatigue. Other adverse events were headache, myalgia, and fever. Thrombotic events were observed with adenoviral vector vaccines. There are no vaccine-related deaths.

**CONCLUSIONS:** After the review we conclude that the vaccines are safe (especially RNAm) and their risk/Benefit ratio low, however, further studies must be carry out to elucidate long-term adverse effects and the duration of protection from disease.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2, COVID-19, efficacy, adverse effects, mRNA, adenoviral vector.

## **5. EXTENDED SUMMARY**

---

### **INTRODUCTION**

The SARS-CoV-2 (acute respiratory syndrome coronavirus type 2) pandemic has affected millions of people worldwide since March 11, 2020 when it was declared pandemic by the World Health Organization (WHO). As a result, there was an urgent need to stop the spread of the virus and prevent viral-related deaths. To that end, a huge vaccination campaign was designed with millions of vaccines doses.

To obtain vaccines against COVID-19 (coronavirus induced disease 2019), new biotechnological technologies have been used, which has made it possible to massively obtain the necessary supply of vaccines. Two types of vaccines have been developed, those based on mRNA (i.e. BNT162b2/Pfizer and mRNA-1273/Moderna) and those based on adenoviral vectors (i.e. ChAdOx1 nCoV-19/AstraZeneca and Ad26.COV2.S/Janssen). This review evaluates the efficacy and adverse effects of both types of vaccines, assessing their risk-benefit ratio.

### **OBJECTIVES**

To compare the efficacy and adverse effects of both types of vaccines (mRNA and adenoviral vectors), search evidence to propose biotechnological vaccines as the future of vaccinology.

### **METHODS**

From November 2021 to February 2022 a systematic literature search of Scopus and PubMed was carried out. We included studies that met our inclusion criteria: clinical assays, patients who were injected with the vaccine of Pfizer/BioNTech, Moderna, Janssen or AstraZeneca, general population, studies realized in humans and number of patients major than 200. Studies on other vaccines; patients with underlying diseases or treatments; that are directed against a specific variant; that evaluate different combination of vaccine; that are carried out in animals; or that were opinion articles, were excluded. Subsequently, a data extraction table was made with the following items: study design and sample size, population characteristics, follow-up, exposure/intervention, results, adjustment variables and risk of bias. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 was used as a risk of bias analysis method.



## RESULTS

Eight clinical assays conducted between 2020 and 2021 were assessed, with a total of 80.572 patients, evaluating RNAm vaccines and 73.146 evaluating adenoviral vector vaccines.

The efficacy of mRNA vaccines was found between 90 and 100% after the second dose for both BNT162b2 and mRNA-1273. However, the efficacy after the first dose is higher with mRNA-1273 (92.7-93.1%) than with BNT162b2 (58.4-75%). On the other hand, the efficacy of adenoviral vector vaccines was lower, between 66.9% and 74% after the full regimen. However, like those for mRNA, it was close to 100% for severe COVID-19 with ChAdOx1 nCoV-19.

Local and systemic adverse effects were more frequent in the vaccine than in placebo group. The most frequent local adverse event was pain at the injection site, especially with mRNA-1273; and the most frequent systemic was fatigue. Other adverse events were headache, myalgia, and fever. Hypersensitivity and anaphylaxis reactions were reported with all vaccines except BNT162b2. Furthermore, thrombotic events were reported only with the adenoviral vector vaccines. No study has reported deaths related to the administration of the vaccine.

## DISCUSSION

In general, the efficacy of mRNA vaccines is superior to that of adenoviral vectors; and within these, the efficacy after the first dose of mRNA-1273 is higher than that of BNT162b2. This could explain why the booster dose is currently performed with mRNA-1273. Against severe COVID-19, all types of vaccine have similar efficacy. It should be noted that a previous positive serological status of SARS-CoV-2 seems to increase the efficacy of the vaccines. Most trials conclude that, with age the effectiveness of vaccine increases. In addition, the efficacy in people older than 12 years was evidenced, which encouraged the marketing of the vaccine for this age group. For all these reasons, we can affirm that the mRNA vaccines are the safest due to their efficacy and lower incidence of adverse effects.

After this pandemic, we believe that biotechnological vaccines will open a path in the future since the technology affords a very quick design of the vaccine and quickly to large scale.

The limitations of the studies are: some patients had to drop out of the blinded phase of the trial, there were few variants of SARS-CoV-2 circulating at the time, and a short follow-up. Regarding the limitations of the review, we highlight: most of the trials are phase II-III, no trial has completed phase IV (follow up).

The great implication of the vaccines, and beyond this study is the reduced hospital saturation due to COVID-19, reestablishing normality.

## **CONCLUSION**

Vaccines based on mRNA are more effective than those of adenoviral vectors. After the systematic review we can affirm that the vaccines are safe and necessary. However, in the cases of new technologies applied to large population a serious, independent and unbiased studies are mandatory to assess the long term effect, the need of new doses, and whether it is safe to develop a new biotech vaccine to any new variant of viral threat. The consideration of preventing disease by promoting health in the general population should be encouraged.

## 6. INTRODUCCION

---

### 6.1. Antecedentes

#### 6.1.1. SARS-CoV-2

En las últimas semanas de diciembre de 2019, se informó en Wuhan (China) de varios pacientes que manifestaban una neumonía de etiología desconocida. Días después, se identificó el virus que la causaba, un virus perteneciente a la familia de los coronavirus (CoV). Al conocerse la secuencia genómica de este nuevo virus, se identificaron similitudes con el virus que causó el síndrome respiratorio agudo en el 2003 (SARS-CoV) y el causante del síndrome respiratorio en Oriente Medio en el 2012 (MERS-CoV). Así, a esta neumonía se la denominó la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y nombraron al nuevo virus como el segundo coronavirus, causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Posteriormente el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia. (1)

Los **CoV** son un gran grupo de **virus ARN** de la subfamilia Orthocoronavirinae, familia Coronaviridae (orden de los Nidovirales). Estos CoV pueden dividirse genotípica y serológicamente en cuatro géneros: alfa-, beta-, gamma- y delta-coronavirus, los dos primeros infectan mamíferos y los dos últimos a las aves (aunque algunos también pueden infectar a los mamíferos) (2). En concreto, el SARS-CoV-2 pertenece al género de los beta-coronavirus y corresponde al séptimo coronavirus aislado que puede producir infecciones en humanos.

El SARS-CoV-2 tiene una morfología de corona solar (de ahí su nombre) que consta de una nucleocápside y una envoltura. La envoltura está formada por varias proteínas estructurales entre las que se encuentran la proteína S (pico, del inglés *spike*), la proteína M (membrana), la proteína E (envoltura) y la proteína N (nucleocápside), así como otras proteínas accesorias como la proteína HE (hemaglutinina esterasa).

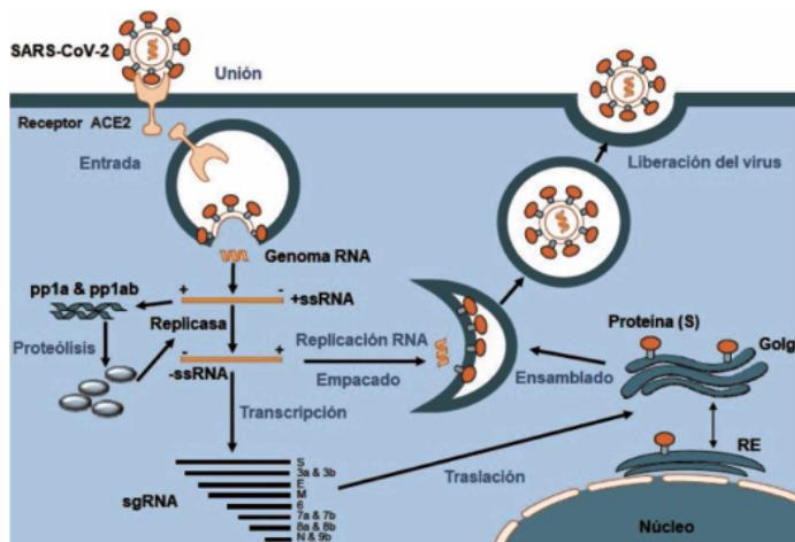
La glicoproteína S inicia la infección al unir al virus a la célula huésped y contiene dos subunidades (S1 y S2) cada una con una acción diferente. La S1 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) humano mediante el dominio de unión al receptor (RBD) y la S2 ayuda a fusionar las membranas celulares. El RBD de la proteína S es la parte más variable del SARS-CoV-2. La proteína E, por su parte, ayuda al ensamblaje y liberación de los viriones, y a diferencia del RBD de la proteína S, es

una región altamente conservada entre los CoV. Por otro lado, la proteína M desempeña un papel importante en el empaquetamiento del ARN, y, finalmente, la proteína N interactúa en el empaquetamiento del ARN viral en la nucleocápside, al igual que la proteína E, está altamente conservada en todos los CoV. (3)

El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la “llave” de entrada del SARS-CoV-2, se encuentra en el tracto respiratorio inferior, corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino delgado. Para completar la entrada del virus es necesario que la proteína S sea procesada por una proteasa celular (TMPRSS2) para posteriormente entrar mediante endocitosis.

Una vez dentro del citoplasma de la célula huésped se libera el RNA del virus y se transcribe el gen de la replicasa viral mediante ORF1a y ORF1b traducándose en las poliproteínas pp1a y pp1b que serán procesadas por unas proteasas dando lugar a 16 proteínas no estructurales (nsp1-16) necesarias para sintetizar el complejo replicasa transcriptasa (RTC) que replicará y fabricará ARNm subgenómico (sgARNm) que codificará las proteínas estructurales (S, M, E y N) y proteínas accesorias (4,5).

La replicación del SARS-CoV-2 comienza formando una copia del RNA monocatenario negativo (-ssRNA) a partir del molde del RNA monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) (6). Una vez obtenida la copia se generarán las pp1a y pp1b que se procesarán y formarán el complejo RTC. Este complejo con su actividad replicativa sintetizará de nuevo un +ssRNA que se asociará a las proteínas estructurales y accesorias (elaboradas a partir de los sgRNA) y gracias al aparato de Golgi serán ensambladas en nuevos viriones que se liberarán hacia la membrana plasmática en forma de vesículas.



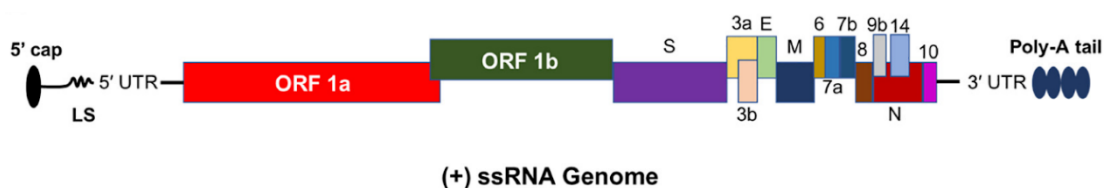
*Figura 1. Entrada y ciclo replicativo del SARS-CoV-2. (7)*

Tras la infección por el SARS-CoV-2 se activa el sistema inmune innato. En este proceso participan ciertas moléculas como los patrones moleculares asociados al virus (PAMPS) y los asociados al daño tisular (DAMPS) que son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (como los toll-like receptors, TLR) del huésped. La activación del sistema innato se asocia también a la activación del sistema del complemento y de algunas células inmunes como los monocitos, macrófagos y neutrófilos, así como citocinas y quimiocinas que controlan la replicación viral y generan una respuesta adaptativa para contener la infección.

Posteriormente, la respuesta inmune humoral participa produciendo anticuerpos para evitar reinfecciones futuras. En varios estudios se ha visto que se produce el pico de IgM al noveno día de la infección y el pico de IgG en la segunda semana de esta. Además, también participan los linfocitos TCD4+ que orquestan la respuesta de los linfocitos B, así como los linfocitos TCD8+ que matan a las células infectadas con el virus.

A pesar de que este proceso sería el idóneo para controlar la infección, hay algunos casos en los que esta activación del sistema inmune es aberrante y se caracteriza por una activación del inflamoma y de la piroptosis, con una sobreactivación del complemento con acumulación de células natural killer, macrófagos, monocitos y neutrófilos que genera una tormenta de citocinas que caracterizan a los casos más graves de la COVID-19.

Finalmente, el **genoma** del SARS-CoV-2 (*ver figura 2*) se basa en una cadena de ARN de polaridad positiva que contiene aproximadamente 30.000 pares de base. Desde el 5', los dos primeros tercios del genoma corresponden a los marcos abiertos de lectura ORF1a y ORF1b que codifican para el gen de la replicasa viral (ambos serán traducidos en dos poliproteínas, ppla y pplab, que luego se procesarán a 16 proteínas no estructurales, nsp1 a nsp16), y el último tercio (cercano al extremo 3') codifica las cuatro proteínas estructurales, así como algunas proteínas accesorias. (7)



**Figura 2.** Genoma del SARS-CoV-2. (7)

### 6.1.2. Vacunas tradicionales

Los primeros intentos de obtener inmunidad datan probablemente del siglo VII cuando los budistas indios bebían veneno de serpiente para volverse inmunes contra esa toxina. Así mismo, los informes escritos dan testimonio de la práctica de la variolación, es decir, la administración de costras de pacientes recuperados de viruela, desde el año 1000 dC en varias partes del mundo. La variolación se aplicó hasta que Edward Jenner descubrió casualmente la vacuna de la viruela en 1796. La práctica de la inoculación ya llevaba años en vigor y Jenner se dio cuenta de que las lecheras eran inmunes a la viruela por lo que pensó que el contacto de las lecheras con el pus de las ampollas de las vacas (que contenían el virus de la viruela bovina) les otorgaba una protección frente a la misma. Así pues, el 14 de mayo de 1796 inoculó pus de las ampollas de una lechera a un niño de 8 años y posteriormente le practicó la variolación con el fantástico resultado de que no mostró ningún signo de infección (8). A pesar de que inocular a un niño con un virus puede considerarse hoy día como una atrocidad, aquel experimento condujo a una disminución de las infecciones por viruela. Gracias a su trabajo hoy en día se ha conseguido erradicar enfermedades que antiguamente era impensable, como la viruela.

Clásicamente se ha trabajado con cuatro tipos de vacunas (9):

- Las **vacunas vivas atenuadas** constan de un microorganismo que ha sido debilitado en laboratorio para que no pueda causar enfermedad. Este tipo de vacunas son lo más parecido a una infección natural por lo que generan una buena respuesta inmune. Sin embargo, existe la posibilidad de que este microorganismo atenuado se vuelva virulento y pueda causar enfermedad.
- Las **vacunas inactivadas** se producen matando al microorganismo con productos químicos, calor o irradiación. Este tipo de vacunas son más estables y seguras que las vacunas vivas ya que no pueden mutar y causar enfermedad como las anteriores.
- Las **vacunas de subunidades** están formadas por algunos antígenos del microorganismo capaces de estimular al sistema inmunológico. Gracias a esto, las posibilidades de una reacción adversa frente a la vacuna son mínimas.
- Las **vacunas de toxoides** se utilizan cuando la causa de la enfermedad es una toxina bacteriana. Se utiliza esa toxina y se transforma en un toxoide

inactivándolas y de este modo el sistema inmune lo reconoce y genera inmunidad frente a la toxina.

### 6.1.3. Vacunas biotecnológicas

En el caso de infecciones de rápida propagación como es el caso de la COVID-19, si se hicieran vacunas vivas atenuadas o inactivadas, estas requerirían del crecimiento del patógeno en cultivo y su posterior propagación lo que podría ralentizar el proceso y ser un problema de bioseguridad, por ello surgen las nuevas tecnologías de las vacunas.

En 1970 con la tecnología del ADN recombinante se abrió una nueva era para la terapia génica, incluyendo las vacunas biotecnológicas. A diferencia de las generaciones anteriores de vacunas que estaban formadas por un microorganismo completo (vivo o inactivado) o toxoide, las nuevas vacunas quieren ofrecer unos enfoques que tengan menos efectos secundarios, pero esto supone una falta de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) en la formulación, por lo que los adyuvantes juegan un papel importante en la generación de inmunidad.

Los primeros ensayos de las nuevas vacunas se iniciaron en 1980 con las proteínas estructurales recombinantes de patógenos específicos. Las **vacunas de proteínas recombinantes** son vacunas de subunidades que cogen una parte del patógeno y obtienen una respuesta inmune dirigida a unos pocos antígenos. Como una proteína no se puede replicar, el riesgo de efectos secundarios es muy bajo. Sin embargo, para proporcionar una respuesta inmune a largo plazo necesita de adyuvantes y varias dosis, por lo que puede suponer un desafío.

La **vacuna basada en péptidos sintéticos** utiliza fragmentos de antígenos proteicos sintéticos que se ensamblan en una molécula e inducen respuesta inmune. Sin embargo, este tipo de vacuna tiene un alto coste económico, así como la posibilidad de inducir respuestas alérgicas e incluso posibles contaminantes biológicos.

Las **vacunas de ADN** están formadas por ADN plasmídico que contiene un transgén que codifica para el antígeno de interés. Existen algunas limitaciones y es que tiene bajo nivel de transporte intracelular, lo que otorga una baja inmunidad, además existe la posibilidad de integración en el genoma del huésped y producir mutaciones, así como la aparición de anticuerpos anti-ADN.

Las **vacunas de ARNm** tardaron más en aparecer debido a que se temía por su estabilidad, sin embargo, los avances tecnológicos han conseguido saber estabilizarla y producirla de forma económica.

El uso del ARNm como terapia farmacológica fue introducido hace varias décadas. En 1959 Severo Ochoa junto a Arthur Kornberg, recibieron el Premio Nobel por el descubrimiento del mecanismo de la síntesis biológica del ARN y ADN (10). Posteriormente, en 1965 se crearon los primeros **liposomas**, y en 1978 se utilizó por primera vez ARNm junto a liposomas para ser transportado a las células e inducir la expresión de proteínas (11). Sin embargo, por aquel entonces el principal inconveniente era que no había forma de sintetizar el ARNm en el laboratorio.

A pesar de ello, en 1984 Krieg, Douglas Melton y los biólogos moleculares Tom Maniatis y Michael Green de la Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts, pudieron fabricar ARNm en el laboratorio. Tras este descubrimiento, Robert Malone mezcló con éxito ARNm con gotas de grasa y se lo añadió a células humanas para producir proteínas a partir del material genético, con lo que se dio cuenta de que el ARNm podría utilizarse como un **fármaco**. Fue entonces cuando desde ese mismo laboratorio del Instituto Salk de Estudios Biológicos en Jolla (California) se dio el primer paso para una de las vacunas más importantes de la historia, la vacuna de la COVID-19. Pese a que los experimentos de Malone dieron buenos resultados, años después se dieron cuenta que el ARNm era muy inestable y caro (12).

En el 2000 una nueva empresa llamada RNARx hizo un hallazgo muy importante y es que alterar parte del código del ARNm puede ayudar al ARNm sintético a pasar por alto la inmunidad innata de la célula (los receptores toll-like). Con todo ello, en 2005 informaron que el reordenamiento de la uridina a un análogo llamado **pseudouridina**, impedía que las células identificaran el ARNm sintético como extraño (13). No tuvo mucho impacto hasta que en 2010 Derrick Rossi (cofundador de Moderna) describió que el ARNm modificado podía usarse para transformar células de la piel en células madre y luego en tejido muscular (14).

Otro avance fundamental fueron las **nanopartículas de lípidos** (LNP) que protegen al ARNm y lo transportan. Las LNP están formadas por una mezcla de cuatro moléculas de grasa, tres de ellas aportan la estructura y la estabilidad y la cuarta, llamada lípido ionizable es importantísima para el desarrollo de estas nanopartículas. El lípido



ionizable está cargado positivamente en condiciones de laboratorio, sin embargo, en condiciones fisiológicas se convierte en una carga neutra, lo que limita los efectos tóxicos en el cuerpo. (12)

El uso de ARNm tiene una serie de **ventajas** sobre las vacunas tradicionales y las de ADN, una de ellas es que tienen un mejor perfil de seguridad, no son infecciosas y, a diferencia de las de ADN, ejercen su función en el citoplasma de la célula sin necesidad de entrar en el núcleo, evitando así el riesgo de mutagénesis.

Por otro lado, la idea de generar **vectores virales** comenzó en 1972 cuando los genes del fago lambda y del operón galactosa del E.Coli fueron insertados en virus DNA de simios. Posteriormente, en 1982, se introdujo ADN extraño en el virus de la viruela mediante recombinación homóloga y en ese mismo año se sintetizó el vector del virus de la viruela añadiendo genes del herpes simple. A partir de entonces se comenzaron a desarrollar distintos vectores virales de vacunas experimentales. Estos vectores son altamente inmunogénicos gracias a los PAMP del propio virus lo cual hace innecesario el uso de adyuvantes.

Un ejemplo de estos vectores son los adenovirus, son virus sin envoltura con un genoma de ADN bicatenario. Los más comúnmente usados son el adenovirus humano tipo 5 (Ad5) o tipo 26 (Ad26) y el adenovirus de chimpancé (ChAdOX1).

Actualmente todavía hay un número limitado de vacunas biotecnológicas, tres contra el virus de la hepatitis B, tres contra el ébola, tres para el virus del papiloma humano, una para el virus de la varicela zoster, otra para la meningitis meningocócica B y otra para los virus de la influenza (9), más las nuevas aprobadas para la COVID-19 .

### 6.1.3.1. Vacunas contra la COVID-19

Table 4 (continued)

Vaccine name	Active substance	Vaccination schedule	Adjuvant	Manufacturer (marketing authorization holder)
Comirnaty	mRNA for SARS-CoV-2 Spike protein, nucleoside-modified	0–21 day	Embedded in lipid nanoparticles	BioNTech/Pfizer
COVID-19 Vaccine Janssen	adenoviral vector (Ad26) encoding SARS-CoV-2 Spike protein	Single dose	No adjuvant	Janssen Biologicals
Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna)	mRNA for SARS-CoV-2 Spike protein, nucleoside-unmodified	0–28 days	Embedded in SM-102 lipid nanoparticles	Rovi Pharma Industrial Services (Moderna Biotech Spain)
Vaxzevria <sup>3</sup> (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	Adenoviral vector (ChAdOX1) encoding SARS-CoV-2 Spike protein	0–4 to 12 weeks	No adjuvant	AstraZeneca

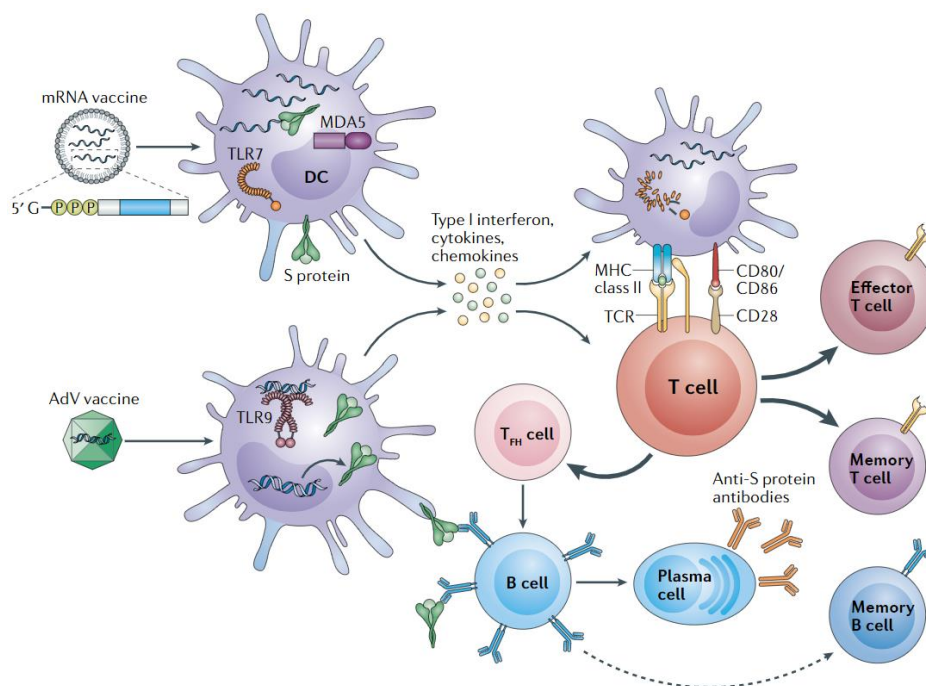
<sup>1</sup>Name of the anti-HBV vaccine in USA; <sup>2</sup>name of the anti-HBV vaccine in EU; <sup>3</sup>not approved by the FDA

**Tabla 1.** *Vacunas más usadas en España contra la COVID-19 (15).*

Las vacunas contra la COVID-19 se basan en tecnologías novedosas como el ARNm y los vectores de adenovirus. Tanto la de **BioNTech/Pfizer** (BNT162b2) como la de **Moderna** (mRNA-1273) se basan en ARNm con nucleótidos modificados que codifican la proteína S del SARS-CoV-2. El ARNm se embebe dentro de nanopartículas de lípidos lo que les aporta mayor estabilidad y evita que se degrade. Ambas difieren en la pauta posológica ya que la primera de ellas es a los 0 y 21 días y la segunda, a los 0 y 28 días. Los estudios clínicos revelan que la eficacia de la de BioNTech/Pfizer fue del 95% (IC del 95%) a los 7 días tras la segunda dosis y de 94,1% (IC del 95%) tras los 14 días de la segunda dosis de la de Moderna (15). Tras su administración se ha visto una relación causal con la aparición de miocarditis y pericarditis de 40,6 casos por millón de segundas dosis entre los hombres y de 4,2 casos por millón de segundas dosis entre las mujeres de 12 a 29 años, los cuales fueron generalmente leves y responden bien al tratamiento (16).

Por otro lado, tanto la vacuna de **AstraZeneca** (ChAdOx1 nCoV-19) como la de **Janssen** (Ad26.COV2.S) están basadas en vectores adenovirales, sin embargo, la principal diferencia radica en que AstraZeneca utiliza un vector derivado de un adenovirus que infecta sobre todo a chimpancés, el ChAdOX1, y la de Janssen, que usa un vector derivado de un adenovirus que infecta humanos (Ad26), ambos vectores portando la proteína S (17). En este caso también difieren en la posología ya que la de Janssen se compone únicamente de una dosis y la de AstraZeneca son dos dosis separadas mínimo por 1 mes. En cuanto a la eficacia de ambas, es de un 62,6% (IC del 95%) en el caso de AstraZeneca y un 66,1% (IC del 95%) para Janssen. Se ha observado un aumento de trombosis con síndrome de trombocitopenia e incluso sangrado en algunos casos. Los trombos se producían en sitios inusuales como los senos venosos cerebrales, las venas esplénicas, así como trombosis arteriales (18). La incidencia de estos efectos con AstraZeneca fue de 8 casos por millón de dosis y de menos de 0,5 casos por millón de dosis en el caso de Janssen, la mayoría de los cuales ocurrieron en las primeras 3 semanas de la vacunación y las mujeres menores de 55 años fueron las más afectadas.

Las tasas de mortalidad fueron del 40% por lo que constituye una complicación grave de las vacunas de la COVID-19 basadas en adenovirus. (15)



**Figura 3.** Mecanismo de acción de las vacunas de la COVID-19. (19)

En cuanto al **mecanismo de acción** de las vacunas contra la COVID-19 (ver figura 19), cabe destacar que una vacuna necesita un inmunógeno específico junto a un adyuvante para estimular la inmunidad adaptativa, el adyuvante estimula al sistema inmune innato y da una segunda señal para la estimulación de las células T (20). Para que sea un adyuvante óptimo es necesario que estimule la inmunidad innata sin desencadenar una inflamación sistémica que provocaría efectos secundarios graves.

Debido a las propiedades inmunoestimuladoras que posee el ARN de origen foráneo, en las vacunas de ARNm, éste sirve como inmunógeno y como adyuvante. Al entrar en las células dendríticas es reconocido por receptores toll-like (TLR) endosomales (p.ej TLR7), citosólicos (p.ej TLR9) y MDA5 del inflasoma, lo que da como resultado la producción de interferón I (IFN-I), otras citoquinas y mediadores inflamatorios (21). Las vacunas actuales son de ARNm monocatenario purificado, transcrito in vitro con nucleótidos modificados para reducir la unión/activación a los TLR, limitando así la producción excesiva de IFN-I y otras citoquinas. Las células dendríticas producirán y presentarán el antígeno a las células T para activar la respuesta inmune adaptativa.

Las vacunas adenovirales también contienen propiedades adyuvantes inherentes de la partícula viral. Tras la inyección, se dirigen a las células dendríticas y los macrófagos, estimulando como el ARN foráneo, la unión a receptores de reconocimiento de patrones

como los TLR9 para inducir la secreción de IFN-I y otras citoquinas. Al igual que con el ARNm, las células dendríticas infectadas por el adenovirus tendrán el gen de la proteína S, que pasará a ARNm y en el citosol se sintetizará la proteína S, que podrá ser presentada por los MHCI y II activando así la inmunidad mediada por las células T.

La producción de IFN-I impulsa a la diferenciación de células T CD4+ y CD8+ que producen mediadores inflamatorios y citotóxicos, así como la diferenciación de las células B para producir anticuerpos. (19)

## **6.2. Justificación del estudio**

La pandemia por SARS-CoV-2 que inició a finales de 2019 ha supuesto un cambio drástico en la vida de todas las personas que ha obligado a tomar medidas extraordinarias en todos los campos. En el momento de redactar este texto (27 de abril de 2022), en el mundo hay un total de 508.041.253 casos de infección por SARS-CoV-2 y 6.224.2200 muertes confirmadas en todas las edades con un total de 11.426.994.800 dosis de vacunas administradas (22).

Tras la declaración de pandemia mundial por la OMS el 11 de marzo de 2020 se hizo un enorme esfuerzo para obtener tratamientos y/o vacunas contra el SARS-CoV-2. Las plataformas tecnológicas desarrolladas en la última década han permitido no solo acelerar la obtención de la vacuna, sino el escalado de todo el proceso de fabricación de millones de dosis de vacuna a escala mundial. La urgencia de la situación también aceleró su rápida aprobación por las agencias reguladoras, que en otros casos puede retrasarse varios años. Así se aprobaron vacunas de ARNm y de vectores adenovirales. Como hemos descrito en la introducción, hay varios efectos secundarios inherentes de cada vacuna, siendo los de las vacunas de ARNm un poco más leves que los de vectores adenovirales.

Como en todo problema mundial, hay una división de opiniones al respecto, por un lado, los llamados “negacionistas”, en cuya definición entran aquellas personas que no creen que la vacuna sea necesaria, o temen sus efectos secundarios, incluso personas que creen en teorías conspiratorias y no aceptan el uso de las vacunas; y, por otro lado, los que ven la gravedad del problema, y saben que aunque el 80-90% de la población no tenga síntomas graves, el 10% podría, y por tanto necesitaría atención médica, ingreso e incluso UCI y muerte. La pandemia causó un gravísimo colapso hospitalario y con ello se han agravado todo tipo de enfermedades y se han producido muchas muertes (quizá

evitables), por falta de atención adecuada ante un desbordamiento masivo, falta de protocolos y de tratamientos. La solución que tenemos para evitar confinamientos es la vacunación masiva. Personas sanas y no; de riesgo o no, incluso niños (que no suelen sufrir síntomas COVID-19) en un intento de evitar muertes en las personas vulnerables, y **frenar la transmisión**. Los datos avalan que la vacuna sí **reduce los efectos graves**, desgraciadamente se ha demostrado que no frena la transmisión. Este segundo grupo, consciente de esa situación, acepta las vacunas sin tener certeza de los efectos que les causarán.

Por todo ello, en la presente revisión queremos aportar información contrastada, a partir de publicaciones científicas, y con los datos que hay publicados poder dar una respuesta a todas aquellas preguntas que hoy en día nos hacemos a cerca de la seguridad de la vacunación.

### **6.3. Objetivos del estudio**

El objetivo de este trabajo es comparar la seguridad, eficacia y toxicidad de las actuales vacunas contra la COVID-19, en concreto comparar dos tipos de ellas, las de ARNm y las de vectores adenovirales. Todo ello para objetivar y obtener información lo más fiable posible sobre un tema muy controvertido hoy en día en el que todo el mundo opina y escribe al respecto. Con ello pretendemos dar visibilidad a la realidad que hay detrás de las vacunas y mostrar su verdadera eficacia, así como sus efectos adversos, evaluando el riesgo-beneficio de cada una de ellas.

Por ello, nuestra revisión pretende responder a una pregunta principal (la primera de ellas) así como a preguntas secundarias:

- **¿Es comparable la eficacia y los efectos adversos de las vacunas de ARNm con la de vectores adenovirales contra el SARS-CoV-2 en la población general?**
- ¿Es comparable el riesgo-beneficio de cada una de ellas?
- ¿Cuál posee más efectos secundarios indeseables?
- ¿Las vacunas biotecnológicas son el futuro de la vacunología?

## 7. METODOS

---

La metodología aplicada en esta revisión sistemática se basa en la guía PRISMA. En los siguientes subapartados desarrollaremos la sección de “métodos”:

### 7.1. Criterios de selección de estudios

Los criterios de elegibilidad para la selección de los estudios fueron:

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes inyectados con la vacuna de Pfizer/BioNTech, Moderna, Janssen o AstraZeneca.
- Ensayos clínicos con reclutamiento finalizado.
- Población general.
- Estudios realizados en humanos.
- Número de pacientes en el ensayo > 200.

b) Criterios de exclusión:

- Vacunas contra otro tipo de enfermedades infecciosas.
- Pacientes con enfermedades o tratamientos de base.
- Estudios dirigidos a una variante en concreto.
- Evaluación de la combinación de vacunas.
- Artículos de opinión.
- Estudios realizados en animales.

### 7.2. Fuentes de información

Las fuentes de información utilizadas para nuestra revisión sistemática fueron:

- a) Pubmed. En esta base de datos se realizó una búsqueda general a cerca de la historia de las vacunas y de los antecedentes del tema a estudio, así como una búsqueda más concreta centrada en la pregunta de investigación. El periodo de búsqueda finalizó el 02/02/2022.
- b) Scopus. En esta base de datos también se realizó una búsqueda general a cerca de los antecedentes del tema a estudio, así como una búsqueda enfocada en la pregunta de investigación. El periodo de búsqueda finalizó el 02/02/2022.

### 7.3. Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda de estudios de nuestra revisión sistemática se utilizaron las bases de datos PubMed y Scopus. En la base de datos **Pubmed** se utilizaron diferentes términos MeSH y los operadores booleanos “AND” y “OR” para optimizar la búsqueda. Con todo ello, se buscó “((((("BNT162 Vaccine"[Mesh]) OR "ChAdOx1 nCoV-19"[Mesh]) OR "Ad26COVS1"[Mesh]) OR "2019-nCoV Vaccine mRNA-1273"[Mesh]) AND (efficacy)) AND (adverse effects)” obteniendo un total de **66 artículos**.

En la base de datos **Scopus** se utilizaron los mismos términos que en PubMed restringidos al título, *abstract* y palabras clave, de tal forma que se buscó “TITLE-ABS-KEY (BNT162 OR ChAdOx1 OR mRNA-1273 OR Ad26COVS1 AND efficacy AND adverse AND effects)” obteniendo un total de **60 artículos**.

Por lo tanto, se obtuvieron un **total de 126 artículos** en la búsqueda inicial. Tras aplicar el criterio de “*Clinical Trial*” en PubMed y “*Article*” en Scopus (ya que no existe el criterio de “*Clinical Trial*” como tal en Scopus, seleccionamos el criterio de “*Article*” puesto que los ensayos clínicos suelen estar publicados de esta forma) se obtuvieron 22 artículos en PubMed y 36 artículos en Scopus, un total de **58 artículos**.

A continuación, se eliminaron las duplicaciones y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, obteniéndose un total de **13 artículos**. Tras la lectura de estos artículos nos quedamos **finalmente con 8** de ellos.

### 7.4. Selección de estudios

Con la finalidad de obtener una correcta selección de artículos de entre todos los obtenidos en la búsqueda inicial, se incluyeron una serie de filtros basados en los criterios de inclusión y exclusión que se aplicaron tanto en PubMed como en Scopus. Junto a esta pauta se agregó el descarte de los artículos que no concordaban con los criterios de elegibilidad fijados anteriormente.

Cuando obtuvimos los artículos que cumplían nuestros criterios establecidos se efectuó una lectura crítica de los mismos para posteriormente, seleccionar aquellos que más se ajustaban a nuestra revisión y que pudieran aportar la mayor evidencia posible.

### **7.5. Proceso de extracción de datos**

Para la extracción de datos realizamos una tabla que resumía las características principales de cada ensayo clínico (diseño del estudio, tamaño de la muestra, características de la población, seguimiento, exposición/intervención, resultados, variables de ajuste, así como el riesgo de sesgo de cada artículo).

A continuación, expusimos los datos más relevantes de la lectura crítica de los artículos para obtener una base de resultados sobre la que realizar una discusión y extraer unas conclusiones posteriormente.

### **7.6. Evaluación del riesgo de sesgo**

A continuación, presentamos una tabla resumen del riesgo de sesgo (*ver tabla 2, pág.23*) de los ensayos clínicos que hemos utilizado para la realización de la revisión sistemática.

Para evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio, nos basamos en el **Manual Cochrane 5.1.0** ya que los artículos que forman parte de la revisión sistemática son ensayos clínicos. Hemos incluido el riesgo de sesgo de cada estudio en la tabla de extracción de datos. En los anexos hemos incluido la evaluación de forma más extendida (*ver anexo 1*).

### **7.7. Análisis y síntesis de la evidencia científica**

Una vez realizado el análisis de los ensayos clínicos incluidos, se ha elaborado una tabla donde queda incluida la evidencia científica con los ítems expuestos en el apartado “7.5. Proceso de extracción de datos”.



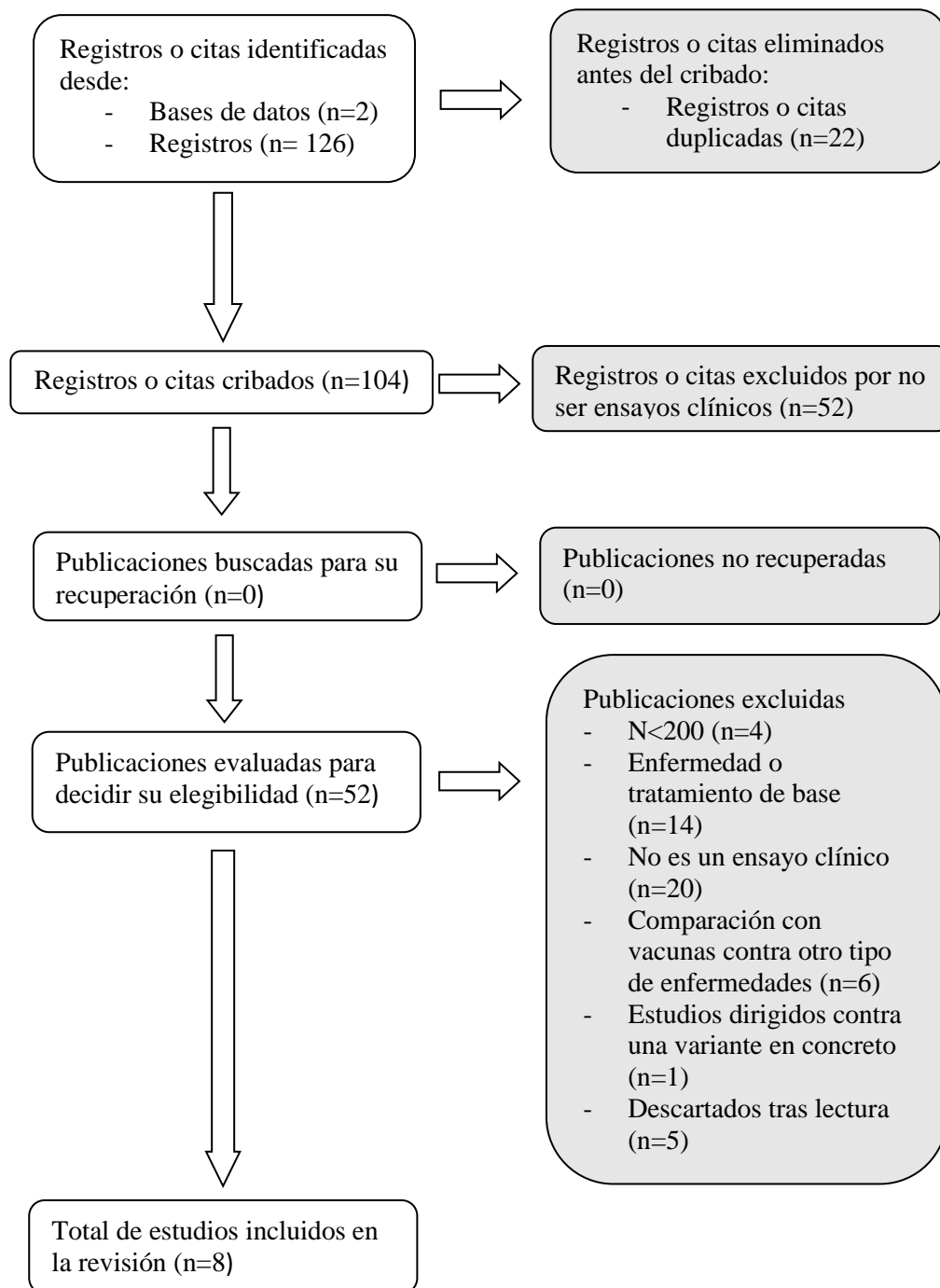
Autor (año)	Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Otras fuentes de sesgo
R. W. Freneck et al. (23)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro
S. J. Thomas et al. (24)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro
H. El Sahly et al. (25)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro
K. Ali et al. (26)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro
M. Ramasamy et al. (27)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro
A. Falsey et al. (28)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro
J. Sadoff et al. (29)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro
J. Sadoff et al. (30)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro

*Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgos de los artículos.*

## 8. RESULTADOS

### 8.1. Resumen del proceso de selección de los estudios

A continuación, se expone un diagrama de flujo que resume la metodología aplicada para la selección de estudios de nuestra revisión sistemática (ver figura 4).



*Figura 4. Proceso de búsqueda bibliográfica.*

## 8.2. Tabla de extracción de datos

A continuación, exponemos la tabla de extracción de datos (*ver tabla 3*) de los artículos que hemos utilizado para realizar la revisión.

Autor (año) Vacuna	Diseño del estudio Tamaño de muestra	Características de la población (%sexo, edad, etnia, país, estado de salud...)	Seguimiento	Exposición /Intervención
<b>R. W. Frenck et al. (2021)</b> - BNT162b2 (23)	Ensayo clínico en fase III aleatorizado, controlado con placebo y ciego para el observador n = 2260	Adolescentes de 12 a 15 años de Estados Unidos sanos o con enfermedad preexistente estable (hepatitis B, hepatitis C o VIH). 51% varones, 86% blancos, 12% hispanicos o latinos.	1308 participantes (58%) tuvieron al menos 2 meses de seguimiento tras la segunda dosis de la vacuna.	Reciben dos inyecciones intramusculares con una ratio 1:1 de 30 µg de BNT16b2 (n=1131) o de placebo (suero salino, n=1129) separadas por 21 días.
<b>S. J. Thomas et al. (2021)</b> - BNT162b2 (24)	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, de fase 1-2-3 n = 44165 ≥ 16 años y 2264 de 12 a 15 años	Participantes ≥ 12 años sanos o con enfermedades crónicas estables. 49% mujeres, 82% blancos, 10% negros, 26% hispanos o latinos, 34% IMC>30, 21% enfermedad médica, 3% infección pasada o actual de SARS-CoV-2	6 meses	Reciben dos dosis intramusculares de 30 µg de BNT16b2 (0,3 ml de volumen por dosis) o placebo (suero salino) con 21 días de diferencia.
<b>H. El Sahly et al. (2021)</b> - mRNA-1273 (25)	Ensayo clínico en fase 3, simple ciego, randomizado, controlado con placebo n = 30,415	Adultos en condiciones médicamente estables de 99 sitios de EE. UU. 15.209 reciben la vacuna mRNA-1273 y 15.206 reciben placebo.	5,3 meses	Reciben dos dosis de 100 µg mRNA-1273 o placebo en una ratio de 1:1 con un plazo de 28 días de diferencia entre las dosis
<b>K. Ali et al. (2021)</b> - mRNA-1273 (26)	Ensayo clínico aleatorizado, en fase 2-3 controlado con placebo. n = 3,732	Adolescentes de 12 a 17 años sanos. 51% hombres, 84% blancos, 88% no hispanos ni latinos, 93% IMC<30.	4,5 meses	Reciben en una proporción 2:1 dos inyecciones de 100 µg (cada una) de mRNA-1273 o placebo con 28 días de diferencia entre dosis.
<b>M. Ramasamy et al. (2020)</b> - ChAdOx1 nCov19 (27)	Ensayo clínico en fase 2/3 simple ciego, aleatorizado y controlado n = 560	Adultos sanos de 18 años o más sin comorbilidades médicas graves o no controladas	12 meses	En la cohorte de dosis baja fueron asignados al azar para recibir una o dos dosis (separadas por 28 días) de ChAdOx1 nCoV-19 intramuscular (2·2 × 10 <sup>10</sup> ) o una vacuna de control (MenACWY). En la cohorte de dosis estándar (3·5–6·5 × 10 <sup>10</sup> ) se siguió el mismo procedimiento.

<b>A. Falsey et al. (2021)</b> - ChAdOx1 nCoV-19 (28)	Ensayo clínico en fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. n=32,451	Adultos de 18 años o más. 55,6% hombres y tenían al menos una comorbilidad (59,2%), 79% blancos, 8,3% negros, 4,4% asiáticos, 4% indios americanos o nativos de Alaska, 2,4% varias razas y 0,3% nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, 22,3% hispanos o latinos, 1,6% del grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 1,6% del placebo tenían VIH controlado.	Entre 1 y 129 días tras la segunda dosis	Reciben en una proporción 2:1 dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 o placebo (solución salina) separadas por 28 días.
<b>J. Sadoff et al. (May 2021)</b> - Ad26.COV2.S (29)	Ensayo clínico en fase 1-2a controlado con placebo n=805	Adultos sanos entre 18 y 55 años y mayores de 65 años. 50% hombres, 95% blancos, IMC 24,6±3,2.	13 meses	Reciben una dosis baja ( $5 \times 10^{10}$ ) o una alta ( $1 \times 10^{11}$ ) de Ad26.COV2.S o placebo en un esquema de dosis única o de dos dosis.
<b>J. Sadoff et al. (Jun 2021)</b> - Ad26.COV2.S (30)	Ensayo clínico en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo n=39,330	Adultos de 18 a 59 años y de 60 años o más con buena o estable salud sin condiciones coexistentes que asocien mayor riesgo de COVID-19 grave.	58 días	Reciben en una proporción 1:1 una dosis única de Ad26.COV2.S ( $5 \times 10^{10}$ partículas virales) o placebo.

**Tabla 3. Extracción de datos**

<b>Autor (año)</b>	<b>Resultados</b>	<b>VARIABLES DE AJUSTE</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>
<b>R. W. French et al. (2021)</b> - BNT162b2 (23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La relación de la media geométrica de los títulos* de Ac después de dos dosis en 12-15 años en relación con 16-25 años fue del 1,76 (IC del 95%, 1,47 a 2,10) que cumplía con el criterio de no inferioridad.</li> <li>- BNT162b2 tuvo un perfil favorable de seguridad y efectos secundarios con una reactogenicidad leve-moderada.</li> <li>- La eficacia fue del 100%.</li> <li>- No hubo casos de COVID-19 a partir del 7º día de inyección con BNT162b2 y hubo 16 casos con el placebo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La no inferioridad de BNT162b2 en pacientes de 12 a 15 años en comparación con los de 16 a 25 años tras 1 mes de la segunda dosis.</li> <li>- Seguridad de BNT162b2.</li> <li>- Eficacia de BNT162b2.</li> </ul>	Bajo/Moderado
<b>S. J. Thomas et al. (2021)</b> - BNT162b2 (24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La eficacia de la vacuna fue del 91,3% (IC 95%, 89-93,2)</li> <li>- La eficacia contra la enfermedad grave 96,7% (IC del 95%, 80,3 a 99,9)</li> <li>- Disminución gradual de la eficacia (un 6% por cada 2 meses tras la segunda dosis).</li> <li>- BNT162b2 continuó siendo seguro y tuvo un perfil aceptable de eventos adversos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia de la vacuna confirmada por laboratorio.</li> <li>- Seguridad de la vacuna.</li> </ul>	Bajo/Moderado

<b>H. El Sahly et al. (2021)</b> - mRNA-1273 (25)	- Eficacia para prevenir la enfermedad de COVID-19 fue 93,2% (IC del 95%, 91 a 94,8), con 55 casos en el grupo de mRNA-1273 (9,6 por 1000 años-persona con IC del 95%, 7,2 a 12,5) y 744 casos en el grupo del placebo (136,6 por 1000 años-persona con IC del 95 %, 127,0 a 146,8). - Eficacia en prevención de la enfermedad grave 98,2% (IC del 95%, 92,8 a 99,6) con 2 casos en el grupo mRNA-1273 y 106	- Evaluar la seguridad de mRNA-1273 - Evaluar la eficacia de mRNA-1273	Bajo/Moderado
<b>K. Ali et al. (2021)</b> - mRNA-1273 (26)	- En el grupo de mRNA-1273 las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el lugar de inyección, cefalea y fatiga. No se observaron eventos adversos graves relacionados con mRNA-1273 o placebo. - La relación la media geométrica de los títulos de anticuerpos en adolescentes en relación con los adultos jóvenes fue de 1,08 (IC del 95 %, 0,94 a 1,24), lo que cumplió con el criterio de no inferioridad. - La eficacia de la vacuna de mRNA-1273 después de la segunda inyección fue del <b>93,3 %</b> (IC del 95 %, 47,9 a 99,9) y del <b>92,7 %</b> después de la primera inyección.	- Evaluación de la seguridad y la no inferioridad de la respuesta inmune en adolescentes en comparación con los adultos jóvenes (18 a 25 años). - Eficacia en la prevención del SARS-Cov-2 o COVID-19.	Bajo/Moderado
<b>M. Ramasamy et al. (2020)</b> - ChAdOx1 nCov19 (27)	- Las reacciones locales y sistémicas fueron más comunes en los que recibieron ChAdOx1 nCoV-19, pero fueron menos frecuentes en adultos mayores ( $\geq 56$ años) que en adultos más jóvenes. - En los participantes que recibieron dos dosis de la vacuna, la mediana de las respuestas de IgG 28 días después de la dosis de refuerzo fue similar en las tres cohortes de edad. - Los títulos de anticuerpos después de una dosis de refuerzo fueron similares en todos los grupos de edad. - Las respuestas de las células T alcanzaron su punto máximo el día 14 después de una dosis estándar única de ChAdOx1 nCoV-19.	- Evaluar la seguridad e inmunogenicidad humoral y celular de un esquema de dosis única y dos dosis en adultos mayores de 55 años.	Bajo/Moderado
<b>A. Falsey et al. (2021)</b> - ChAdOx1 nCov19 (28)	- Las reacciones locales y sistémicas fueron leves o moderadas en ambos grupos. - La eficacia estimada general de la vacuna fue del 74,0 % (IC del 95%, 65,3 a 80,5; $P < 0,001$ ) y la eficacia estimada de la vacuna en $> 65$ años fue del 83,5 % (IC del 95%, 54,2 a 94,1). - Los anticuerpos neutralizantes y de unión a la proteína pico del SARS-CoV-2 aumentaron después de la primera dosis y aumentaron aún más cuando se midieron 28 días después de la segunda dosis.	- Seguridad, eficacia e inmunogenicidad de dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 en comparación con placebo	Bajo/Moderado
<b>J. Sadoff et al. (May 2021)</b> - Ad26.COV2.S (29)	- Los eventos adversos solicitados más frecuentes fueron fatiga, dolor de cabeza, mialgia y dolor en el lugar de la inyección. - El evento adverso sistémico más frecuente fue la fiebre y fue más frecuente en la cohorte 1 y en los que reciben dosis alta.	- Seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de cada programa de dosis	Bajo/Moderado

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La reactogenicidad fue menor después de la segunda dosis. Se detectaron títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus de tipo salvaje en el 90 % después de la primera dosis de vacuna y alcanzaron 96 % tras la segunda.</li> <li>- En el día 15, se detectaron respuestas de células T CD4+ en el 76 al 83 % de los participantes en la cohorte 1 y en el 60 al 67 % de los de la cohorte 3. Las respuestas de células T CD8+ fueron sólidas en general, pero más bajas en la cohorte 3.</li> </ul>		
<p><b>J. Sadoff et al. (Jun 2021)</b></p> <p>-</p> <p>Ad26.COV2.S (30)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contra COVID-19 moderado a grave-crítico con inicio al menos 14 días después de la administración tuvo una eficacia de 66,9 % (IC del 95%, 59,0 a 73,4) y al menos 28 días después de la administración una eficacia de 66,1 % (IC del 95 % ajustado, 55,0 a 74,8). La eficacia fue mayor contra la COVID-19 grave-crítica (76,7 % [IC del 95 %, 54,6 a 89,1] para el inicio en <math>\geq 14</math> días y 85,4 % [IC del 95 %, 54,2 a 96,9] para el inicio en <math>\geq 28</math> días).</li> <li>- La reactogenicidad fue mayor con Ad26.COV2.S que, con placebo, pero generalmente fue de leve a moderada y transitoria. La incidencia de eventos adversos graves se equilibró entre los dos grupos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguridad y eficacia de la vacuna contra la COVID-19 moderada-grave al menos 14 días y al menos 28 días después de la administración.</li> </ul>	Bajo/Moderado

*Tabla 3 (continuación). Extracción de datos.*

### 8.3. Síntesis de los resultados

Todos los artículos que hemos incluido en la revisión son **ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo**, cuatro de ellos hablan a cerca de la fase III del ensayo (23,25,28,30), otros tres son de fase II-III (24,26,27) y, finalmente, uno es de fase I-IIa (29). La mayoría de ellos comparan la administración de las respectivas vacunas con la administración de suero fisiológico, excepto uno (27), que compara con la vacuna MenACWY y no con suero fisiológico para enmascarar todavía más las posibles reacciones locales debidas a la inyección.

Los artículos son todos del año 2021 excepto uno (27) que es de diciembre del año 2020 siendo desarrollados en Estados Unidos (23–26,28–30), Argentina (24,30), Brasil (24,30), Sud África (24,30), Alemania (24), Turquía (24), Reino Unido (27), Chile (28,30), Perú (28,30), Bélgica (29), Colombia (30) y México (30). Además, la gran mayoría siguen en curso.

La **participación total** agrupada por tipo de vacuna fue de 80.572 para las vacunas de ARNm (23–26) y de 73.146 para las de vectores adenovirales (27–30).

A continuación, se exponen los resultados de los análisis evaluados:

#### 8.3.1. Factores demográficos y de salud previos

La edad de los participantes es en la mayoría de los ensayos  $\geq 18$  años (25,27–30) excepto en tres de los ensayos de las vacunas de ARNm que incluyen también participantes  $\geq 12$  años (23–25).

En algunos artículos se propone como criterio de exclusión la evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 (23,25,28,29), mientras que en otros evalúan también la eficacia de la vacuna tras la infección previa (24,26,27,30).

#### 8.3.2. Tipo de intervención

En general, inyectan dos dosis de la vacuna o del placebo separadas por varios días y tras ello les van siguiendo para objetivar los distintos efectos adversos que puedan surgir, así como la inmunidad conseguida con dicha administración.

Para la vacuna **BNT162b2** administran dos dosis intramusculares de 30  $\mu$ g de la misma o del placebo (suero fisiológico), en una proporción 1:1, separadas por 21 días (23,24).

En el caso de la vacuna de **mRNA-1273** administran dos dosis intramusculares de 100 µg de esta o de placebo separadas por 28 días, en una proporción 1:1 (25) o 2:1 (26).

En cuanto a la vacuna de **ChAdOx1 nCoV-19** administran dos dosis intramusculares de la vacuna o del placebo (vacuna MenACWY (27) o suero salino fisiológico (28)) separadas por 28 días de diferencia. Las proporciones y la dosis difirieron de un ensayo a otro, en el caso del ensayo que utilizaron la vacuna MenACWY como placebo (27), compararon el uso de una dosis baja ( $2,2 \times 10^{10}$  partículas virales) en una proporción 1:1 para el grupo de 18 a 55 años, 3:1 para el grupo de 56 a 69 años, 5:1 para el grupo mayor de 70 años. Posteriormente, se reclutaron para la cohorte de dosis estándar ( $3,5-6,5 \times 10^{10}$  partículas virales) con el mismo procedimiento, excepto en el grupo de 18 a 55 años que se asignó una proporción 5:1. Por otro lado, en el caso del ensayo que utilizó suero salino fisiológico como placebo (28), inyectaron  $5 \times 10^{10}$  partículas virales en una proporción 2:1.

Finalmente, para la vacuna **Ad26.COV2.S** también difieren ambos ensayos (a pesar de que son el mismo grupo de investigación, son dos ensayos clínicos distintos). En el caso del ensayo de J. Sadoff et.al. de mayo del 2021 (29) administran dos inyecciones intramusculares en una proporción 2:1 de la vacuna ( $5 \times 10^{10}$  partículas virales) o placebo (suero fisiológico) con 28 días de diferencia. Por otro lado, en el caso del ensayo de J. Sadoff et. al. de junio del 2021 (30) administran en una proporción 1:1 una dosis baja ( $5 \times 10^{10}$ ) o alta ( $1 \times 10^{11}$ ) de la vacuna o placebo (suero fisiológico) en dosis única o en dos dosis separadas por 56 días.

### 8.3.3. Seguimiento

La media de seguimiento de todos los estudios de la revisión a la fecha de publicación de los resultados es de **6,1 meses**, siendo el que más seguimiento ha tenido de 13 meses (29). Sin embargo, todos los ensayos siguen en curso, por lo que son resultados provisionales.

### 8.3.4. Eficacia

La mayoría de los artículos incluidos (23–26,28,30) evalúan la eficacia de la vacuna mediante la **confirmación de COVID-19** tras varios días después de la segunda dosis (tras 7 días en BNT162b2 (23,24), tras 14 días en mRNA-1273 (25,26), tras 15 días en ChAdOx1 nCoV-19 (28) y tras 28 días en Ad26.COV2.S (30)). Además, algunos de



ellos evalúan también la **inmunogenicidad** producida por la vacuna mediante ensayos de neutralización de anticuerpos (23), la relación de la media geométrica de los títulos de anticuerpos<sup>1</sup> (23,26), la seroconversión contra la proteína S del SARS-CoV-2 (27–29), así como la respuesta de las células T al inicio y tras 15 días de la administración mediante la tinción de citoquinas intracelulares (29). Sin embargo, algunos artículos únicamente muestran los resultados de la inmunogenicidad de la vacuna (27,29). Como no forma parte de los objetivos de la revisión evaluar la inmunogenicidad de las vacunas, vamos a centrarnos únicamente en la eficacia de estas.

En el *anexo 2* aportamos dos tablas (*ver anexo 2, tabla 9a y 10a*) que exponen la eficacia de los dos tipos de vacunas. A continuación, vamos a exponer los resultados a cerca de la eficacia de las distintas vacunas.

**Vacunas de ARNm.** Los dos artículos que evalúan la vacuna **BNT162b2** (23,24) tienen una diferencia en cuanto a la población de estudio, R.W. Frenck et. al. (23) incluyen a 2260 participantes (entre 12 y 15 años), y el de S.J. Thomas et. al. (24) incluyen a 44165 ( $\geq 12$  años). Del mismo modo, los artículos de **mRNA-1273** (25,26) también tienen esta diferencia numérica, H.M. El Sahly et. al. (25) incluye a 30415 participantes ( $\geq 18$  años), y K.Ali et. al. (26) incluye a 3732 (12 a 17 años). Sin embargo, el resultado sobre la eficacia de la vacuna fue similar a pesar del distinto tamaño poblacional. La **eficacia** de las vacunas de ARNm ronda **entre el 90 y el 100%** tras la segunda dosis tanto para BNT162b2 como para mRNA-1273, así como para la COVID-19 grave. No obstante, la eficacia tras la primera dosis es notablemente más elevada con mRNA-1273 (92,7-93,1%) que con BNT162b2 (58,4-75%) (*ver tabla 9a; anexo 2*).

Además, S.J. Thomas et. al. (24) observaron que la eficacia de BNT162b2 tuvo un punto máximo con la segunda dosis. Sin embargo, según H.M. El Sahly et. al. (25) la eficacia de mRNA-1273 se mantuvo constante superior al 90 % como mínimo 4 meses después de la segunda inyección.

---

<sup>1</sup> **Media geométrica de títulos de anticuerpos:** los títulos de anticuerpos siguen una progresión geométrica con una distribución no normal con asimetría derecha, por ello la media aritmética no es un buen método para calcular los valores de tendencia central (ya que sobreestimaría el valor medio del título de anticuerpos). Para evitarlo, se realiza una transformación logarítmica de dichos títulos para obtener una distribución normal y de este modo poder utilizar la media aritmética de esta transformación como medida de tendencia central.(33)

En segundo lugar, en cuanto a las [vacunas de vectores adenovirales](#), también hubo diferencias en el tamaño muestral tanto para **ChAdOx1 nCoV-19** (27,28) como para **Ad26.COV2.S** (29,30) puesto que M.N. Ramasamy et. al. (27) aleatorizan a 560 participantes mientras que A.R. Falsey et. al. (28) escogen a 32451 participantes; del mismo modo J. Sadoff et. al. (29) evalúan la inmunogenicidad en 805, mientras que J. Sadoff et. al. (30) evalúa la eficacia en 39330 participantes.

En cuanto a la **eficacia**, el grupo de A.R. Falsey et. al. (28) expuso que fue alta para ChAdOx1 nCov-19 contra la enfermedad sintomática en participantes de 18 a 64 años (72,8 % IC del 95 %, 63,4 a 79,9) y de 65 años o más (83,5 % IC del 95 %, 54,2 a 94,1) y fue consistente entre los participantes de diferentes razas y grupos étnicos, así como según las condiciones coexistentes, estado serológico inicial de SARS-CoV-2 o sexo. La eficacia estimada contra las hospitalizaciones relacionadas con la COVID-19 fue del 94,2 % con un intervalo de confianza del 95 % de 53,3 a 99,3.

Por otro lado, J. Sadoff et. al. (30) observa una eficacia del 66,9% (IC del 95% 59,1 a 73,4) para Ad26.COV2.S frente a la COVID-19 sintomática a día 14 de la vacunación, y del 66,1% (IC del 95%, 55,0 a 74,8) a los 28 días. Además, se observaron menos casos en el grupo de la vacuna después del día 28 mientras que los casos continuaron acumulándose en el grupo de placebo, lo que condujo a un aumento de la eficacia de la vacuna con el tiempo. Con respecto a la COVID-19 grave-crítica, la eficacia de la vacuna fue del 76,7% (IC 95% ajustado, 54,6 a 89,1) contra la enfermedad con inicio al menos 14 días después de la administración y del 85,4% (IC 95% ajustado, 54,2 a 96,9) contra la enfermedad con inicio al menos 28 días después de la administración. Las curvas de incidencia acumulada comenzaron a separarse aproximadamente 7 días después de la administración; la eficacia de la vacuna aumentó con un seguimiento más prolongado y fue del 92,4 % después del día 42.

En el análisis de la eficacia de la vacuna contra la infección asintomática se identificaron un total de 18 infecciones asintomáticas en el grupo de la vacuna y 50 en el grupo del placebo (eficacia de la vacuna, 65,5 %; IC del 95 %, 39,9 a 81,1).

La eficacia de la vacuna contra la COVID-19 que implica intervención médica osciló entre el 75,0 y el 100,0 %. Dos casos de COVID-19 con inicio al menos 14 días después de la administración en el grupo Ad26.COV2.S y 29 de estos casos en el grupo placebo llevaron a hospitalización (eficacia de la vacuna de 93,1 %; IC del 95 %, 72,7 a

99,2). No hubo hospitalizaciones por casos con un inicio de al menos 28 días después de la administración en el grupo de la vacuna, en comparación con 16 hospitalizaciones en el grupo de placebo (eficacia de la vacuna de 100 %; IC del 95 %, 74,3 a 100,0).

No se observaron diferencias significativas en la eficacia de la vacuna entre los subgrupos definidos según el sexo, la raza o el grupo étnico. Se observó una estimación puntual más baja de la eficacia de la vacuna entre los participantes de 60 años o más con condiciones coexistentes en el análisis de los casos con inicio al menos 28 días después de la administración (15 casos de COVID-19 de moderada a crítica grave entre los receptores de la vacuna vs. 26 casos entre los que recibieron placebo), pero no en el análisis de los casos con inicio al menos 14 días después de la administración (22 frente a 63 casos).

#### 8.3.5. Efectos adversos

Los efectos adversos son recogidos de diferentes formas. En general, en todos los ensayos clínicos proporcionan un **diario electrónico** a los participantes en el que recogen los efectos adversos locales y sistémicos que puedan aparecer durante los 7 días posteriores a cada dosis (efectos adversos solicitados). Los efectos adversos no solicitados se recopilan durante un periodo concreto de tiempo (durante 6 meses tras la segunda dosis para la vacuna BNT162b2 (23,24) y durante 28 días para mRNA-1273 (25,26), ChAdOx1 nCoV-19 (27,28) y Ad26.COV2.S (29,30)) y, finalmente, los efectos adversos graves se recogen durante todo el seguimiento del ensayo.

En el *anexo 3* se encuentran dos tablas (*ver tablas 11a y 12a*) con los porcentajes de aparición de los diferentes eventos adversos para las vacunas de ARNm y de vectores adenovirales. A continuación, vamos a detallar aquellos efectos adversos más comunes e importantes según el tipo de vacuna.

Los **eventos adversos locales y sistémicos** fueron más frecuentes, generalmente, en el grupo que recibió la vacuna a estudio que en el que recibió el placebo, tanto para las vacunas de ARNm (23–26) como para las de vectores adenovirales (27–30).

En cuanto a las [vacunas de ARNm](#), el evento adverso local más frecuente fue el **dolor en el lugar de la inyección**, el cual fue **más habitual mRNA-1273 que con BNT162b2**, sobre todo en el ensayo clínico de K. Ali et. al. (mRNA-1273) (26) con una incidencia del 93,1% tras la primera dosis y del 92,4% tras la segunda. Sin embargo, el

ensayo clínico de S.J. Thomas et. al. con BNT162b2 (24) fue el que menos dolor en el lugar de la inyección presentó, con una incidencia del 73% entre los que tenían infección previa por SARS-CoV-2 y un 78% entre los que no la tenían, tras la primera dosis; y de un 61% entre los que tenían infección previa y de un 74% entre los que no la tenían tras la segunda dosis. Otros eventos adversos locales fueron el enrojecimiento y la hinchazón del lugar de la inyección.

Por otro lado, el **evento adverso sistémico más frecuente** fue la **fatiga** entre los receptores de las vacunas de ARNm, sobre todo con mRNA-1273 y tras la segunda dosis (25,26). Otros eventos adversos sistémicos comunes fueron la cefalea, la mialgia y la fiebre. Los ensayos de BNT162b2 (23,24) no reportaron ningún caso de trombosis, hipersensibilidad o anafilaxia; sin embargo, H.N. El Sahly et. al. (25) obtuvieron un 1,8% de reacciones de **hipersensibilidad** entre los receptores de placebo y un 2,2% entre los receptores de mRNA-1273; así como 2 casos (<0,1%) de **anafilaxia** tanto en placebo como en receptores de mRNA-1273 y 47 casos entre los receptores de placebo de **eventos tromboembólicos** y 43 casos entre los de mRNA-1273. Únicamente se observó **pericarditis** en < 0,1% de los participantes del ensayo de H.M. El Sahly et. al. (mRNA-1273) (25) y en **ningún ensayo** se observaron eventos de **miocarditis**. Del mismo modo, H.M. El Sahly et. al. (25) detectaron tres casos de **parálisis de Bell** (<0,1%) en el grupo que recibió mRNA-1273 y 8 casos (<0,1%) en el que recibió placebo. Otros eventos adversos que observaron S.J. Thomas et. al. (BNT162b2) (24) fueron **disminución del apetito, letargo, astenia, mal estado general, sudores nocturnos e hiperhidrosis**.

Únicamente R.W. Frenck et. al. (23) (BNT162b2) y K. Ali et. al. (26) (mRNA-1273) informaron de la aparición de **linfadenopatía** tras las inyecciones. La linfadenopatía fue más frecuente en la cohorte de 12 a 15 años (0,8% de los receptores de BNT162b2 frente al 0,2% de los de placebo) que en la cohorte de 16 a 25 años (0,2% de los receptores de BNT162b2 frente al 0% de los receptores de placebo) según R.W. Frenck et. al. (23). Sin embargo, K. Ali et. al. (26) observaron un 4,3% de linfadenopatía en los receptores de mRNA-1273 de entre 12 y 17 años.

K. Ali et. al. (26) reportaron que los efectos adversos eran similares entre la cohorte de 12 a 15 años en comparación con la de 16 a 17 años. Sin embargo, R.W. Frenck et. al. (23) dedujeron que la vacuna BNT162b2 en receptores de 12 a 15 años tuvo un perfil de

seguridad favorable, puesto que los eventos adversos graves fueron más frecuentes entre la población de 16 a 25 años (1,7% de eventos adversos) frente a la población de 12 a 15 años (0,6%).

Finalmente, en cuanto a las muertes, **en ningún caso se han producido muertes relacionadas con la administración de la vacuna** (23–26) y otras causas de las muertes entre los grupos placebo y los que recibieron la vacuna estaban equilibradas. Sin embargo, una de las muertes fue producida en un individuo receptor de mRNA-1273 (H.M. El Sahly et. al.) debida a la COVID-19, este participante había recibido tan solo una dosis de la vacuna y fue diagnosticado 119 días después de la primera dosis y murió por complicaciones 56 días tras el diagnóstico. (25)

**Vacunas de vectores adenovirales** (27–30). Como en las vacunas de ARNm, las reacciones locales y sistémicas son más frecuentes en aquellos receptores de la vacuna en investigación que los que reciben placebo; y, además, son más frecuentes en los participantes menores de 65 años (27,30) y tras la primera dosis (27,28). La reacción local más frecuente fue el **dolor en el lugar de la inyección** y fue más frecuente con Ad26.COV.2 (75% de los que la recibieron <55 años (29) y alrededor del 60% de los que la recibieron (30)). Las reacciones sistémicas más frecuentes fueron **fatiga, cefalea y mialgias**, así como fiebre y mal estado general.

M.N. Ramasamy et. al. (27) (ChAdOx1 nCoV-19) observaron 13 eventos adversos graves (apendicitis, anafilaxia, neumonía, angina inestable, vólvulo de sigma, isquemia de miembros inferiores, diverticulitis aguda, fractura vertebral, quiste de ovario, hernia, cáncer de próstata, polimialgia y edema bilateral de miembros inferiores) en el grupo vacuna, pero ninguno de los investigadores lo relacionaron con la administración de la vacuna.

A.R. Falsey et. al. (ChAdOx1 nCoV-19) (28) no encontraron ningún caso de trombosis trombocitopénica, trombosis del seno venoso cerebral o trombosis venosa de localización inusual; sin embargo, sí que vieron en <0,1% de los vacunados (tanto con placebo como con la vacuna a estudio) episodios de **trombosis venosa profunda** y **embolismo pulmonar**, así como un caso de **trombocitopenia** en un receptor de ChAdOx1 nCoV-19. Del mismo modo, J. Sadoff et. al. (30) presenciaron un **desequilibrio numérico de eventos tromboembólicos venosos** (11 casos en el grupo de Ad26.COV2.S y 3 en el de placebo), la mayoría de ellos con condiciones médicas

subyacentes y factores predisponentes; así como **convulsiones** (4 casos en el grupo de Ad26.COV2.S y 1 en el de placebo) y un caso de **tinnitus** en el grupo de Ad26.COV2.S. Además, también observaron algunos eventos graves relacionados con la vacunación (todos ellos con una frecuencia inferior al 0,1%) como el síndrome de Guillain-Barré, pericarditis, radiculitis braquial, hipersensibilidad, parálisis de Bell y síndrome post-vacunación (cefalea, fiebre y debilidad intensas).

J. Sadoff et. al. (29) vieron cinco eventos adversos graves ningún o de ellos relacionados con la vacunación (hipotensión, neumonía por Legionella, empeoramiento de una esclerosis múltiple y una fiebre que requirió ingreso por sospecha de COVID-19).

Finalmente, **ninguna de las muertes estaba relacionada con la COVID-19** en el grupo de la **vacuna** de investigación y, sin embargo, dos casos de muertes sí que estuvieron relacionados con la COVID-19 en el grupo del placebo (28). Además, J. Sadoff et. al. (30) tampoco observan muertes relacionadas con la COVID-19 en el grupo de los vacunados, pero sí que observan 5 muertes relacionadas en el grupo del placebo.

## 9. DISCUSION

---

Para elaborar la discusión de la revisión vamos a recordar la pregunta principal de la misma,

1. *¿es comparable la eficacia y los efectos adversos de las vacunas de ARNm con la de vectores adenovirales contra el SARS-CoV-2 en la población general?*

Tras exponer la síntesis de los resultados de los artículos seleccionados vamos a profundizar en dicha pregunta. En primer lugar, la **eficacia** de las vacunas de **ARNm es superior a la de los vectores adenovirales** puesto que tras la segunda dosis, ronda entre 91,1-100% (23–26) mientras que las de vectores adenovirales es de 66,9-74% (27–30). Entre las vacunas de ARNm (23–26) la eficacia tras la primera dosis difiere, para BNT162b2 (23,24) es de 58,4 -75% mientras que para mRNA-1273 (25,26) es del 92,7 - 93,1%. Este hecho podría explicar el hecho de por qué se realiza las dosis de refuerzo (independientemente de la dosis administrada previamente) con **mRNA-1273**, puesto que es la que **mejor eficacia** posee **con tan solo la primera dosis**.

Por otro lado, la vacuna Ad26.COV2.S tiene una eficacia en la primera (y única dosis) de 66,9-76,7%. Aunque inferior, siendo útil, con ventajas logísticas obvias especialmente durante una pandemia.

En cuanto a la COVID-19 grave, R.W. Frencck et. al. (23) con BNT162b2 no notificaron ningún caso (100% eficacia). A su vez, S.J. Thomas et. al. (24) y H.M. El Sahly et. al. (25) presentan un 96,7% y 98,2% de eficacia, respectivamente. El ensayo de A. R. Falsey et. al. (28) con ChAdOx1 nCoV-19 también muestra una eficacia frente a la COVID-19 grave del 100% (en caso de tener serología previa positiva, y un 72,9% si no) y del 94,2% frente a la hospitalización, lo cual refleja que **tanto** las vacunas de **ARNm como las de vectores adenovirales poseen una eficacia frente a la COVID-19 grave similar**. Este último hallazgo es un alivio puesto que es el principal objetivo que se plantea con estas vacunas.

Finalmente, en cuanto a la eficacia según el grupo de edad, aquellos artículos que la evalúan estratificando por edad (25,28,30) difieren ligeramente. Para H.M. El Sahly et. al. (25) la eficacia es más notable a partir de los 75 años (100%); entre los 65 y 75 años (89,7%) y entre los 18 y 65 años (93,4%). De forma similar, A.R. Falsey et. al. (28) y J. Sadoff et. al. (30) reportan mayor eficacia con la edad, siendo del 72,8% y 63,7% para el grupo de 18 a 65 años y del 83,5% y 76,3% para el grupo mayor de 65 años, respectivamente. Por lo tanto, se puede concluir que, **a mayor edad, mayor eficacia** de la vacuna. Esto último es esperanzador puesto que las personas con más comorbilidades suelen ser más ancianas y son las que más probabilidades de complicaciones tienen.

En todos los casos, los **efectos adversos son más comunes frente a la vacuna en investigación que frente al placebo** (suero salino fisiológico), lo cual es lógico puesto que la vacuna es más inmunógena que el suero salino fisiológico. Sin embargo, en el ensayo de M.N. Ramasamy et. al. (27) utilizan la vacuna MenACWY como placebo y se obtienen también más efectos adversos con la vacuna a estudio.

La reacción local más frecuente de todos los tipos de vacuna es el **dolor en el lugar de la inyección**, sobre todo con las vacunas de ARNm, en particular mRNA-1273 (86,9-93% (25,26)). Otros efectos adversos locales fueron el enrojecimiento y la hinchazón. En cuanto a los **eventos adversos sistémicos**, la mayoría fueron fatiga, cefalea, fiebre y mialgia, siendo **similares entre ambos tipos de vacunas**, aunque ligeramente más frecuentes con las vacunas de vectores adenovirales.

Los eventos adversos graves fueron menos frecuentes que los leves. Es comúnmente conocido entre la población la relación entre las vacunas frente al SARS-CoV-2 y los eventos tromboembólicos, sin embargo, en ningún ensayo de BNT162b2 (23,24) se evidenciaron dichos eventos. Únicamente mencionan la aparición de **eventos tromboembólicos** en el ensayo de H.N. El Sahly et. al. (25) (mRNA-1273), A.R. Falsey et. al. (28) (ChAdOx1 nCoV-19) y J. Sadoff et. al. (30) (Ad26.COV2.S). Pero, es cierto que con el tiempo se ha visto alguna relación causal entre los tromboembolismos y las vacunas en varios artículos; sin embargo, parece lógico que, con los resultados tan esperanzadores de los primeros ensayos clínicos, se aprobara su uso para inmunizar a la mayor cantidad de población posible.

En general, los eventos adversos fueron más frecuentes tras la segunda dosis y en la población más joven. Sin embargo, R.W. Frencck et. al. (23) vieron que la vacuna BNT162b2 en receptores de 12 a 15 años tuvo menos eventos adversos graves que en la población de 16 a 25 años. Todo ello apoyó la hipótesis de poder comercializar la vacuna para población mayor o igual de 12 años ya que con anterioridad a este ensayo únicamente se aplicaba en mayores de 18 años.

Finalmente, en ningún caso se han producido **muertes** relacionadas con COVID-19 en los grupos de administración de la vacuna.

La siguiente pregunta de revisión:

2. *¿las vacunas biotecnológicas son el futuro de la vacunología?*

La biotecnología permite la obtención de vacunas en un tiempo récord y en gran cantidad, lo que es de mucha utilidad en situaciones de emergencia. Sin embargo, pese a estar en estudio varios años para distintas enfermedades (e.g. la atrofia medular espinal e incluso el cáncer), nunca habían pasado de fase experimentales. La vacuna biotecnológica contra la COVID19 ha supuesto un antes y un después en la era de la vacunología, menos de un año, se han conseguido vacunas para hacer frente a una pandemia mundial. Por lo tanto, creemos que, si en un futuro, lo más práctico y útil será fabricar vacunas biotecnológicas dejando a un lado a las vacunas tradicionales.

En cuanto a las limitaciones de los estudios de la revisión podemos destacar; i) la mayoría de los ensayos **no incluyen a la población general** puesto que excluyen de los ensayos a mujeres embarazadas, niños e inmunodeprimidos, por lo que la muestra no es



del todo representativa. Además, en la mayoría de los artículos proponen como criterios de exclusión la presencia de comorbilidades previas, lo cual puede suponer un sesgo, ya que no es una muestra representativa de la población general; ii) algunos de los ensayos no exponen los resultados frente a la infección asintomática o la transmisión del SARS-CoV-2. Sin embargo, los datos de otros estudios sugieren que BNT162b2 previene la infección asintomática (31,32); iii) algunos de los ensayos **tuvieron que abandonar la fase ciega** por la necesidad ética y práctica de inmunizar a los receptores de placebo bajo la autorización del uso de emergencia de las vacunas y de acuerdo con las recomendaciones de las autoridades de salud pública (24).; iv) en algunos casos en el momento de la realización del ensayo había **pocas variantes circulando** por el mundo (25) por lo que no se pueden extrapolar los datos a la aparición de otras variantes nuevas; v) la mayoría de los ensayos tienen un **seguimiento corto** por la urgencia de obtener las vacunas en el menor plazo de tiempo posible, por lo que no se han podido observar la aparición de posibles eventos adversos a largo plazo tardíos. Finalmente, la mayor parte de los ensayos están financiados por la propia empresa que fabrica las vacunas, lo que constituye por sí mismo un sesgo, por lo que deberían realizar más estudios independientes que abalen esos resultados.

Por otro lado, dentro de las [limitaciones de la revisión](#), destacaríamos que la mayoría de los ensayos clínicos que hemos utilizado son en **fase I a III** porque los ensayos en fase IV no estaban publicados todavía cuando realizamos la búsqueda bibliográfica. Por ello, no hemos podido objetivar algunos efectos adversos que son conocidos entre la población como las miocarditis y los trombos post-vacunación en lugares inusuales. Esto es debido a que estas reacciones adversas menos comunes se suelen notificar en la fase IV de los ensayos, que es donde se valora de forma más precisa la farmacovigilancia de los fármacos a estudio y, por tanto, donde suelen aparecer las reacciones menos comunes al testar el fármaco en un tamaño muestral mucho más grande. Cuando se detectan casos de efecto adverso en la fase IV se envía a la Agencia Europea del Medicamento (organismo responsable de la farmacovigilancia a nivel europeo). En nuestra revisión no hemos encontrado estudios en esta fase avanzada.

Otra de las limitaciones de nuestra revisión sería que **ninguno** de los ensayos que hemos seleccionado está **finalizado**, por lo que todos los resultados obtenidos son provisionales y podrían variar con el tiempo. Esta revisión aborda un **tema reciente** y de gran impacto, con mucha información en los medios a veces contradictoria, por ello

hemos querido aplicar una revisión sistemática para evaluar los ensayos clínicos y la calidad de la evidencia.

Finalmente, mi punto de vista personal sobre las [implicaciones de los resultados](#) obtenidos en esta revisión es que las vacunas que se han comercializado frente al SARS-CoV-2 son seguras. Los diversos efectos secundarios que puedan surgir no son frecuentes y se han considerado riesgos asumibles frente a la amenaza de la COVID-19. Además, la mayoría de los ensayos están pasando a fase 3/4 por lo que hay que se identificarán eventos adversos en el seguimiento a largo plazo. Por otra parte, la aplicación de las vacunas biotecnológicas irá evolucionando ante la posible aparición de nuevas variantes, otros patógenos, etc. Creemos que las campañas hasta la fecha han conseguido **frenar la saturación en los hospitales y disminuir las muertes relacionadas con la infección del SARSCoV2**. Sin embargo, también creo que se debería fomentar la promoción de la salud puesto que el hecho de tener comorbilidades previas aumenta la posibilidad de tener COVID-19 grave, e incluso la muerte.

## 10. CONCLUSIONES

---

La pandemia por SARS-CoV-2 ha movilizado a la población mundial para fabricar armas con las que afrontarla. Tras dos años de pandemia continuamos conviviendo hoy en día con este virus, sin embargo, gracias a la vacunación hemos conseguido reducir los efectos devastadores que ha causado el microorganismo.

La obtención de vacunas biotecnológicas de manera tan eficaz supone un avance en el campo de la vacunología que da pie a futuras investigaciones y nos prepara para futuras posibles pandemias.

Hemos podido concluir que las vacunas de ARNm son más eficaces y poseen menos efectos adversos que las de vectores adenovirales (además, las de vectores adenovirales han obtenido varios efectos adversos graves que no se han visto en los estudios iniciales de las de ARNm).

Para finalizar, sigue siendo un campo de estudio en el que todavía queda mucho que descubrir y saber cuáles son los efectos a largo plazo que pueden causar. En cualquier nuevo medicamento, y más si se aplica al 90% de una población, es obligatorio realizar estudios serios, independientes e imparciales para evaluar el efecto a largo plazo, la necesidad de nuevas dosis y si es seguro desarrollar una nueva vacuna biotecnológica

para cualquier nueva variante. Además, debe fomentarse la prevención de enfermedades mediante la promoción de la salud en la población general.

## 11. REFERENCIAS

---

1. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jan 3];58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736307/>
2. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2022 Apr 27];27(3):325. Available from: </pmc/articles/PMC7154514/>
3. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jan 3];1866(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544429/>
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Apr 27];46(4):586. Available from: </pmc/articles/PMC7079879/>
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2022 Apr 27];181(2):271. Available from: </pmc/articles/PMC7102627/>
6. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Apr 27];10(2):102. Available from: </pmc/articles/PMC7104082/>
7. Pastian-Soto G, Pastian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Jan 3];14(3):331–7. Available

from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

8. Cárdenas DMG, González MER, Hidalgo BF, De Molina Iglesias MG. La Variolacion Y El Advenimiento De La Vacuna Contra La Viruela [Internet]. Vol. 6, Revista Habanera de Ciencias Medicas. 2007 [cited 2022 May 1]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2007000200003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2007000200003)
9. Comité Asesor de Vacunas. 1. Generalidades de las vacunas | Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Asoc Española Pediatr [Internet]. 2018 [cited 2022 May 1];1–10. Available from: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1#5>
10. Biografía español. Severo Ochoa, científico español. Biblioteca español. Instituto Cervantes [Internet]. [cited 2022 Jan 3]. Available from: [https://www.cervantes.es/bibliotecas\\_documentacion\\_espanol/biografias/chicago\\_severo\\_ochoa.htm](https://www.cervantes.es/bibliotecas_documentacion_espanol/biografias/chicago_severo_ochoa.htm)
11. Ostro MJ, Giacomoni D, Lavelle D, Paxton W, Dray S. Evidence for translation of rabbit globin mRNA after liposome-mediated insertion into a human cell line. Nature [Internet]. 1978 [cited 2022 May 1];274(5674):921–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/683335/>
12. Dolgin E. THE TANGLED HISTORY OF MRNA VACCINES Hundreds of scientists had worked on mRNA vaccines for decades before the coronavirus pandemic brought a breakthrough. Vol. 597, | Nature |. 2021.
13. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. Immunity. 2005 Aug 1;23(2):165–75.
14. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. Cell Stem Cell [Internet]. 2010 Nov 5 [cited 2022 May 1];7(5):618–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888316/>
15. Matic Z, Šantak M. Current view on novel vaccine technologies to combat human infectious diseases. Appl Microbiol Biotechnol [Internet]. 2022 Jan 10

- [cited 2022 Jan 4];106(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC8661323/](#)
16. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Jul 9 [cited 2022 May 1];70(27):977–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237049/>
  17. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkers MJG, Hardenberg G, Wegmann F, et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ vaccines* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 May 1];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083026/>
  18. Kantarcioglu B, Iqbal O, Walenga JM, Lewis B, Lewis J, Carter CA, et al. An Update on the Pathogenesis of COVID-19 and the Reportedly Rare Thrombotic Events Following Vaccination. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 1];27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34060379/>
  19. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol*. 2021 Apr;21(4):195–7.
  20. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2018 Mar 28 [cited 2022 May 1];17(4):261–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326426/>
  21. Sayedahmed EE, Elkashif A, Alhashimi M, Sambhara S, Mittal SK. Adenoviral Vector-Based Vaccine Platforms for Developing the Next Generation of Influenza Vaccines. *Vaccines* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 May 1];8(4):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33019589/>
  22. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 Apr 13]. Available from: <https://covid19.who.int/>
  23. Frenck RWJ, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Jul;385(3):239–50.

24. Thomas SJ, Moreira EDJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021 Nov;385(19):1761–73.
25. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med*. 2021 Nov;385(19):1774–85.
26. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Dec 9;385(24):2241–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2109522>
27. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10267):1979–93. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85097243389&doi=10.1016%2FS0140-6736%2820%2932466-1&partnerID=40&md5=4c8c6093b75d2235e14f0f831f4a2d64>
28. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Dec;385(25):2348–60.
29. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 May;384(19):1824–35.
30. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jun;384(23):2187–201.
31. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Apr;384(15):1412–23.
32. Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A, Swift M, et al. Impact of

the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Preprocedural COVID-19 Molecular Screening. Clin Infect Dis. 2022 Jan 7;74(1):59–65.

33. Méndez Legaza J. Respuesta humoral específica y eficacia serológica de la vacuna frente al virus de la Gripe A (H1N1). Valladolid [Internet]. 2019;(1):1–314. Available from: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/38436>

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1: Evaluación del riesgo de sesgo

Artículo (23). Frenck RWJ, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021 Jul;385(3):239–50.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: el ensayo clínico se define como aleatorizado. Cita: “La aleatorización se llevó a cabo con el uso de un sistema de respuesta interactivo basado en la web.”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: se ha utilizado una medida de asignación central (web).
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “El participante, el investigador, el coordinador del estudio y el resto del personal estarán cegados ... solo los administradores no están cegados.”
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “La responsabilidad del dispensador y administrador no ciego debe asignarse a una o varias personas que no participarán en la evaluación de ningún participante en el estudio.”
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Comentario: no todos los pacientes reciben la segunda dosis y aun así fueron igualmente contabilizados para el estudio de seguridad.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo)	Bajo riesgo	Comentario: el protocolo del estudio está disponible.

de notificación)		
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	Cita: “Una limitación en el suministro de lotes virales calificados utilizados para la validación del ensayo y las pruebas clínicas resultó en que el ensayo tuviera menos participantes de los previstos para los análisis de inmunogenicidad.”

*Tabla 1a. Evaluación del riesgo de sesgo de R.W. Frenck et. al.*

Artículo (24). Thomas SJ, Moreira EDJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. N Engl J Med. 2021 Nov;385(19):1761–73.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: el ensayo clínico se define como aleatorizado. Cita: “La aleatorización se llevó a cabo con el uso de un sistema de respuesta interactivo basado en la web”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “La aleatorización de los participantes en los grupos procederá del uso de un sistema IRT” Comentario: se ha utilizado una medida de asignación central (web).
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “El participante, el investigador, el coordinador del estudio y el resto del personal estarán cegados ... el personal de estudio que recibe, almacene, dispense, prepara y administre las intervenciones del estudio no estará cegado.”
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “La responsabilidad del dispensador y administrador no ciego debe asignarse a una o varias personas que no participarán en la evaluación de ningún participante en el estudio.”
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Comentario: no todos los pacientes reciben la segunda dosis y aun así fueron igualmente contabilizados para el estudio de seguridad.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: el protocolo del estudio está disponible.



Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	Cita: “La duración de la protección y los datos de seguridad que se podían recopilar de manera ciega y controlada con placebo estaban limitados por la necesidad ética y práctica de inmunizar a los receptores elegibles de placebo inicial bajo autorización de uso de emergencia y de acuerdo con las recomendaciones de las autoridades de salud pública.”
------------------------	-------------------	--

**Tabla 2a.** Evaluación del riesgo de sesgo de S. J. Thomas et. al.

Artículo (25). El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. N Engl J Med. 2021 Nov; 385(19):1774–85.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: el ensayo clínico se define como aleatorizado. Cita: “La aleatorización será de forma ciega utilizando un sistema centralizado de tecnología de Respuesta Interactiva (IRT) en la visita del día 1, de acuerdo con los programas de aleatorización generados previamente”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: se ha utilizado una medida de asignación central (web).
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “Para preservar el cegamiento del observador, solo será no cegado el personal del estudio responsable de la preparación y administración de la vacuna del estudio y tendrá conocimiento de la asignación del tratamiento del estudio.”
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “Se asignará personal no cegado (de número limitado) a los procedimientos de preparar y administrar las vacunas. No participarán en las evaluaciones de los participantes y no revelará la identidad de ni al participante ni al personal cegado del sitio del estudio involucrados en la realización del estudio a menos que esta información sea necesaria en el caso de una emergencia.”
Datos de resultado incompletos	Alto riesgo	Comentario: no todos los participantes reciben la segunda dosis. Además, no se identifican problemas de seguridad en el ensayo, pero si

(sesgo de desgaste)		que se han visto eventos adversos debidos a las vacunas que el ensayo no ha podido detectar.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: el protocolo del estudio está disponible.
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	Comentario: no se identifican problemas de seguridad en el ensayo, pero sí que se han visto eventos adversos debidos a las vacunas en artículos posteriores, es decir, en tiempos más largos que la duración del propio estudio. Además, poblaciones vulnerables como embarazadas o inmunodeprimidos no han sido incluidos en el ensayo porque cuando se inició no se conocían la eficacia y seguridad de la vacuna en estas poblaciones.

*Tabla 3a. Evaluación del riesgo de sesgo de H.M. El Sahly et. al.*

Artículo (26). Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021 Dec;385(24):2241–51.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: el ensayo clínico se define como aleatorizado. Cita: “La asignación aleatoria de participantes utilizará una tecnología de respuesta interactiva centralizada, de acuerdo con los programas de aleatorización pregenerados.”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: se ha utilizado una medida de asignación central (web).
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “En la parte A del estudio, el investigador, el personal del estudio, los participantes del estudio, el sitio del estudio y el personal del patrocinador (o sus designados) estarán cegados a la administración hasta la finalización del estudio o el inicio de la Parte B (parte no cegada en la que se ofrece a los que se les ha administrado placebo, administrarles la

		vacuna experimental)”
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comentario: únicamente no están cegados el personal que prepara y administra las dosis, el resto de personal del estudio está cegado.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Comentario: no todos los participantes recibieron la segunda dosis, sin embargo, si que fueron contabilizados para el análisis de seguridad.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: el protocolo del estudio está disponible.
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	Comentario: no se han informado de casos graves (miocarditis o pericarditis) pero sí que han sido detectados a posteriori en otros artículos más a largo plazo. La población del ensayo es menos diversa que la de la fase 3 del ensayo de adultos.

**Tabla 4a.** Evaluación del riesgo de sesgo de K. Ali et. al.

Artículo (27). Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet (London, England). 2020 Dec;396(10267):1979–93.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: el ensayo se define como aleatorizado. Cita: “La aleatorización por ordenador se realizó con ocultación total de la asignación dentro de la plataforma web segura utilizada para el formulario de informe de caso electrónico del estudio (REDCap versión 9.5.22).”
Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo	Comentario: se ha utilizado una medida de asignación central (web).

(sesgo de selección)		
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “Los participantes estarán cegados al brazo al que han sido asignados, ya sea la vacuna en investigación o MenACWY. El personal del ensayo que administre la vacuna no estará cegado.”
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	Cita (del protocolo): “Se pueden tomar medidas adicionales para mantener a los investigadores clínicos que evalúan los criterios de valoración primarios cegados a la asignación de grupos, cuando sea posible y práctico hacerlo. Un miembro designado del equipo clínico puede no estar cegado a los efectos de los procedimientos de notificación de seguridad.”
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Comentario: no todos los participantes reciben la segunda dosis.
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: el protocolo del estudio está disponible.
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	Comentario: no se utiliza el mismo lote de vacunas. Cita: “Debido a la necesidad de producir rápidamente un gran número de dosis de vacunas fabricadas..., en este estudio se utilizaron dos lotes diferentes de vacunas: uno fabricado y envasado por Advent (Pomezia, Italia), y uno fabricado por COBRA Biologics (Keele, Reino Unido) y envasada por Symbiosis (Stirling, Reino Unido).”

**Tabla 5a.** Evaluación del riesgo de sesgo de M.N. Ramasamy et. al.

Artículo (28). Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Dec;385(25):2348–60.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “Todos los participantes serán asignados de forma centralizada a la intervención del estudio aleatorio utilizando un IRT.”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: se ha utilizado una medida de asignación central (web).
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “Ni el participante ni ninguno de los investigadores o personal del Patrocinador que están involucrados en el tratamiento o evaluación clínica y seguimiento de los participantes será consciente de la intervención recibida. Dado que AZD1222 y el placebo son visualmente distintos antes de la preparación (debido a las diferencias en el cierre del contenedor), será manejado por un farmacéutico no cegado.”
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comentario: informan de forma explícita que los encargados de evaluar los resultados estarán cegados.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Comentario: no todos los participantes reciben las dos dosis y aun así son contabilizados para el estudio. Cita (del protocolo): “A cada participante que haya recibido al menos una dosis de la intervención del estudio se le hará seguimiento durante el período completo del estudio a menos que el consentimiento se retire específicamente de la participación en el estudio adicional o el participante se pierda durante el seguimiento.”
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: el protocolo del estudio está disponible.
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	Cita: “Una limitación de este ensayo es el desenmascaramiento temprano de la asignación de grupos para más de un tercio de los participantes, cuyos datos fueron censurados

		para la mayoría de los análisis. El desenmascaramiento se produjo porque se autorizó el uso de otras vacunas contra la COVID-19 durante el ensayo, lo que permitió a los participantes tomar decisiones de vacunación individuales.”
--	--	--

**Tabla 6a.** Evaluación del riesgo de sesgo de A.R. Falsey et. al.

Artículo (29). Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021 May;384(19):1824–35.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Dentro de cada cohorte, los participantes serán asignados al azar a uno de los grupos de vacunas en base a una aleatorización generada por un programa de ordenador preparado antes del estudio por o bajo la supervisión del patrocinador.”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: se ha utilizado una medida de asignación central (web).
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: “Los participantes y los investigadores desconocían las asignaciones de los grupos de ensayo durante todo el ensayo.”
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	Cita (del protocolo): “El investigador no recibirá los códigos de la aleatorización. Los códigos se mantendrán dentro del IWRS, que tiene la funcionalidad de permitir que el investigador rompa el cegamiento por un participante individual. En circunstancias normales, el cegamiento no debe romperse hasta que se finalice la base de datos. En caso de emergencia, el investigador puede determinar la identidad de la intervención comunicándose con el IWRS.”
Datos de resultado	Alto riesgo	Comentario: los datos no son todos tras la segunda dosis.

incompletos (sesgo de desgaste)		Cita: “Los datos que se informan aquí se recopilaron después de la administración de la segunda dosis (ya sea de vacuna o de placebo) en la cohorte 1a y después de la primera dosis en la cohorte 3.”
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: el protocolo del estudio está disponible.
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	Comentario: los participantes que no reciben la segunda dosis siguen en el estudio para la evaluación de la eficacia y seguridad de la vacuna.

**Tabla 7a.** Evaluación del riesgo de sesgo de J. Sadoff et. al.

Artículo (30). Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2021 Jun;384(23):2187–201.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita (del protocolo): “Los participantes serán asignados al azar a 1 de 2 grupos de vacunación (vacuna activa [Grupo 1] versus placebo [Grupo 2]). Esto se basará en un programa de aleatorización generado por ordenador preparado antes del estudio por o bajo la supervisión del patrocinador.”
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Comentario: se ha utilizado una medida de asignación central (web).
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Comentario: el ensayo se define como doble ciego. Sin embargo, el personal encargado de administrar la vacuna no lo estará. Cita (del protocolo): “El cegamiento estará garantizado por la preparación de la vacuna del estudio por un farmacéutico no cegado u otro personal calificado del sitio de estudio con la responsabilidad principal de la preparación de la vacuna del estudio y dispensación, y por la administración de la vacuna en una jeringa

		enmascarada por un administrador de vacunas del estudio cegado.”
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Comentario: se menciona de forma implícita que los evaluadores estarán cegados ya que únicamente el personal encargado de la preparación y administración de la vacuna no lo estará.
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Comentario: exponen los participantes que abandonan el estudio. Cita: “Los eventos adversos que conducen al retiro del ensayo se registran durante todo el ensayo.”
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: el protocolo del estudio está disponible.
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro	Comentario: no se han comparado distintos patrones de vacunación, pero los autores han demostrado que en tres continentes los resultados son consistentes con este régimen de vacunación.

**Tabla 8a.** Evaluación del riesgo de sesgo de J. Sadoff et. al.

## ANEXO 2: tablas comparativas de la eficacia según el tipo de vacuna

	R.W. Frenck et. al. (23)	S.J. Thomas et. al. (24)	H.M. El Sahly et. al. (25)	K. Ali et. al. (26)
Sars-CoV-2 previo +/- ( $\geq 14$ días tras dosis 2)	100% (IC del 95% 78,1 a 100)	91,1% (IC del 95% 88,8 a 93)	93.2% (IC del 95% 91.1-94.9)	93,3 % (IC del 95 %, 47,9 a 99,9)
Sars-CoV-2 previo - ( $\geq 14$ días tras dosis 2)	100% (IC del 95% 75,3 a 100)	91,3% IC del 95% (89 a 93,2)	-	-
Tras dosis 1	75% (IC del 95% 7,6 a 95,5).	58,4% (IC del 95% 40,8 a 71,2)	93.1% (IC del 95% 91.0-94.7)	92,7 % (IC del 95 %, 67,8 a 99,2)
Frente a la COVID-19 grave	No hubo casos	96,7% (IC del 95%, 80,3 a 99,9)	98,2% (IC del 95%, 92,8 a 99,6)	-

**Tabla 9a.** Eficacia de las vacunas de ARNm.



	<b>A.R. Falsey et. al. (28)</b>	<b>J. Sadoff et. al. (30)</b>
COVID-19 sintomática	74% (IC del 95%, 65,3 a 80,5)	66,9% (IC del 95%, 59,1 a 73,4)
COVID-19 grave/severa	100% (IC del 95% 71,6 a NE)	76,7% (IC del 95%, 54,6 a 89,1)
SARS-CoV-2 negativo de base	72,9% (IC del 95% 65,6 a 79,9)	-
SARS-CoV-2 positivo de base	100% (IC del 95%, -1760 a NE)	-
Hospitalización	94,2% (IC del 95% 53,3 a 99,3)	-

**Tabla 10a.** Eficacia de las vacunas de vectores adenovirales. NE = no estimado

### ANEXO 3: tablas comparativas de los eventos adversos según el tipo de vacuna

		<b>R. W. French et. al. (23)</b>		<b>S. J. Thomas et. al. (24)</b>		<b>H. M. El Sahly (25)</b>		<b>K. Ali et. al. (26)</b>	
		BNT16 2b2	Placebo	BNT16 2b2	Placebo	mRNA-1273	Placebo	mRNA-1273	Placebo
<b>Dolor en el lugar de inyección</b>	Tras dosis 1	86% (1) 83% (2)	23% (1) 16% (2)	73% (+) 78% (-)	13% (+) 12% (-)	86,9% (a) 73,9% (b)	19,1% (a) 12,9% (b)	93,1%	34,8%
	Tras dosis 2	79% (1) 78% (2)	18% (1) 12% (2)	61% (+) 74% (-)	7% (+) 10% (-)	89,9% (a) 83,2% (b)	18,7% (a) 12% (b)	92,4%	30,3%
<b>Fatiga</b>	Tras dosis 1	60% (1) 60% (2)	41% (1) 39% (2)	45% (+) 43% (-)	19% (+) 29% (-)	38,5% (a) 33,3% (b)	28,8% (a) 22,7% (b)	47,9%	36,6%
	Tras dosis 2	66% (1) 66% (2)	25% (1) 23% (2)	37% (+) 58% (-)	16% (+) 21% (-)	67,8% (a) 58,4% (b)	24,7% (a) 19,6% (b)	67,8%	28,9%
<b>Cefalea</b>	Tras dosis 1	55% (1) 54% (2)	35% (1) 37% (2)	40% (+) 36% (+)	23% (+) 28% (-)	35,3% (a) 24,5% (b)	29% (a) 19,3% (b)	44,6%	38,5%
	Tras dosis 2	65% (1) 66% (2)	24% (1) 24% (2)	35% (+) 49% (-)	19% (+) 20% (-)	63% (a) 46,3% (b)	25,4% (a) 17,9% (b)	70,2%	30,3%
<b>Fiebre</b>	Tras dosis 1	10% (1) 7% (2)	1% (1) 1% (2)	12% (+) 3% (-)	2% (+) 1% (-)	0,9% (a) 0,3% (b)	0,3% (a) 0,2% (b)	2,5%	1%
	Tras dosis 2	20% (1) 17% (2)	1% (1) 0% (2)	8% (+) 15% (-)	1% (+) 0% (-)	17,4% (a) 9,9% (b)	0,3% (a) 0,1% (b)	12,2%	1%
<b>Dolor muscular</b>	Tras dosis 1	24% (1) 27% (2)	13% (1) 14% (2)	31% (+) 19% (-)	11% (+) 10% (-)	23,7% (a) 19,7% (b)	14,3% (a) 11,9% (b)	26,9%	16,6%
	Tras dosis 2	32% (1) 41% (2)	8% (1) 10% (2)	28% (+) 35% (-)	9% (+) 7% (-)	61,7% (a) 47,2% (b)	13% (a) 10,9% (b)	46,6%	12,5%

**Tabla 11a.** Efectos secundarios vacunas de ARNm. (1) = cohorte de 12 a 15 años. (2) = cohorte de 16 a 25 años. (+) = infección previa. (-) = sin infección previa. (a) = cohorte  $\geq 18$ -<65 años. (b) = cohorte  $\geq 65$  años.

		M.N. Ramasamy (27)		A.R. Falsey (28)		J. Sadoff (29)			J. Sadoff (30)	
		ChAdOx1 nCoV-19*	Placebo	ChAdOx1 nCoV-19	Placebo	Ad26.COVS		Placebo	Ad26.COVS	Placebo
						Dosis baja	Dosis alta			
<b>Dolor en el lugar de inyección</b>	Tras dosis 1	61% (a) 43% (b) 20% (c)	-**	58,3%	15,7%	65% (1) 38% (2)	75% (1) 40% (2)	10% (1) 8% (2)	60% (x) 55% (y)	20% (x) 18% (y)
	Tras dosis 2	49% (a) 34% (b) 10% (c)	-**							
<b>Fatiga</b>	Tras dosis 1	76% (a) 50% (b) 41% (c)	-**	49,7%	31,2%	47% (1) 32% (2)	70% (1) 59% (2)	18% (1) 16% (2)	43% (x) 30% (y)	20% (x) 19% (y)
	Tras dosis 2	55% (a) 41% (b) 33% (c)	-**							
<b>Cefalea</b>	Tras dosis 1	65% (a) 50% (b) 41% (c)	-**	50,2%	35,5%	43% (1) 28% (2)	68% (1) 38% (2)	18% (1) 16% (2)	43% (x) 30% (y)	23% (x) 20% (y)
	Tras dosis 2	31% (a) 34% (b) 20% (c)	-**							
<b>Fiebre</b>	Tras dosis 1	24% (a) 0% (b) 0% (c)	-**	7%	0,6%	16% (1) 7% (2)	39% (1) 18% (2)	0% (1) 0% (2)	19% (x) 5% (y)	1% (x) 0% (y)
	Tras dosis 2	0% (a) 0% (b) 0% (c)	-**							
<b>Dolor muscular</b>	Tras dosis 1	53% (a) 37% (b) 18% (c)	-**	41,9%	19,5%	40% (1) 20% (2)	62% (1) 28% (2)	4% (1) 8% (2)	40% (x) 28% (y)	15% (x) 17% (y)
	Tras dosis 2	35% (a) 24% (b) 18% (c)	-**							

**Tabla 12a.** Efectos secundarios vacunas de vectores adenovirales. (1) = cohorte de 18 a 65 años. (2) = cohorte de mayores de 65 años. \*= con dosis estándar. \*\*= no exponen los datos para el placebo. (a) = 18-55 años. (b) = > 65 años. (c) = >70 años. (x) = cohorte de 18 a 59 años. (y) = cohorte mayor de 60 años.