

VACUNAS CONTRA LA COVID 19 EN EL PERÚ: UNA REVISIÓN DE LITERATURA

AUTORES:

Carla Lizet Castañeda – Gamarra¹ ORCID 0000-0002-8179-2585

Gina Karoline Sernades – Huanca¹ ORCID 0000-0002-3507-9818

Karina Maquqhewa – Pereyra¹ ORCID 0000-0002-9620-6593

Kely Nataly Mamani – Huaraya¹ ORCID 0000-0002-8396-6200

Naysha Nataly Camacho – Castillo¹ ORCID 0000-0002-7948-5121

Yakelin Cecilia Merma – Ayme¹ ORCID 0000-0002-1610-3229

FILIACIÓN

1. Escuela Profesional de Medicina Humana, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Perú

RESUMEN

Perú es uno de los países que ha presentado mayores tasas de mortalidad a causa del COVID-19 en las 2 primeras olas de la enfermedad; y actualmente a pesar de haberse confirmado una tercera ola se estima que solo el 75.9% de la población apta para para la vacunación ha recibido una vacunación completa, la cual según varios estudios brinda una protección extra contra la reinfección y brinda, también una respuesta inmunitaria favorable ante variantes circundantes.

Uno de los factores asociados a una vacunación parcial o nula en la sociedad peruana es la desinformación acerca de las vacunas COVID-19. Por lo que, este trabajo tiene como objetivo brindar una información general de las vacunas COVID-19 usadas en el Perú, para así colaborar a quebrantar paradigmas incompletos y/o falsos que se propagan rápidamente en nuestra sociedad y que muchas veces imposibilitan la vacunación parcial o completa de las personas elegibles para recibir la vacuna.

Palabras clave: COVID-19, vacunas COVID-19, SARS-COV-2, Perú

ABSTRACT

Peru is one of the countries that has presented the highest mortality rates due to COVID-19 in the first 2 waves of the disease; and currently, despite the confirmation of a third wave, it is estimated that only 75.9% of the population eligible for vaccination have received a complete vaccination, which according to several studies provides extra protection against reinfection and also provides an immune response favorable to surrounding variants.

One of the factors associated with a partial or no vaccination in Peruvian society is misinformation about COVID-19 vaccines. Therefore, this work aims to provide general information on the COVID-19 vaccines used in Peru, in order to help break incomplete and/or false paradigms that spread rapidly in our society and that often make it impossible to partially or completely vaccinate people eligible to receive the vaccine.

Keywords: COVID-19, COVID-19 vaccines, SARS-COV-2, Peru

INTRODUCCIÓN

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) describe a la inmunización como un proceso por cual una persona adquiere resistencia o inmunidad frente a una enfermedad infecciosa; para esto, en su mayoría de veces se requiere la administración de una vacuna (1). En el contexto de la infección por SARS-COV-2, las vacunas COVID-19 provocan diversas respuestas inmunitarias favorables y preferiblemente desencadenan la formación de anticuerpos neutralizantes contra la proteína de punta del SARS-CoV-2 (2).

La gran conmoción que produjo la COVID-19 ha exhortado a la comunidad científica al desarrollo de diversas vacunas seguras y efectivas para hacer frente a la enfermedad, esto ha dado como resultado el desarrollo de numerosas vacunas. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta el 26 de noviembre del 2021 incluyó a 7 vacunas COVID-19 en la lista de vacunas de uso en emergencias, las que son

BNT162b2 de Pfizer-BioNTech, Oxford/AstraZeneca, Ad26.CoV2 S de Janssen, Vacuna de Moderna contra la COVID-19 (ARNm-1273), Vacuna de Sinopharm contra la COVID-19, Vacuna CoronaVac de Sinovac y la Vacuna BBV152 (Covaxin) de Bharat Biotech.(3).

En el Perú, la autorización para el uso de una vacuna está a cargo de la Dirección General de Medicamentos (DIGEMID) y hasta la fecha se ha autorizado el suministro de cuatro vacunas COVID-19, las que son (4): BNT162b2 de Pfizer-BioNTech que usa una plataforma de ARNm, Oxford/AstraZeneca que es una vacuna de vector viral no replicativo, Vacuna de Sinopharm contra la COVID-19 que es una vacuna de virus completo inactivado y Ad26.CoV2 S de Janssen que es una vacuna vectorial.

En esta revisión se describirán las propiedades y características de las cuatro vacunas antes mencionadas.

VACUNA ASTRAZENECA

La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) fue desarrollada en el Reino Unido por la Universidad de Oxford en conjunto con la empresa farmacéutica AstraZeneca, esta consiste en un vector adenoviral de chimpancé con deficiencia de replicación ChAdOx1, que contiene el gen de la glicoproteína S del SARS-CoV-2 (5).

En un análisis provisional de ensayos controlados aleatorizados realizados en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, que incluyó un total de 11 636 participantes de 18 años o más, esta vacuna tuvo una eficacia del 70,4 % (IC95 %: 54,8-80,6) en la prevención de la COVID-19 sintomática a los 14 días o más después de la segunda dosis (5). Según un estudio posterior a estos ensayos, que incluyó 17 178 participantes, se determinó que la vacuna es eficaz para controlar los síntomas en un 76 % (IC del 95 %: 59,3-85,9) 21 días después de la primera dosis hasta el día 90 (6). Así mismo, en el ensayo internacional de fase III realizado en Estados Unidos, Chile y Perú con un total de 32 451 participantes de 65 años o más, la vacuna tuvo una eficacia del 76% (IC95%: 68-

82%) para prevenir la infección sintomática por SARS-CoV-2 a los 15 días o más después de la segunda dosis, con un intervalo de 29 días entre las dos dosis (7).

Estos resultados fueron respaldados por estudios observacionales en el Reino Unido y varios países, después de la implementación de programas nacionales de vacunación; entre ellos, el estudio cohorte prospectivo más grande de COVID-19 EAVE II, que incluyó más de 600 000 personas vacunadas con al menos una dosis de ChAdOx1, la vacunación con ChAdOx1 se asoció a una efectividad del 88% (IC del 95 %: 75-94) para evitar la hospitalización por COVID-19 a los 28-34 días posteriores a la vacunación(8-10).

Según estudios recientes la eficacia puede reducirse con las nuevas variantes. La eficacia de la vacuna ChAdOx1 para evitar la hospitalización fue del 71% (IC95%: 51-83) tras la primera dosis y del 92% (IC95%: 75-97) tras la segunda en el caso de la variante delta (B.1.617.2), y del 76% (IC95%: 61-85) tras la primera dosis y del 86% (IC95%: 53-96) tras la segunda en el caso de la variante alfa (11).

La vacuna ChAdOx1 consta de dos dosis estándar de 0,5 ml cada una, y se administra por vía intramuscular en el deltoides. Se indica que las dos dosis de la vacuna se pueden administrar con un intervalo de 4 a 12 semanas. Sin embargo, se ha observado que la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna aumentan con un mayor intervalo entre las dos dosis. En personas de 18 a 55 años que recibieron dos dosis, la eficacia fue mayor en aquellos con un intervalo más largo (81,3 % a ≥ 12 semanas) que en aquellos con un intervalo corto (55,1 % a < 6 semanas) entre las dosis. Estos hallazgos respaldan la extensión del intervalo de tiempo para la segunda dosis, por lo que actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que las dos dosis se administren con un intervalo de 8 a 12 semanas (6).

Los eventos adversos locales y sistémicos más frecuentes de esta vacuna son la sensibilidad (68,4 %) y el dolor (58,3 %) en el sitio de la inyección, dolor de cabeza (50,2

%), fatiga (49,7 %), dolor muscular (41,9 %), malestar general (35,0 %), escalofríos (28,2 %), náuseas (15,3 %) y fiebre (7,0 %) (6).

La mayoría de eventos adversos son de intensidad leve o moderada y generalmente se resuelven dentro de 1 a 2 días después de su inicio. Estos eventos ocurren con menos frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera, y generalmente son más leves y menos frecuentes en adultos mayores (≥ 65 años) que en adultos más jóvenes (18–64 años) (6,12,13).

En un estudio se notificaron 3 casos de mielitis transversa, uno de ellos fue considerado como una desmielinización idiopática de segmento corto de la médula espinal con una posible relación con la vacunación de refuerzo con ChAdOx1 nCoV-19, sin embargo, en los otros dos casos se determinó que era poco probable que estuvieran relacionados con la vacunación (5). Se ha asociado con un riesgo extremadamente pequeño de tipos inusuales de eventos trombóticos asociados a trombocitopenia, a lo que se ha denominado síndrome de trombosis con trombocitopenia o de trombocitopenia trombótica (STT). Muchos de estos casos se han asociado con autoanticuerpos dirigidos contra el antígeno del factor plaquetario 4 (PF4). La mayoría de los eventos informados inicialmente ocurrieron dentro de las dos semanas posteriores a la recepción de la dosis inicial de la vacuna y en mujeres menores de 60 años (14–16).

Según los datos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la vacuna se produce en células del riñón embrionario humano (HEK) 293 modificadas genéticamente; una dosis de esta (0,5 ml) contiene 5×10^{10} partículas virales de ChAdOx1-S y excipientes que no son de origen animal o humano.

El 29 de enero de 2021, la EMA recomendó la vacuna de la Universidad de Oxford/AstraZeneca para su autorización de comercialización condicional para prevenir la propagación del SARS-CoV-2 en personas ≥ 18 años. La seguridad de la vacuna se ha demostrado en cuatro ensayos clínicos en el Reino Unido, Brasil y el Sur de África;

de los cuales la EMA consideró para su recomendación el estudio COV002 realizado en el Reino Unido y los resultados del estudio COV003 realizado en Brasil (5,12).

VACUNA PZIFER

La Vacuna Pfizer fue desarrollada por el fabricante BioNTech, Fosun Pharma y Pfizer. El nombre de la investigación es BNT162b2, esta es una vacuna de ARN modificado con nucleósidos formulada con nanopartículas, que sintetizan la glucoproteína viral del Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS COV-2).

Su mecanismo de acción se basa en los ARNm que contienen pseudouridinas (tienen una mayor capacidad de traducción que los ARNm no modificados), a través de este reemplazo se permite dar órdenes a las células para que puedan sintetizar la proteína S la cual se encuentra en la superficie del virus SARS-CoV-2. De esta forma se crean anticuerpos capaces de combatir al virus (17,18).

Además, el uso de la vacuna BNT162b2 se ha aprobado el 23 de diciembre del 2021, en personas mayores a 16 años, luego de haber realizado estudios para comprobar la eficacia y elegibilidad de pacientes (19).

La dosis recomendada incluye una serie primaria que consiste en 2 dosis administradas con 3 semanas (21 días) de diferencia. Cada dosis es de 0.3 ml administradas por vía intramuscular prefiriéndose el musculo deltoides para su aplicación. Actualmente se promueve una dosis de refuerzo la cual fue aprobada el 9 de diciembre del 2021 por la Administración de drogas y alimentos (FDA) (20).

Al ser una vacuna de composición lipídica, es necesario para su almacenamiento temperaturas bajas. Según la OMS se recomienda temperaturas de -80°C y -60°C para almacenar los viales de dosis múltiples. Para uso inmediato de la vacuna, se debe descongelar sin diluir a temperatura ambiente hasta 25°C durante 30 minutos, la cual solo puede ser almacenada por hasta 2 horas (21).

En varios ensayos clínicos, el perfil de seguridad fue favorable durante las pruebas de fase 1 y se comprobaron en la fase 2/3; además existen varios estudios que concluyen que tras la vacuna en personas con y sin evidencia de Covid-19 la eficacia fue del 94.6%. Se advirtieron efectos adversos tales como el dolor de leve a moderado en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza y fiebre que cedieron al uso de analgésicos o antipiréticos después de la administración de la dosis. Las investigaciones consideran que las muertes registradas en los ensayos no tienen ninguna relación con la administración de la vacuna o el placebo (9).

Actualmente con la masiva vacunación en adultos mayores, se ha incrementado el contagio en menores de 12 años, con lo cual se inicia la propuesta de vacunación a este grupo poblacional con el objetivo de disminuir la propagación del virus Covid-19 o la misma variante altamente transmisible B.1.617.2 (delta) (22).

VACUNA JANSSEN/AD26.COVS

La vacuna Ad26.COVS es un vector de adenovirus humano tipo 26 (Ad26) recombinante, incompetente para la replicación que contiene una proteína S SARS-CoV-2 estabilizada por perfusión de la cepa Wuhan 2019 de SARS-CoV-2 (23).

Dentro de sus características generales, se presenta como una suspensión estéril para inyección intramuscular. La vacuna contiene un fragmento de virus modificado como ingrediente activo y otros ingredientes inactivos. Se mantiene en una nevera normal (2-8°C) durante 3 meses y en el congelador, (-15°C a -25°C) durante 2 años. No lleva adyuvantes, ni antibióticos ni conservantes (24).

La inmunogenicidad de esta vacuna en humanos contra las variantes del SARS-CoV-2 no es muy clara, pero si se demostró su eficacia contra la COVID-19 sintomática y la variante B.1.351 (variante sudafricana); respecto a esta última variante, se observó en un ensayo de anticuerpos neutralizantes de pseudovirus basado en luciferasa que había una reacción de forma cruzada con la variante B.1.351, induciendo menor unión

y menor cantidad de anticuerpos neutralizantes contra B.1.351 en macacos Rhesus (25).

En un ensayo de fase 3 a nivel internacional (ENSEMBLE), se mostró la eficacia de la monodosis de la vacuna Ad26.COVID-19.S en la prevención de la COVID-19. Los que recibieron esta vacuna fueron protegidos contra la infección sintomática de Covid-19, SARS-CoV-2 asintomática, enfermedad crítica y grave (que incluye hospitalización y la muerte), incluso en países donde las variantes se consideran relativamente resistentes a la neutralización de anticuerpos (26).

Los receptores con una única inmunización con Ad26.COVID-19.S para el día 8 ya presentaban respuestas de anticuerpos antineutralizantes y vinculantes rápidas y complejas, así como respuestas inmunitarias celulares (25).

Respecto a la eficacia en comparación con otras vacunas como las de ARN mensajero, se encontró que la eficacia contra el Covid-19 alcanzó un nivel similar al de las dos vacunas de ARN mensajero (ARNm), BNT162B2 y ARNm-1273, después de la vacunación; pero luego esta eficacia empezó a disminuir (27).

En los hallazgos del ensayo de fase 1-2 ENSEMBLE realizado para evaluar la seguridad y la eficacia de una dosis única de Ad26.COVID-19.S a 5×10^{10} partículas virales para la prevención de la infección por Covid-19 y SARS-CoV-2 en adultos, se observó que la reacción adversa local más frecuente notificada fue el dolor en el lugar de inyección (48,6%). Las reacciones adversas sistémicas más frecuentes fueron cefalea (38,9%), fatiga (38,2%), mialgia (33,2%) y náuseas (14,2%). Se observó, también una temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ en el 9% de las personas. Las reacciones sistémicas o de inmunogenicidad ocurrieron el día de la inmunización o al día siguiente y se resolvieron dentro de las 24 horas (28).

En la fase 1-2 y en los resultados primarios de la fase 3 del ensayo ENSEMBLE, se observó que los efectos adversos sistémicos aparecieron en el 9% de los pacientes a

los cuales se aplicó bajas dosis y en el 20% de los que se aplicaron dosis altas. Los mayores de 65 años tuvieron menos efectos adversos que los más jóvenes. En conclusión, la vacuna tiene un perfil aceptable de seguridad y reactogenicidad (26).

Desde su autorización el 26 de febrero del 2021 por la Administración de Drogas y alimentos de los E.E.U.U (FDA), hasta el 12 de abril de 2021 ya se habían aplicado aproximadamente 7 millones de dosis de esta vacuna en los E.E.U.U. Del 13 al 23 de abril, la CDC y la FDA recomendaron una pausa en la aplicación de la vacuna ya que se informaron seis casos de trombosis del seno venoso cerebral con trombocitopenia (29,30). Posteriormente luego de reuniones de emergencia el 23 de abril de 2021 el comité asesor sobre prácticas de inmunización reafirmo su recomendación provisional para que se use la vacuna en personas mayores de 18 años, pero ahora la autorización de emergencia para su uso incluye una advertencia sobre eventos raros relacionados a la coagulación (31).

VACUNA SINOPHARM

La vacuna Sinopharm contra el SARS-CoV-2 (VeroCell), también llamada BBIBP-CorV es una vacuna inactiva contra la COVID-19 que va a estimular al sistema inmunológico del cuerpo sin riesgo de causar la enfermedad (32).

Dentro de su mecanismo de acción, la vacuna Sinopharm induce la producción de anticuerpos neutralizantes contra el virus SARS-CoV-2, estos anticuerpos se van a adherir a las proteínas virales, como en las proteínas de espiga que se van a encontrar tachonando su superficie.

Debido a que los coronavirus de la BBIBP-CorV están muertos, pueden inyectarse en el brazo sin que causen COVID-19. Una vez dentro del cuerpo, algunos de los virus inactivados son absorbidos por un tipo de célula inmunitaria llamada célula presentadora de antígenos. Esta célula desgarrar el coronavirus y muestra algunos de sus fragmentos en su superficie, después un linfocito T colaborador puede detectar el fragmento, sí el

fragmento encaja en una de sus proteínas de superficie, el linfocito T se activa y puede ayudar a reclutar otras células inmunitarias para que respondan a la vacuna.

Otro tipo de célula inmunitaria, llamada linfocito B, también puede encontrarse con el coronavirus inactivado; los linfocitos B tienen proteínas de superficie con una enorme variedad de formas, y unas pocas podrían tener la forma adecuada para engancharse al coronavirus. Cuando un linfocito B se aferra, puede arrastrar parte o todo el virus a su interior y presentar fragmentos de coronavirus en su superficie; el linfocito T colaborador activado, también puede engancharse al mismo fragmento. Cuando esto ocurre, el linfocito B también se activa, prolifera y secreta anticuerpos que tienen la misma forma que sus proteínas de superficie (33).

Entonces, una vez vacunado con la BBIBP-CorV, lo que hace el sistema inmunitario es responder a una infección de coronavirus vivos. Los linfocitos B van a producir anticuerpos que se van adherir a los invasores, los anticuerpos dirigidos a la proteína de espiga pueden impedir que el virus entre en las células y otros tipos de anticuerpos pueden bloquear el virus por otros medios.

Un gran ensayo de fase 3 en varios países ha demostrado que dos dosis administradas en un intervalo de 21 días tuvieron una eficacia del 79 % contra la infección sintomática del SARS-CoV-2 a los 14 o más días después de la segunda dosis. La eficacia de la vacuna frente a la hospitalización fue del 79 % (32).

La dosis de administración de la vacuna es en un régimen de dos dosis en un intervalo de 2 a 4 semanas, cada dosis es 0.5 mL(34).

Los posibles eventos adversos (según frecuencia) son en su mayoría de leves a moderados y de corta duración. Dentro de los eventos locales más frecuentes se considera al dolor en el lugar de la inyección y dentro de los eventos sistémicos más frecuentes se encuentran el dolor de cabeza, fiebre, fatiga, mialgia, artralgia, tos, disnea, náuseas, diarrea y prurito (32).

Cuantitativamente, cada jeringa prellenada (o vial) contiene 0.5 mL del producto para cada administración por inyección intramuscular, cada dosis contiene 6.5U de antígeno SARS-CoV-2 inactivado, 0.225 mg de adyuvante de hidróxido de aluminio y la cantidad suficiente de cloruro de sodio, fosfato de hidrógeno disódico y fosfato de dihidrógeno sódico (34).

ACEPTACIÓN DE LAS VACUNAS EN EL PERÚ Y SUS DESAFÍOS

La vacunación contra COVID19 en la población peruana alcanzó a 22.313.305 personas para el 17 de enero del 2022 de vacunación con 2 dosis, la cual representa un índice de vacunación de 75.942 personas con vacunación completa por 100.000 habitantes, tomando en cuenta que la vacuna está siendo aplicada a personas cuya edad sea mayor o igual a 12 años (35).

La aceptación de la vacunación por parte de la población peruana ha sido motivo de estudio desde antes del inicio de la vacunación puesto que este podría representar un desafío para mitigar el impacto de esta enfermedad. En julio del 2020 cuando aún no había vacunas disponibles para el SARS-Cov-2 se realizó una encuesta virtual la cual respondió la siguiente pregunta: “¿Aceptaría usted aplicarse la vacuna contra la COVID-19 apenas se encuentre disponible y sea gratuita en el país?” en la que participaron 732 personas, en este estudio se observó que la aceptación de la vacuna era solo de 49.2%, mientras que 37.6% manifestó estar inseguro sobre la decisión de vacunarse y 13,2% indicó no aceptar la vacunación; las razones más frecuente que señalaban los participantes para no aceptar la vacunación fueron la falta de estudios de las vacunas y su preocupación por los efectos adversos. Así mismo, esta aceptación subóptima se relacionó a la cantidad de información falsa o tendenciosa tanto de la enfermedad como de la vacuna también a la falta de canales oficiales de información por parte de las autoridades sanitarias (36).

En otro estudio realizado en julio de 2021 denominado “Prevalencia y factores asociados a la intención de vacunarse contra la COVID-19 en el Perú” el cual utilizó una encuesta realizada por la Universidad de Maryland, EUA, en Facebook analizándose los datos de 17 162 adultos se observó que la prevalencia de la intención de vacunarse fue de 74,9%; el ser de género femenino y residir en un área rural se asoció con una menor probabilidad de intención de vacunarse, mientras que tener alguna sintomatología de COVID-19, tener inseguridad económica y el miedo a enfermarse o a que un familiar se enferme se asoció a una mayor prevalencia de intención de vacunarse. Así también las recomendaciones brindadas por la OMS, de los médicos y otros profesionales de salud que brindan atención médica y las autoridades sanitarias gubernamentales se asociaron a una mayor prevalencia de intención de vacunarse, mientras que las recomendaciones por parte de políticos se asociaron a una menor prevalencia (37).

Así mismo en el Perú se ha observado que el porcentaje de la aceptación de la vacuna sigue variando con el tiempo incrementando el porcentaje de personas que aceptan vacunarse esto posiblemente con la llegada de las vacunas y la mayor información que ahora se tiene de ellas, como también se ha visto que el factor más importante para esta aceptación es el consejo médico y de profesionales de la salud (37).

La cantidad tan limitada de estudios sobre las vacunas y sus efectos adversos pueden ser factores modificables que ayuden a incrementar la aceptación de las vacunas (36)

DISCUSIÓN

Las vacunas vienen a ser el logro más grande en la medicina y su valor resalto sobre todo durante la pandemia; sin embargo, las vacunas usadas contra el COVID-19 no son 100% seguras ya que aún hay dudas respecto a su eficacia y seguridad, por lo que es importante el desarrollo de nuevos estudios sobre las vacunas COVID-19 en diferentes contextos dado que esto no solo contribuye en la ampliación de conocimientos, sino que

junto a la recomendación del personal de salud son factores importantes que influyen de manera positiva en la aceptación de las vacunas.

Actualmente, el 57% del total de vacunas administradas en el Perú fueron fabricadas por Pfizer- BioNTech, siendo la vacuna más administrada en nuestro país; sin embargo, esta no está exenta de efectos adversos, pero esta es altamente efectiva incluso en variantes circundantes del SARS-COV-2.

En el Perú hasta el momento se ha cubierto el 75% de la población elegible para la vacunación, pero en el contexto de pandemia el objetivo sería cubrir la totalidad de la población y se ha visto que el factor más importante para que las vacunas no sean aceptadas por toda la población peruana es que no se conozcan con claridad los efectos adversos de estas, pese a ello se ha observado que el porcentaje de aceptación ha ido cambiando en el tiempo esto se vio asociado al mayor alcance de información.

FONDOS:

Sin fuentes de financiamiento.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

APROBACIÓN ÉTICA:

No requerido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inmunización - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/inmunizacion>
2. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nature Reviews Immunology* 2021 21:8 [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jan 18];21(8):475–84. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00578-z>
3. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
4. Vacunas Covid 19 – Digemid [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/covid-19/vacunas-covid-19>
5. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* [Internet]. 2021 Jan 9 [cited 2022 Jan 18];397(10269):99–111. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620326611/fulltext>
6. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 2021 Mar 6 [cited 2022 Jan 18];397(10277):881–91. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621004323/fulltext>
7. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Dec 16 [cited 2022 Jan 18];385(25):2348–60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105290>
8. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jan 18];397(10285):1646–57. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621006772/fulltext>
9. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* [Internet]. 2021 May 13 [cited 2022 Jan 18];373. Available from: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088>
10. Katikireddi SV, Cerqueira-Silva T, Vasileiou E, Robertson C, Amele S, Pan J, et al. Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. *The Lancet* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jan 18];399(10319):25–35. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621027549/fulltext>
11. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2022 Jan

- 18];385(7):585–94. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2108891>
12. 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. *The Lancet* [Internet]. 2020 Dec 19 [cited 2022 Jan 18];396(10267):1979–93. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620324661/fulltext>
 13. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Aug 15 [cited 2022 Jan 18];396(10249):467–78. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620316044/fulltext>
 14. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jun 3 [cited 2022 Jan 18];384(22):2124–30. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104882>
 15. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jun 3 [cited 2022 Jan 18];384(22):2092–101. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840>
 16. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Oct 28 [cited 2022 Jan 18];385(18):1680–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2109908>
 17. Kauffman KJ, Mir FF, Jhunjunwala S, Kaczmarek JC, Hurtado JE, Yang JH, et al. Efficacy and immunogenicity of unmodified and pseudouridine-modified mRNA delivered systemically with lipid nanoparticles in vivo. *Biomaterials*. 2016 Dec 1;109:78–87.
 18. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* 2021 595:7868 [Internet]. 2021 May 27 [cited 2022 Jan 18];595(7868):572–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03653-6>
 19. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2022 Jan 18];383(27):2603–15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>
 20. Emergency Use Authorization for Vaccines Explained | FDA [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>
 21. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

22. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Jan 6 [cited 2022 Jan 18];386(1):35–46. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116298>
23. Janssen COVID-19 Vaccine | FDA [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine>
24. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 May 13 [cited 2022 Jan 18];384(19):1824–35. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034201>
25. Jingyou Yu, Lisa H. Tostanoski, Noe B. Mercado, Katherine McMahan, Jinyan Liu, Catherine Jacob-Dolan, et al. Protective efficacy of Ad26.COV2.S against SARS-CoV-2 B.1.351 in macaques _ Enhanced Reader. [cited 2022 Jan 18]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03732-8>
26. Stephenson KE, le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truyers C, et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2022 Jan 18];325(15):1535–44. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777598>
27. Lin D-Y, Gu Y, Wheeler B, Young H, Holloway S, Sunny S-K, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2022 Jan 12 [cited 2022 Jan 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020982>
28. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2022 Jan 18];384(23):2187–201. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101544>
29. Biotech J. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee February 26, 2021 Meeting Briefing Document- FDA. 2021;
30. Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021 May 20;384(20):1964–5.
31. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, et al. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2021 Apr 30 [cited 2022 Jan 18];70(17):651–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7017e4.htm>
32. Organizacion Mundial de la Salud (OMS). Vacuna contra la COVID-19 Explicativo.
33. The New York Times. Vacuna Sinopharm: cuál es su eficacia y cómo funciona [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.nytimes.com/es/interactive/2021/health/sinopharm-vacuna-covid.html>

34. FICHA TECNICA.
35. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 - Gobierno del Perú [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.gob.pe/pongoelhombro#contador-de-vacunados>
36. García-Solorzano FO, Pacheco-Barrios N, Ramos-Ramírez KE, Ortiz Y, Itusaca N, Garcia-Pacotaype L, et al. Aceptación de la vacunación contra la COVID-19 durante la primera ola pandémica en Perú. Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo [Internet]. 2021 Nov 17 [cited 2022 Jan 18];14(Sup1):103–4. Available from: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1191>
37. Herrera-Añazco P, Uyen-Cateriano Á, Urrunaga-Pastor D, Bendezu-Quispe G, Toro-Huamanchumo CJ, Rodríguez-Morales AJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la intención de vacunarse contra la COVID-19 en el Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2021 Nov 17 [cited 2022 Jan 18];38(3):381–90. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/7446/4514>