



Pediatría Basada en la Evidencia

Eficacia y seguridad de las vacunas contra el SARS-CoV-2

M.ª Jesús Esparza Olcina^a, Garazi Fraile Astorga^b, Blanca Juanes de Toledo^c, Eduardo Ortega Páez^d, Juan Ruiz-Canela Cáceres^e

Publicado en Internet:
12-abril-2022

M.ª Jesús Esparza Olcina:
mjesparza8@gmail.com

^aPediatra. Madrid. España • ^bPediatra. CS Can Rull. Sabadell. España

• ^cPediatra. CS Collado Villalba. Madrid. España • ^dPediatra. UGC Góngora.

Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España • ^ePediatra. España.

Resumen

Ha habido un esfuerzo extraordinario, tanto técnico como económico, para producir vacunas eficaces. Las vacunas de las que existen datos de eficacia son las que han publicado resultados de la fase 3. Se resumen los datos más relevantes de estos ensayos clínicos agrupados por tipo de vacuna.

Mientras que los datos de eficacia se obtienen en ensayos clínicos, la efectividad ha de medirse en la vida real, teniendo en cuenta que las vacunas se han empezado a implementar en España el 27 de diciembre de 2020. Las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 parecen seguras y eficaces, con una calidad de la evidencia moderada.

En el momento actual se ha vacunado de forma universal a la población adulta (primer grupo en tener evidencias de eficacia y seguridad vacunal) con las vacunas disponibles y según grupos de riesgo establecidos por el Ministerio de Sanidad, posteriormente se han ido incorporando otros grupos como embarazadas y adolescentes, y recientemente se ha incorporado el grupo de escolares entre 5 y 11 años tras la publicación de eficacia y seguridad vacunal en esta franja de edad de una de las vacunas autorizadas en la Unión Europea.

A pesar de las limitaciones que presentan los ensayos clínicos, la situación de pandemia actual con gran amenaza para la salud pública y la gran pérdida de vidas que produce la enfermedad por SARS-CoV-2, hace que el balance riesgo beneficio sea favorable a la vacunación.

Palabras clave:
• COVID-19
• Infección por SARS-CoV-2
• Niños
• Vacunación

Efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccines

Abstract

There has been an extraordinary effort, technical as well as economic to produce effective vaccines. The vaccines with known effectiveness data are those that have published phase 3 results. The most relevant data of these clinical trials are resumed here grouped by type of vaccine.

While data on effectiveness are obtained from clinical trials, the effectiveness must be measured in real life, considering that vaccines have been implemented in Spain since December 27, 2020. The vaccines to prevent SARS-CoV-2 infections seem safe and effective, with a moderate quality of the evidence.

Currently, the adult population has been vaccinated (first age group with evidence of effectiveness and safety) with the available vaccines and according to risk groups established by the Health Ministry, afterwards other groups have been added such as pregnant women and adolescents, and recently the schoolers 5 to 11 years after the publication of effectiveness and safety in this age group of one of the vaccines authorized in the European Union.

Despite the limitations of the published clinical trials, the current pandemic situation means a great public health threat and an enormous loss of lives due to SAS-Cov-2, which makes the risk benefit balance favorable to vaccination.

Key words:
• Children
• COVID-19
• SARS-CoV-2 infection
• Vaccination

Cómo citar este artículo: Esparza Olcina MJ, Fraile Astorga G, Juanes de Toledo B, Ortega Páez E, Ruiz-Canela Cáceres J. Eficacia y seguridad de las vacunas contra el SARS-CoV-2. Rev Pediatr Aten Primaria. 2022;24:e171-e182.

INTRODUCCIÓN

El grupo de trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia, de la AEP y de la AEPap, decidió en julio de 2020 acometer la tarea de la elaboración de un documento técnico sobre la infección por SARS-CoV-2. La primera versión del documento, con título *COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia* se publicó en abril de 2021 y fue incluida en el catálogo de guías de práctica clínica del portal GuiaSalud del Sistema Nacional de Salud (<https://portal.guiasalud.es/gpc/610-covid-19-pediatria/>). En la actualidad el documento está siendo actualizado. El capítulo n.^º 6 se refiere a la vacunación contra el SARS-CoV-2, y es el que publicamos ahora en una versión resumida.

Preguntas para responder:

1. ¿Cuál es el estado actual de las vacunas contra la COVID-19?
2. ¿Cuál es la eficacia y la efectividad de la vacunación contra el SARS-CoV-2?
3. ¿Qué duración tiene la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2?
4. ¿Qué efectos adversos se derivan de la vacunación contra el SARS-CoV-2?
5. ¿Qué pauta de vacunación es la más adecuada?
6. ¿Qué grupos de población deberían recibir la vacuna contra el SARS-CoV-2?

¿CUÁL ES EL ESTADO ACTUAL DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19?

Ha habido un esfuerzo extraordinario, tanto técnico como económico, para producir vacunas eficaces.

En la Unión Europea hasta diciembre de 2021 se han autorizado cinco vacunas contra la COVID-19: *Comirnaty* (Pfizer-BioNTech) el 21 de diciembre de 2020, *Spikevax* (Moderna) el 6 de enero de 2021, *Vaxcevria* (AstraZeneca) el 29 de febrero de 2021, *COVID-19 vaccine Janssen* el 11 de marzo de 2021 y *Nuvaxovid* (Novavax) el 20 de diciembre de 2021.

La European Medicines Agency (EMA) publica continuas actualizaciones sobre la información de las distintas vacunas contra la COVID-19 y del proceso de autorización en la Unión Europea (www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates).

Existen vacunas que se están administrando en distintos países fuera de la Unión Europea y que no están disponibles en España, algunas de ellas precalificadas por la OMS y otras no. En el documento del Programa de Vacunación COVID en Andalucía, actualización del 10 de octubre de 2021, páginas 104 y 105, se relacionan estas vacunas (www.junta-deandalucia.es/export/drupaljda/instrucion_vacunacion_covid_andalucia_211018.pdf). En la página web de la OMS figuran 10 vacunas autorizadas a fecha de 21 de diciembre de 2021 ([https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/](http://covid19.trackvaccines.org/agency/who/)).

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL SARS-CoV-2?

Eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2

Las vacunas de las que existen datos de eficacia son las que han publicado resultados de la fase 3.

Eficacia de las vacunas de vector viral no replicante

La vacuna rusa, de Gamaleya o Sputnik V¹, es la primera vacuna registrada en el mundo. El estudio principal que sustenta la eficacia de Sputnik es un ECA doble ciego con más de 20 000 pacientes, publicado en Lancet. Recibieron la vacuna 14 964 participantes y placebo 4902. Eficacia vacunal: 91,6% (IC 95%: 85,6 a 95,2%). Esta vacuna no está autorizada por la OMS ni por la Unión Europea.

La conocida como vacuna de Oxford y de AstraZeneca (AZ) utiliza adenovirus de chimpancé que veñculiza la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 documentada con cuatro ECA, realizados en Brasil, Sudáfrica y Reino Unido^{2,3}. Tienen como medida de resultado el número de casos sintomáticos de COVID-19 ocurridos hasta diciembre de 2020, en cinco me-

ses de seguimiento de 17 178 participantes. La eficacia vacunal (EV) global más de 21 días después de la segunda dosis fue del 70,4% (IC 95%: 54,6 a 80,6%). Esta vacuna tiene la ventaja de un precio muy asequible, y un procedimiento de conservación sencillo, que solo requiere una cadena de refrigeración estándar.

La vacuna de la farmacéutica Janssen⁴ es una vacuna que utiliza un adenovirus modificado fundamentada en un ECA con 19 630 participantes asignados al grupo experimental que recibieron una única dosis Ad26.COV2.S y 19 691 al grupo control que recibieron placebo. La eficacia fue del 66,9% (IC 95% ajustado: 59 a 73,4%) a los 28 días postadministración.

En el 2.^º informe “Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España” del 13 de octubre de 2021⁵, en población de 50-59 años (en la que se ha administrado diferentes vacunas) se observa una menor efectividad de la vacunación Janssen respecto a Comirnaty y Spikevax en cuanto a infección sintomática (56, 78 y 89% respectivamente) y hospitalización (86, 97 y 98%). Esto, junto con los resultados de estudios con pautas heterólogas, han llevado a concluir⁶ que, tras la primovacunación con una dosis de Janssen, se recomienda administrar como dosis de recuerdo una vacuna de ARN mensajero (Comirnaty o Spikevax) a partir de tres meses de la primovacunación.

Eficacia de las vacunas basadas en ARN mensajero

La vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2), en España Comirnaty, se basa en ARNm que codifica la proteína S del virus SARS-CoV-2. La evidencia publicada principal de la vacuna Comirnaty proviene de un ECA⁷, que reclutó más de 43 000 participantes.

Los resultados indican que la vacuna Comirnaty fue eficaz en un 95,0% (IC 95%: 90,3 a 97,6%) en la prevención de COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio en personas sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2.

Recientemente se ha publicado un ECA multinacional, con datos de seguimiento a seis meses tras la segunda dosis que incluye participantes de 12 años o más⁸. La eficacia vacunal frente a COVID-19 sintomático observada entre 7 días y 6 meses tras la segunda dosis es de 91,1% (IC 95%: 88,8 a 93,0%). Para COVID-19 grave la eficacia vacunal fue de 96,7% (IC 95%: 80,3 a 99,9%).

En mayo de 2021 publican sus primeros resultados en adolescentes. Se trata de un ECA⁹, en el que se incluyen 2260 adolescentes de 12 a 15 años. De ellos, 1131 recibieron dos dosis de vacuna y 1129 dos dosis de placebo, ambos separados 21 días. Se presentan datos de inmunogenicidad, seguridad y efectividad vacunal, y se hace una comparación descriptiva respecto al grupo de 16 a 25 años. Se obtuvo una efectividad vacunal observada del 100% (IC 95%: 75,3 a 100%).

En noviembre de 2021 publican resultados de un ECA fase 1-2-3 en el subgrupo de edad de 5 a 11 años¹⁰. En fase 2-3 se incluyen 2268 niños de entre 5 y 11 años (aleatorizados 2:1, 1517 recibieron dos dosis de 10 µg de vacuna separado por 21 días y 751 recibieron placebo). La ratio de la media geométrica de los anticuerpos neutralizantes un mes tras recibir la segunda dosis respecto del grupo de 16 a 25 años (estos con dosis de 30 µg) fue de 1,04 (IC 95%: 0,93 a 1,18), cumpliendo con el objetivo pre establecido.

La segunda vacuna de este grupo, con resultados publicados de la fase 3, es la vacuna producida por la farmacéutica Moderna. Se sustenta en un ECA doble ciego con 30 420 participantes. La eficacia de la vacuna para prevención de la enfermedad sintomática fue del 94,1% (IC 95%: 89,3 a 96,8%) por intención para tratar.

En junio de 2021 se publica el estudio TEENCO-VE¹¹, ECA de fase 2/3, controlado con placebo que incluye a 3732 adolescentes de 12 a 17 años de Estados Unidos, con 2489 adolescentes que reciben dos dosis de vacuna separadas 28 días y 1243 adolescentes que reciben dos dosis de placebo. Se cumple su objetivo principal que es la no inferioridad en la respuesta inmune respecto al grupo de 18 a 25 años (ratio del título medio geométrico

de anticuerpos neutralizantes en adolescentes respecto a adultos jóvenes de 1,08 [IC 95%: 0,94 a 1,24]).

Eficacia de las vacunas inactivadas basadas en subunidades de proteínas

La vacuna NVX-VoV2373 (Nuvaxovid, de Novavax) es una vacuna recombinante de nanopartículas de proteínas de la espícula viral con el adyuvante Matrix-M. En Reino Unido se ha realizado un ECA de fase 3¹², con dos dosis separadas 21 días en adultos sanos o con enfermedad crónica estable, de 18 a 84 años. Se refiere que 15 139 personas recibieron al menos una dosis (7569) o placebo (7570); eficacia a partir de 7 días tras la segunda dosis: 89,7% (IC 95%: 80,2 a 94,6%).

Eficacia de las vacunas inactivadas de virus completos

Se han publicado resultados preliminares de un ECA de fase 3 de dos vacunas¹³ desarrolladas por Sinopharm (China). El ECA se ha realizado en Emiratos Árabes y Barhein en adultos, con dos dosis separadas 21 días: vacuna WIV04 ($n = 13\ 459$); vacuna HB02 ($n = 13\ 465$) y GC (adyuvante de aluminio) ($n = 13\ 458$). La eficacia frente a COVID-19 confirmado por el laboratorio 14 días después de la segunda dosis fue del 72,8% (IC 95%: 58,1 a 82,4%) para WIV04 y 78,1% (IC 95%: 64,8 a 86,3%) para HB02.

También en China se está desarrollando una vacuna por Sinovac. Su nombre comercial es CoronaVac y se han publicado resultados de la fase 3 de dos ECA. El primero¹⁴ se trata de un ECA realizado en Chile, que no ha publicado todavía datos de eficacia, solo de seguridad e inmunogenicidad. Concluye que la vacuna es segura e inmunógena. El segundo, en Brasil¹⁵, realizado en trabajadores sanitarios, de los cuales 9823 cumplimentaron los requisitos para participar en el análisis (GI $n = 4953$; GC [placebo] $n = 4870$) dieron una eficacia frente a COVID-19 sintomático del 50,7% (IC 95%: 36,0 a 62,0%), y frente a COVID-19 moderado y grave del 100% (IC 95%: 56,4 a 100%).

Comparativa de las eficacias de las vacunas contra la COVID-19

En todos los estudios revisados se ha evaluado solo la eficacia vacunal como reducción del riesgo relativo (RRR), es decir, la proporción de la tasa de ataque en individuos expuestos a la vacuna y en los no expuestos a la vacuna, expresados como el complementario del riesgo relativo (1-RR). Este varía entre las diferentes poblaciones con el tiempo de estudio del trabajo evaluado y considera solo la reducción el riesgo en los que se han realizado el ECA. Sin embargo, la reducción absoluta de riesgo (RAR) nos informa de las diferencias de tasa de ataque entre los vacunados frente a los no vacunados considerando toda la población. A partir de la RAR se puede derivar la efectividad vacunal como el número necesario para vacunar (NNV = 1/RRA), entendido como el número de vacunas que hay que administrar para prevenir un caso de COVID-19, que es sensible al riesgo basal (riesgo de enfermar en el grupo control); cuanto mayor es el riesgo basal menor es el NNV, luego mayor es la efectividad. En la **Tabla 1** mostramos una reconstrucción de las medidas de efecto relativas (RRR) y absolutas (RAR, NNV) de las distintas vacunas, cálculos realizados por los revisores a partir de los datos originales. Así podemos observar que el menor NNV es el de AZ a mitad de dosis (NNV 52; IC 95%: 36 a 89) con un riesgo basal de 1,6% y el mayor NNV corresponde a Pfizer para COVID-19 grave (NNV 2715; IC 95%: 1469 a 17 960) con un riesgo basal de 0,041%.

Nuevas cepas y eficacia vacunal

Al igual que otros virus ARN como el de la gripe o el VIH, el SARS-CoV-2 puede presentar variantes que escapan a la neutralización de los anticuerpos. Es una mutación de escape inmunológico adaptativo. El 31 de mayo de 2021 la OMS anunció un cambio de nomenclatura de estas variantes, adoptando el alfabeto griego y clasifican las variantes en VOI (variantes de interés, en inglés *variants of interest*) y VOC (variantes preocupantes, en inglés *variants of concern*). La lista de VOI y VOC está en continuo cambio.

Tabla 1. Medidas de impacto absolutas y relativas de las diferentes vacunas contra la COVID-19

Vacuna	Rae* (%) IC 95%	Rane* (%) IC 95%	RR* IC 95%	RAR* (%) IC 95%	RRR* (%) IC 95%	NNV* IC 95%
Gamaleya (Sputnik V)	0,1 (0,05 a 0,16)	1,26 (0,95 a 1,17)	0,085 (0,05 a 0,14)	1,15 0,84 a 1,47	91,6 (85 a 95,2)	86 68 a 118
Pfizer (COVID-19 moderado)	0,037 (0,01 a 0,06)	0,746 (0,63 a 0,86)	0,049 0,02 a 0,1)	0,71 0,6 a 0,82	95,06 79,3 a 100)	142 122 a 169
Pfizer (COVID-19 grave)	0,05 (0 a 0,014)	0,041 (0,01 a 0,06)	0,11 (0,014 a 0,87)	0,037 (0,008 a 0,0065)	88,8 (20,03 a 100)	2715 (1469 a 17 960)
A-Z total	0,51 0,33 a 0,7	1,73 1,4 a 2	0,29 0,19 a 0,44	1,21 0,83 a 1,6	70,4 54,8 a 80,6	83 63 a 100
A-Z mitad de dosis	0,6 0,37 a 0,83	1,6 1,2 a 1,9	0,1 0,031 a 0,32	1,96 1,15 a 2,7	90 67,4 a 97	52 36 a 89
A-Z dosis estándar	0,2 0 a 4,6	2,2 1,4 a 2,9	0,38 0,24 a 0,59	0,99 0,55 a 1,42	62,1 41 a 75,7	102 71 a 182
Moderna (sintomáticos)	0,072 0,03 a 0,11	1,2 1,04 a 1,39	0,059 0,032 a 0,1	1,14 0,96 a 1,32	94,05 79,3 a 100	88 76 a 104
Moderna (COVID-19 grave)	0 0,12 a 0,26	0,19 0,12 a 0,26	0	0,19 0,12 a 0,27	100 64 a 100	508 371 a 804
Janssen (COVID-19 moderado a grave)	0,6 0,48 a 0,7	1,7 1,5 a 1,9	0,33 0,27 a 0,41	1,17 0,96 a 1,39	66,9 (54 a 73,4)	86 72 a 104

*Estimación puntual con intervalo de confianza del 95%. Realizado a partir de los datos originales con Calcupedev (www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/).

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; **NNV:** número necesario para vacunar (1/RAR); **Rae:** riesgo absoluto/tasa de eventos en el grupo expuesto a vacunación; **Rane:** riesgo absoluto/tasa de eventos grupo no expuesto a vacunación; **RAR:** reducción absoluta de riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo (equivalente a la eficacia vacunal).

El número de países donde se ha confirmado la presencia de las variantes del SARS-CoV-2, así como la tabla resumen de las variantes actuales y de la EV, se puede consultar en el COVID-19 Weekly Epidemiological Update de la OMS.

Efectividad de las vacunas contra el SARS-CoV-2

Mientras que los datos de eficacia se obtienen en ensayos clínicos, la efectividad ha de medirse en la vida real de aplicación del fármaco que se estudie: en este caso las vacunaciones, que se han empezado a implementar en España el 27 de diciembre de 2020.

El Instituto de Salud Carlos III publica un estudio de cohortes realizado en población que vive en residencias y que tiene más 65 años, se incluye a un total de 299 209 personas de toda España¹⁶; el 99,0% tenían ≥1 dosis, y el 92,6% dos dosis. Del total el 99,8% de las vacunas administradas en este grupo fueron la de Pfizer-BioNTech. La efectividad vacunal para las personas vacunadas que no ha-

bían padecido previamente la infección fue del 81,8% (IC 95%: 81,0 a 82,7%); en los que habían padecido la infección la efectividad vacunal fue del 56,8% (IC 95%: 47,1 a 67,7%). En este estudio valoran la protección indirecta a las personas no vacunadas, ya que en ellas descendió el riesgo de padecer COVID-19 un 81,4% (IC 95%: 73,3 a 90,3%).

En Israel se ha administrado masiva y rápidamente la vacuna de Pfizer-BioNTech a su población. Un estudio observacional en 1 163 534 personas¹⁷ calcula cinco resultados de efectividad y dos períodos de tiempo: 14 a 20 días tras la primera dosis y siete o más días tras la segunda: infección documentada 46% (IC 95%: 40 a 51%) y 92% (IC 95%: 88 a 95%); COVID-19 sintomática 57% (IC 95%: 50 a 63%) y 94% (IC 95%: 87 a 98%); hospitalización 74% (IC 95%: 56 a 86%) y 87% (IC 95%: 55 a 100%); infección grave 62% (IC 95%: 39 a 80%) y 92% (IC 95%: 75 a 100%); efectividad para evitar la muerte por COVID-19, 72% (IC 95%: 19 a 100%) entre los días 14 a 20 tras la primera dosis.

En Escocia, en un estudio de cohortes prospectivo, sobre 1 331 993 mayores de 18 años vacunados, comparados con 3 077 595 no vacunados, la primera dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) se asoció a una disminución de la hospitalización por COVID-19 28 a 34 días después del 91% (IC 95%: 85 a 94%); el resultado con ChAdOx1 (AstraZeneca) fue 88% (IC 95%: 75 a 94%)¹⁸.

¿QUÉ DURACIÓN TIENE LA INMUNIDAD INDUCIDA POR LA VACUNACIÓN CONTRA EL SARS-CoV-2?

Se desconoce la duración de la inmunidad inducida por la vacunación contra el SARS-CoV-2. Baraniuk C¹⁹ sugiere que los anticuerpos inducidos por las vacunas COVID duran al menos 6-8 meses, aunque es probable que las células de memoria B y T permanezcan activas durante un tiempo mayor. De cualquier modo, la duración de la protección dependerá finalmente de los cambios adaptativos de las variantes circulantes.

Los anticuerpos generados por la vacuna de AstraZeneca³ se mantuvieron los primeros tres meses, GMR (*geometric mean ratio*) 0,66 (IC 95%: 0,59 a 0,74). En el grupo de edad de 18 a 55 años, la primera vacunación con un intervalo igual o mayor a 12 semanas frente a menos de 6 semanas duplicó los GMR (GMR: 2,32 [IC 95%: 2,01 a 2,68]).

La protección inducida tras la pauta completa de la vacuna BNT162b2 disminuyó progresivamente a partir del segundo mes, pero la efectividad frente a enfermedad grave, crítica y fatal persistió en niveles altos a los 6 meses (81,8% [IC 95%: 18,5 a 95,9%])²⁰.

¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS SE DERIVAN DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL SARS-CoV-2?

En general, todas las vacunas con resultados de seguridad nos informan que los efectos adversos (EA) son de leves a moderados y transitorios. No obstante, los ensayos clínicos siguen en marcha para determinar la potencial aparición de efectos poco frecuentes o efectos a medio o largo plazo.

Efectos adversos de las vacunas de vector viral no replicante

La vacuna de AstraZeneca en el análisis de la seguridad notificó efectos adversos (EA) graves en 235 participantes, 108 en el GI (0,9%) y 127 en el GC (1,1%) con siete fallecimientos no relacionados con la vacuna.

La vacuna Sputnik V informó de EA graves en el 0,3% vacunados frente al 0,4% del placebo y tres fallecimientos se descartaron que tuvieran relación con la vacuna

Respecto a la vacuna Janssen la reactogenicidad fue mayor con Ad26.COV2.S que con placebo, pero en general fue leve a moderada y transitoria. Se produjeron tres muertes en el grupo de la vacuna (ninguna estaba relacionada con COVID-19) y 16 en el grupo de placebo (5 estaban relacionadas con la COVID-19).

En una revisión sistemática con metaanálisis de las vacunas contra SARS-CoV-2²¹, los resultados de vacunas inactivadas, basadas en ARNm y de vectores virales describen una prevalencia total de efectos adversos del 23,0% (IC 95%: 20,0 a 26,0%, $I^2 = 55,71\%$), 48,8% (IC 95%: 28,0 a 84,0%, $I^2 = 99,99\%$) y 76,0% (IC 95%: 69,0 a 84,0%, $I^2 = 84,46\%$) respectivamente. Los riesgos relativos (RR) agrupados de las reacciones adversas totales (RR: 1,75 [IC 95%: 1,59 a 1,92]), reacciones adversas sistémicas (RR: 1,41 [IC 95%: 1,11 a 1,78]) y reacciones locales (RR: 4,49 [IC 95%: 3,79 a 5,30]) para todas las vacunas fueron significativamente mayores en el grupo vacunado, pero la heterogeneidad en estos metaanálisis fue importante ($I^2: 92,76; 99,09$ y 93,86% respectivamente).

Un estudio de cohorte poblacional realizado en Dinamarca y Noruega²² en población entre los 18 y 65 años, que recibieron la primera dosis de la vacuna AZ, se obtuvieron las tasas estandarizadas de morbilidad (TEM) para tromboembolismo arterial (TEA) y venoso (TEV), comparando las presentadas por las vacunas con las esperadas en la población general, a partir de los 28 días posvacunación. No hubo diferencias estadísticas significativas para TEA (TEM 0,97; IC 95%: 0,77 a 1,20), pero sí para la TEV (TEM de 1,97; IC 95%: 1,50 a 2,45) siendo 11 (IC

95%: 5,6 a 17,0) eventos por exceso por 100 000 vacunaciones, sobre todo en la población de 18 a 44 años (TEM: 1,58; IC 95%: 1,09 a 2,20) frente a las de 45 a 75 años. Se observó una TEV cerebral superior a la esperada: TEM 20,25 (IC 95%: 8,14 a 41,73) con un exceso de 2,5 (IC 95%: 0,9 a 5,2) eventos por 100 000 vacunaciones. No hubo diferencias significativas en la TEM para cualquier trombocitopenia y/o trastorno de la coagulación (TEM: 1,52; IC 95%: 0,97 a 2,25) ni para cualquier sangrado (TEM: 1,23; IC 95%: 0,97 a 1,55). Estos hallazgos debemos interpretarlos con cautela y ponerse en valor con los efectos beneficiosos de la vacuna, en el contexto del país determinado.

Efectos adversos de las vacunas basadas en ARN mensajero

Entre los vacunados con la vacuna de Pfizer-BioNTech las reacciones adversas sistémicas se notificaron con mayor frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera, sin diferencias entre las dosis, excepto cansancio (3,8%) y cefalea (2%) tras la segunda dosis.

La vacuna de Moderna informó de que los EA locales fueron más frecuentes en el grupo vacunal tras la primera dosis (84,2 frente al 19,8%) y tras la 2.^a dosis (88,6 frente al 18,8%), siendo el más frecuente el dolor en el punto de la inyección. Los EA sistémicos también fueron más frecuentes en el grupo vacunal (54,9 frente al 42,2% tras primera dosis y 79,4 frente al 36,5% tras la 2.^a dosis) siendo los más comunes el cansancio y la cefalea. Las reacciones de hipersensibilidad fueron similares en ambos grupos.

En la revisión sistemática con metaanálisis comentada anteriormente²¹, en el grupo de vacunas ARNm, describen una prevalencia total de EA del 48,0% (IC 95%: 28 al 84%, $I^2 = 99,99\%$). Comparadas con grupo control, presentaron mayores EA sistémicos, fiebre (RR: 7,90; IC 95%: 2,72 a 22,94, $I^2 = 94,88\%$), cefalea (RR: 2,06; IC 95%: 1,49 a 2,83, $I^2 = 98,9\%$), astenia (RR: 1,98, IC 95%: 1,46 a 2,67, $I^2 = 99,04\%$). No hubo diferencias entre las distintas dosis.

En general sin diferenciar los dos grupos de vacunas, los EA generales son más frecuentes en el grupo de

edad de >56 años, fiebre (RR: 1,83; IC 95%: 1,30 a 2,57, $I^2 = 51,26\%$) y astenia (RR: 1,41; IC 95%: 1,26 a 1,59, $I^2 = 61,97\%$). Los EA locales, en cambio, son más frecuentes en <56 años, dolor (RR: 1,31; IC 95%: 1,17 a 1,45, $I^2 = 85,95\%$), enrojecimiento (RR: 0,89; IC 95%: 0,74 a 1,07, $I^2 = 0\%$), e hinchazón (RR: 0,87; IC 95%: 0,74 a 1,03, $I^2 = 0\%$).

Utilizando los casos de miocarditis notificados al VAERS²³ con inicio dentro de los siete días posteriores a la segunda dosis de una vacuna de ARNm, se calcularon las tasas brutas de notificación (utilizando casos confirmados y no confirmados) por millón de receptores de la segunda dosis, empleando los datos nacionales de administración de la vacuna contra el SARS-CoV-2 a 11 de junio de 2021. Las tasas de notificación de miocarditis totales fueron 40,6 casos por millón de segundas dosis de vacunas de ARNm en varones de 12 a 29 años y 2,4 por millón de segundas dosis en varones ≥30 años. Las tasas de notificación entre las mujeres de estos grupos de edad fueron de 4,2 y 1 por millón de segundos de dosis, respectivamente. Las tasas de notificación más altas se obtuvieron entre los hombres de 12 a 17 años y los de 18 a 24 años (62,8 y 50,5 casos de miocarditis notificados por millón de segundas dosis administradas de la vacuna de ARNm, respectivamente). También se evaluaron las tasas de miocarditis del *Vaccine Safety Datalink* (VSD), basadas en registros médicos electrónicos. Aunque los valores eran demasiado pequeños para mostrar tasas en todos los subgrupos por edad, los datos de VSD indicaron un mayor riesgo de miocarditis en los siete días posteriores a la recepción de la dosis 1 o la dosis 2 de una vacuna de ARNm COVID-19 en comparación con el riesgo 22-42 días después de la segunda dosis, particularmente entre los hombres más jóvenes después de la segunda dosis.

Entre los pacientes de un gran sistema de salud israelí que habían recibido al menos una dosis de la vacuna BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech), la incidencia estimada de miocarditis fue de 2,13 casos por cada 100 000 personas²⁴; la mayor incidencia fue entre los pacientes varones entre las edades de 16 y 29 años. La mayoría de los casos de

miocarditis fueron de gravedad leve o moderada, con mayor frecuencia después de la segunda dosis.

Información de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de farmacovigilancia en España

El resumen del 10.^º informe de farmacovigilancia del día 16 de noviembre de 2021 refiere:

- El PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la EMA ha concluido que no existe suficiente evidencia de una posible relación causal entre la exposición a la vacuna de Pfizer, Moderna, AZ y Janssen y los casos de síndrome inflamatorio multisistémico. Este aspecto de seguridad continuará bajo estrecha vigilancia y se tomarán las medidas apropiadas en caso necesario.
- Se ha identificado como posible relación de las vacunas de ARNm (Comirnaty, Spikevax) la aparición de miocarditis y pericarditis.
- Con base en la evaluación de la información disponible, el PRAC ha concluido que no existe suficiente evidencia que apoye una posible relación causal entre esta vacuna y la aparición de trastornos menstruales con la vacuna de Janssen.
- Se ha identificado como posible reacción adversa con frecuencia desconocida la trombosis de senos venosos cerebrales sin trombocitopenia para Vaxzevria.

En este informe se refieren las notificaciones de acontecimientos adversos que han ocurrido después de recibir una vacuna, no necesariamente son causados por la vacuna.

Información detallada en www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/10o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/

¿QUÉ PAUTA DE VACUNACIÓN ES LA MÁS ADECUADA?

Las distintas pautas y dosis de vacuna son las que cada vacuna indica en su ficha técnica.

En relación con la vacunación mixta (combinando distintas vacunas), el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) valora con cautela su indicación: “El ECDC y la EMA declaran no estar en condiciones de hacer recomendaciones sobre estas pautas mixtas, pero recuerdan que es una práctica con fundamentos científicos, y para la que, en el caso de la COVID-19, ya se cuenta con datos preliminares favorables, como”:

- España: pauta Vaxzevria más Comirnaty (AM. Borobia, 2021²⁵, comentado por T. Duarte-Salles, 2021²⁶).
- Alemania: pauta Vaxzevria más Comirnaty (R. Gross, 2021²⁷) y pauta Vaxzevria más Comirnaty frente a dos dosis de Comirnaty (D. Hillus, 2021²⁸).
- Reino Unido: distintas combinaciones de Vaxzevria y Comirnaty (X. Liu, 2021²⁹).

Otras referencias, aparte de las citadas por el ECDC & EMA también apuntan en el mismo sentido: dos dosis de Vaxzevria frente a Vaxzevria más Comirnaty (J. Barros-Martins, 2021³⁰), Vaxzevria y Spikevax (J. Normark, 2021³¹), y Vaxzevria y cualquier vacuna de ARNm frente a dos dosis de las vacunas de ARNm (T. Schmidt, 2021³²).

¿QUÉ GRUPOS DE POBLACIÓN DEBERÍAN RECIBIR LA VACUNA CONTRA EL SARS-CoV-2?

En el momento actual se ha vacunado de forma universal a la población adulta (primer grupo en tener evidencias de eficacia y seguridad vacunal) con las vacunas disponibles y según grupos de riesgo establecidos por el Ministerio de Sanidad, posteriormente se han ido incorporando otros grupos como embarazadas y adolescentes, y recientemente se ha incorporado el grupo de escolares entre 5 y 11 años tras la publicación de eficacia y seguridad vacunal en esta franja de edad de una de las vacunas autorizadas en la Unión Europea.

El riesgo de enfermedad COVID-19 grave es mayor en embarazadas, especialmente si tienen factores

de riesgo como diabetes u obesidad^{33,34}, con un riesgo tres veces mayor de ingresar en una unidad de cuidados intensivos, 2,9 veces más riesgo de necesitar ventilación invasiva, 2,4 veces más riesgo de necesitar oxigenación por membrana extracorpórea y la probabilidad de muerte se multiplica por 1,7 según datos del *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR)³⁵ del CDC.

El perfil de reactogenicidad es aceptable (las embarazadas presentan dolor local con más frecuencia que las no embarazadas y efectos sistémicos como cefalea, mialgias o fiebre con menor frecuencia) según datos publicados en *The New England Journal of Medicine*³⁶ que recopilan la información de tres registros nacionales de seguridad de vacunas de USA (v-Safe, v-Safe Pregnancy y VAERS). No se ha observado aumento en el porcentaje de complicaciones obstétricas (como aborto, malformaciones congénitas o recién nacido pequeño para la edad gestacional)^{36,37}.

La inmunogenicidad de vacunas de ARNm es buena, con estudios^{37,38} que demuestran la generación de anticuerpos neutralizantes, sin diferencias según el trimestre de la gestación, y que existe traspaso placentario de anticuerpos IgG al recién nacido, con títulos más altos si la vacunación es en el segundo trimestre, y sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las vacunadas y las que pasaron la enfermedad durante el embarazo^{39,40}.

Se ha encontrado que las embarazadas vacunadas (con vacuna de ARNm) se infectaron un 78% menos⁴¹ que las embarazadas no vacunadas y que en ellas hay una efectividad vacunal similar a la población general, con una EV estimada⁴² entre los 7 y los 56 días después de la segunda dosis del 96% (IC 95%: 89 a 100%) para cualquier infección documentada, 97% (IC 95%: 91 a 100%) para infecciones con síntomas documentados y 89% (IC 95%: 43 a 100%) para hospitalización relacionada con COVID-19.

Como resumen de la evidencia podemos concluir que los datos de eficacia en embarazadas son comparables con la población general sin observar efectos adversos en el feto ni en la propia embarazada y que, por todo ello, estaría indicado ofrecer

la vacunación a este grupo poblacional (calidad de la evidencia moderada).

RECOMENDACIONES

Las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 parecen seguras y eficaces, con una calidad de la evidencia moderada. Existen datos de eficacia, inmunogenicidad y seguridad en adolescentes mayores de 12 años y recientemente se han publicado los primeros resultados en mayores de 5 años. No obstante, y a pesar de las limitaciones que presentan estos ensayos clínicos, la situación de pandemia actual con gran amenaza para la salud pública y la gran pérdida de vidas que produce la enfermedad por SARS-CoV-2, hace que el balance riesgo-beneficio sea favorable a la vacunación.

Recomendación fuerte a favor: se recomienda la administración de las vacunas disponibles en tiempo y lugar según las recomendaciones y priorización establecidas por las distintas administraciones sanitarias.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de interés en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios • **ARN:** ácido ribonucleico • **ARNm:** ácido ribonucleico mensajero • **AZ:** AstraZeneca • **BNT162b2:** Comirnaty, vacuna de Pfizer-BioNTech • **CAV-AEP:** Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría • **CDC:** Control and Prevention Diseases Center • **ChAdOx1:** Vaxzevria, vacuna de AstraZeneca • **EA:** efectos adversos • **ECA:** ensayo clínico aprobado • **EMA:** European Medicines Agency • **EV:** eficacia/efectividad vacunal • **GC:** grupo control (placebo) • **GI:** grupo de intervención • **GMR:** geometric mean ratio • **IC 95%:** intervalo de confianza al 95% • **MMWR:** Morbidity and Mortality Weekly Report • **NNV:** número necesario para vacunar • **OMS:** Organización Mundial de la Salud • **PRAC:** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee • **RAR:** reducción absoluta de riesgo • **RR:** riesgo relativo • **RRR:** reducción del riesgo relativo • **SARS-CoV-2:** coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 • **TEA:** tromboembolismo arterial • **TEM:** tasa estandarizada de morbilidad • **TEV:** tromboembolismo venoso • **VOC:** variantes preocupantes (*variants of concern*) • **VOI:** variantes de interés (*variants of interest*) • **VSD:** Vaccine Safety Datalink.

BIBLIOGRAFÍA

1. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020;396:887-97.
2. 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. *Lancet.* 2021;397:99-111.
3. 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. *Lancet.* 2021;397:881-91.
4. 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;384:2187-201.
5. Grupo de trabajo de efectividad de vacunación COVID-19. Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España. 2º informe, 13 de octubre de 2021 [en línea] [consultado el 23/11/2021]. Disponible en www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectividad_VacunacionCOVID-19_Espana.pdf
6. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19. Estrategia de vacunación frente a COVID19 en España, 2 de noviembre de 2021. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones [en línea] [consultado el 23/11/2021]. Disponible en www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_EstrategiaVacunacionCOVID-19.htm
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15.
8. Thomas SJ, Moreira ED, 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;385:1761-73.
9. Frenck RW, 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;385:239-50.
10. 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. *N Engl J Med.* 2021;386:35-46.
11. 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;385:2241-51.
12. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385:1172-83.
13. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326:35-45.
14. Bueno SM, Abarca K, González PA, Gálvez NMS, Soto JA, Duarte LF, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in a Subgroup of Healthy Adults in Chile. *Clin Infect Dis.* 2021;ciab823.
15. Palacios R, Batista A, Albuquerque C, Patiño E, Santos J, Conde M, et al. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. *SSRN Electron J.* 2021;3822780.
16. Monge S, Olmedo C, Alejos B, Lapeña MF, Sierra MJ, Limia A, et al. Direct and Indirect Effectiveness of mRNA Vaccination against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Long-Term Care Facilities, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:2595-603.
17. 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;384:1412-23.
18. 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. *Lancet.* 2021;397:1646-57.
19. Baraniuk C. How long does covid-19 immunity last? *BMJ.* 2021;373:n1605.

- 20.** Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2021;385:e83.
- 21.** Chen M, Yuan Y, Zhou Y, Deng Z, Zhao J, Feng F, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Poverty.* 2021;10:94.
- 22.** Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ.* 2021;373:n1114.
- 23.** 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.* 2021;70:977-82.
- 24.** Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med.* 2021;385:2132-9.
- 25.** Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;398:121-30.
- 26.** Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D. Heterologous vaccine regimens against COVID-19. *Lancet.* 2021;398:94-5.
- 27.** Gros R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. *EBioMedicine.* 2022;75:103761.
- 28.** Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1255-65.
- 29.** Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedu-les with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021;398:856-69.
- 30.** Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Morillas Ramos G, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med.* 2021;27:1525-9.
- 31.** Normark J, Vikström I, Gwon YD, Persson IL, Edin A, Björsell T, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;385:1049-51.
- 32.** Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med.* 2021;27:1530-5.
- 33.** Di Mascio D, Buca D, Berghella V, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, et al. Counseling in maternal-fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57:687-97.
- 34.** Sculli MA, Formoso G, Sciacca I. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating diabetic women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31:2151-5.
- 35.** Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1641-7.
- 36.** Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos I, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021;385:1536.
- 37.** Bookstein Peretz S, Regev N, Novick I, Nachshol M, Goffer E, Ben-David A, et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58:450-6.
- 38.** Collier ARY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA.* 2021;325:2370-80.
- 39.** Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber I, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest.* 2021;131:e150319.

- 40.** Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber I, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest.* 2021;131:e154834.
- 41.** Goldshtain I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfinne M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA.* 2021;326:728-35.
- 42.** Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med.* 2021;27:1693-5.