


Respuesta inmunitaria anti-SARS-CoV-2: Infección Natural vs. Vacunación

Anti-SARS-CoV-2 immune response: natural infection vs. vaccination



Petro Oropeza, Maura J; Rodríguez Sanchez, Samuel; Sanchez Fuentes, Carlos; Sánchez Manrique, Moisés; Viloría Rodríguez, Isaias; Escobar Guevara, Edwin


 Maura J Petro Oropeza
maurii.15.km@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Samuel Rodríguez Sanchez
rodriguezsamuel741@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Carlos Sanchez Fuentes
carlos.esf01@gmail.com
Universidad Central de Venezuela., Venezuela

 Moisés Sánchez Manrique
moisesdaniels11@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Isaias Viloría Rodríguez
isaiaseduardo903@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Edwin Escobar Guevara
edscobar@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Revista Digital de Postgrado
Universidad Central de Venezuela, Venezuela
ISSN-e: 2244-761X
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 12, núm. 1, e358, 2023
revistadpmeducv@gmail.com

Recepción: 09 Febrero 2023
Aprobación: 01 Marzo 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/101/1013831009/>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2023.12.1.e358>

Autor de correspondencia: edscobar@gmail.com

©Los autores, 2023



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Resumen: Este trabajo es una revisión bibliográfica que compara la inmunidad anti-SARS-CoV-2 inducida por la infección natural y la inducida por vacunación, para entender las particularidades de la respuesta en cada caso, así como sus ventajas y desventajas. Se escogieron artículos que reportaran la medición de concentración de anticuerpos séricos, determinantes de inmunidad celular y/o evolución clínica de los pacientes. Se encontró que: A) Los pacientes recuperados de una infección por SARS-CoV-2 presentaron una respuesta mayor y más heterogénea de anticuerpos y células B de memoria que los pacientes vacunados, con un mayor número de linfocitos T CD4+, que cooperan con la diferenciación de linfocitos B y con la producción de anticuerpos neutralizantes. B) La vacunación previene la tormenta de citocinas asociada a la infección natural. C) Dos dosis de una vacuna basada en ARN mensajero logran una concentración de anticuerpos de clase IgG prácticamente igual a la de los pacientes severamente enfermos, pero sin el daño a los nódulos linfáticos asociado a la infección natural. D) Se puede aumentar el número de linfocitos B administrando dosis de refuerzo de la vacuna. Si bien, tanto la vacunación como la infección natural generan respuestas anti-SARS-CoV-2 significativas, la vacunación es el método más seguro para proteger a la población, pues evita el riesgo a la inmunopatología y a la mortalidad asociados con la infección natural. Más aún, la inmunidad híbrida (aquella que adquieren los pacientes que superaron la infección natural y fueron después vacunados) induce una producción de anticuerpos capaces de neutralizar por completo al SARS-CoV-2.

Palabras clave: SARS-CoV-2, Infección natural, Vacunación, Respuesta inmunitaria.

Abstract: This work is a bibliographic review that compares anti-SARS-CoV-2 immune response induced by natural infection with that induced by vaccination, to understand the particularities of each response, as well as their advantages and disadvantages. Research articles that reported levels of antibodies in serum, determinants of cellular immunity and/or clinical evolution of patients were chosen. It was found that: A) Patients previously infected with SARS-CoV-2 presented a larger and

Cómo citar:: Oropeza M, Rodríguez S, Sanchez C, Sánchez M, Vilorio I, Escobar E. Respuesta inmunitaria anti-SARS-CoV-2: Infección Natural vs. Vacunación. Rev. Digit Postgrado.2023;12(1):e357.doi:10.37910/RDP.2023.12.1.e358

more heterogeneous response of antibodies and memory B cells than vaccinated patients, with a larger number of CD4+ T cells that cooperate with the differentiation of B cells and production of neutralizing antibodies. B) Vaccination prevents the cytokine storm associated with natural infection. C) Two doses of an mRNA vaccine induced an IgG concentration nearly equal to severe ill patients but without the damage to lymph nodes associated with natural infection. D) B cell levels can be increased by giving booster doses of the vaccine. Although both vaccination and natural infection generate significant anti-SARS-CoV-2 immune responses, vaccination is the safest method to protect general population, because it avoids the risk of immunopathology and mortality associated with natural infection. Furthermore, hybrid immunity (that acquired by patients who overcame the natural infection and were later vaccinated), induces production of antibodies capable of completely neutralizing SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2, Natural infection, Vaccination, Immune response.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) es el agente causal del COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Al evadir la barrera representada por la respuesta inmunitaria temprana⁽¹⁾, el SARS-CoV-2 puede activar una serie de mecanismos efectores del mismo sistema inmunitario capaces de causar daño al hospedador^(2,3) en el intento de prevenir el avance del virus. Debido a esta respuesta nociva que puede resultar de la infección natural, se ha trabajado en el desarrollo de vacunas que puedan inducir una respuesta inmunitaria menos severa para el paciente, pero efectiva contra el virus, que genere memoria celular y una protección adecuada contra posibles re-infecciones. Este trabajo es una revisión bibliográfica que busca entender las particularidades de la respuesta inmunitaria anti-SARS-CoV-2 que se da en pacientes que han sufrido la infección natural y compararla con aquella respuesta que resulta de la vacunación, resaltando cuáles son los potenciales riesgos y beneficios en cada caso, tomando como fuente de información los trabajos publicados en la literatura científica. Con este fin, se escogieron artículos que reportaran la medición de la concentración de anticuerpos séricos, los determinantes de inmunidad celular y/o la evolución clínica de los pacientes.

Infección natural

Respuesta Inmunitaria: La COVID-19 puede ser una enfermedad grave asociada al síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Esta infección ha generado una alta tasa de mortalidad en todo el mundo⁽⁴⁾.

La respuesta inmune protectora contra SARS-CoV-2 está mediada por linfocitos T CD4+ de memoria en las vías respiratorias, con producción de interferón (IFN)- γ , activación temprana de la inmunidad innata e inducción de linfocitos T CD8+ específicos contra el virus⁽⁵⁾. Sin embargo, los mecanismos de evasión del SARS-CoV-2 pueden comprometer la eficiencia de la respuesta innata inicial⁽⁶⁾. En personas de la tercera edad

NOTAS DE AUTOR

edscobar@gmail.com

la respuesta puede encontrarse adicionalmente comprometida por la disminución de células presentadoras de antígeno de origen mieloide y la activación tardía de linfocitos T⁽⁷⁾. Estos factores que afectan la efectividad de la respuesta inmunitaria temprana pueden favorecer la presencia de una carga viral alta y sostenida en el tejido parenquimatoso pulmonar, una respuesta tardía asociada a un proceso inflamatorio exacerbado con gran producción de interleucina-6 (IL-6) y un desenlace potencialmente fatal⁽⁸⁾.

Respuesta exacerbada y tormenta de citosinas: Una vez en los pulmones, el virus es particularmente efectivo evadiendo o retrasando la activación de la respuesta inmune innata asociada a IFN tipo I y tipo III (α y β)⁽⁹⁾, lo que le permite replicarse rápidamente e infectar a un gran número de células, incluyendo células epiteliales del conducto alveolar, células endoteliales vasculares y macrófagos alveolares⁽¹⁰⁾. Una vez que los sensores de la inmunidad innata detectan al virus de forma tardía a nivel citosólico por medio de los receptores tipo Toll (TLR), van a producirse interferones tipos I y III, además de mediadores proinflamatorios, con una alta concentración de citocinas y quimiocinas que favorecen el daño tisular, con aumento de la vascularización y reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, y una tardía activación de linfocitos T, que están asociados a la resolución del cuadro clínico^(11,12).

Así, la evasión de la inmunidad innata que causa el retraso en la producción de IFN- α y β , y en activar la inmunidad adaptativa, está asociada con fracaso en el control de la infección primaria por SARS-CoV-2, acompañado de una elevada producción de citocinas pro-inflamatorias, como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-12 y de las quimiocinas IL-8, CCL3, CCL5, CCL2 y CXCL10⁽¹¹⁻¹³⁾, lo cual resulta en aumento de la severidad del cuadro clínico del paciente, que puede requerir hospitalización por enfermedad pulmonar y potencia el riesgo de un desenlace fatal. La susceptibilidad a sufrir enfermedad grave varía dependiendo de la edad de los individuos, pues la capacidad de los linfocitos T en responder rápidamente tiende a perderse en individuos de edad avanzada, tanto por defectos en las propias células T, como por defectos en las células dendríticas en su función de presentación antigénica y actividad co-estimuladora⁽¹³⁾.

Respuesta específica protectora: La respuesta inmunitaria específica contra el SARS-CoV-2, también llamada respuesta adaptativa (en contraposición con la respuesta inmunitaria no específica, o respuesta innata), está mediada por los linfocitos B productores de anticuerpos, los linfocitos T CD4+ cooperadores (Th, T helper) y los linfocitos T CD8+ citotóxicos (CTL, cytotoxic T lymphocytes)⁽¹⁴⁾. Tanto los linfocitos B como los linfocitos T, a través de sus receptores (anticuerpos y TCR, T cell receptor, respectivamente) reconocen múltiples estructuras antigénicas del SARS-CoV-2, optimizando así la respuesta contra el virus y permitiendo la resolución del proceso infeccioso⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Los linfocitos T CD4+ tienen la capacidad de diferenciarse en linfocitos cooperadores, con capacidad de activar a los linfocitos B y a los linfocitos T CD8+, reclutar células de la inmunidad innata, tener actividad antiviral directa y facilitar la reparación tisular⁽¹⁴⁾. Normalmente, en respuesta al virus, los linfocitos T CD4+ van a diferenciarse en células Th1 (productoras de IFN- γ) y en linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh, T follicular helper), que están especializados en proveer ayuda a los linfocitos B, para que éstos se diferencien en células plasmáticas productoras de anticuerpo y células B de memoria.

Los linfocitos T CD8+ son pieza clave en el control de infecciones virales debido a su actividad citotóxica contra células infectadas, gracias a su capacidad de producir moléculas como IFN- γ , granzima B y perforina⁽¹⁴⁾. En infecciones por SARS-CoV-2, la presencia de linfocitos T CD8+ específicos contra el virus ha sido asociada con buen pronóstico⁽¹⁷⁾.

Los linfocitos B, por su parte, tienen la capacidad de producir anticuerpos específicos a diferentes estructuras del virus, sin embargo, un blanco especial de ataque es la proteína espiga y su dominio de unión a receptor (RBD, receptor binding domain)⁽¹⁸⁾. Estos anticuerpos tienen la capacidad de neutralizar al SARS-CoV-2, evitando la infección de nuevas células, por lo que se han asociado a una respuesta protectora.

Memoria Inmunitaria

La memoria inmunitaria es la base para la protección a largo plazo luego de la recuperación de una infección o después de recibir una vacuna, pues prepara al sistema inmunitario para una respuesta más rápida y efectiva en el eventual re-encuentro con un microorganismo potencialmente patógeno, como el SARS-CoV-2. La memoria inmunitaria depende, por definición, de la llamada respuesta adaptativa, a través de los linfocitos B de memoria, los linfocitos T CD4+ de memoria, los linfocitos T CD8+ de memoria y los anticuerpos producidos por células plasmáticas de vida larga (LLPC, long-lived plasma cells)^(19,20). Es de resaltar, sin embargo, que algunos componentes de la llamada respuesta innata, que incluyen a los linfocitos NK (natural killer) y algunas células de linaje mieloide, presentan cambios epigenéticos después de enfrentarse a microorganismos invasores, lo que les permite responder en forma optimizada al enfrentarse por segunda vez al mismo patógeno, y, si bien esto no se considera estrictamente memoria inmunitaria, sin duda forma parte de la respuesta protectora⁽¹⁹⁾.

Jennifer Dan y col⁽²⁰⁾ hicieron un seguimiento por 8 meses a sujetos que se habían recuperado de infección por SARS-CoV-2, evaluando la concentración y actividad neutralizante de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 de isotipos IgG e IgA, así como células de memoria del linaje B, T CD4+ y T CD8+. Encontraron que el 95% de los participantes presentaban niveles significativos de por lo menos tres de los componentes de memoria inmunitaria anti-SARS-CoV-2 al final del período evaluado. Otros trabajos²¹⁻²⁴ que evaluaron tanto anticuerpos neutralizantes como células de memoria B y T, también encontraron una respuesta de memoria robusta en el período evaluado, incluso en aquellos sujetos que habían tenido una infección con sintomatología benigna^(21,22). A pesar de lo limitado de los períodos de seguimiento en estos trabajos, la cinética observada en los componentes evaluados (anticuerpos y células de memoria) fue comparable con estudios que evalúan la respuesta de memoria a otros patógenos⁽²⁵⁾.

Como la medición de la concentración de anticuerpos específicos en suero es el componente de la memoria inmunitaria que desde el punto de vista práctico es más fácil de medir, algunos trabajos han tratado de evaluar la memoria anti-SARS-CoV-2 basándose únicamente en este parámetro. Sin embargo, es importante recordar que en el curso natural de una respuesta inmunitaria la concentración de anticuerpos específicos tiende a disminuir una vez controlada la infección, pero esto no significa que el paciente esté desprotegido⁽¹⁹⁾. De hecho, en los pacientes que han sufrido infección por SARS-CoV-2 se ha demostrado que incluso concentraciones muy bajas de anticuerpos, por el orden de nanogramos/mL, todavía muestran capacidad neutralizante^(15,18). Esto ha estimulado el uso terapéutico del suero de pacientes convalescientes⁽²⁶⁾. Es importante también recordar que la concentración de anticuerpos séricos no siempre se correlaciona con el resto de los componentes de memoria inmunitaria⁽²⁰⁾, como el número de células de memoria, por ejemplo, lo cual es una razón adicional para no interpretar en forma aislada una baja concentración de anticuerpos específicos como un estado de menor protección⁽¹⁹⁾.

Si bien se ha evidenciado una sustancial heterogeneidad en diferentes individuos en la cinética de los distintos componentes de memoria inmunitaria⁽²⁰⁾, los resultados generales indican que la respuesta de memoria es robusta en la mayoría (más del 90%)⁽²⁰⁻²⁴⁾ de los pacientes expuestos, y sugieren que en caso de una nueva exposición al SARS-CoV-2, las células de memoria y los anticuerpos formados en el primer encuentro con el virus, generarán una respuesta efectiva contra el SARS-CoV-2, que si no llegase a ser esterilizante (evitando la infección en forma absoluta), podría restringir la propagación del virus hacia las vías respiratorias bajas, manteniéndolo confinado al tracto respiratorio alto, limitando así la clínica del paciente a la de un resfriado común o incluso cursando como una infección asintomática^(19,20).

Evolución de la Respuesta e Inmunidad Híbrida: Un aspecto resaltante de la respuesta inmunitaria anti-SARS-CoV inducida por la infección natural, es que el número de los linfocitos B de memoria específicos contra los antígenos del virus aumenta y se mantiene alto incluso 12 meses después de la infección^(20, 22, 23, 27). Estas células de memoria experimentan un continuo recambio clonal (un proceso que incluye

hipermutación somática) durante este período, lo que les permite producir un repertorio más amplio de anticuerpos, con mayor afinidad, capaces de reconocer incluso algunas variantes virales con mutaciones en el RBD^(23, 27, 28). Estos cambios indican continua evolución de la respuesta humoral y se han asociado con persistencia de material viral y estimulación antigénica mantenida^(23,29), incluso en períodos cuando el paciente está asintomático y el riesgo de transmitir el virus (posibilidad de contagiar a los contactos del paciente) es prácticamente nulo⁽²⁹⁾.

Más aun, se ha reportado que si los individuos que se ha recuperado de una infección por SARS-CoV-2 reciben un reto antigénico adicional, como el representado por las vacunas basadas en ARN mensajero (vacunas Moderna y Pfizer-BioNTech, por ejemplo), pueden adquirir la llamada inmunidad híbrida^(27, 28, 30, 31), y su repertorio de anticuerpos se ampliará de forma tal que será capaz de neutralizar incluso una proteína de espiga con hasta 20 mutaciones, de acuerdo a un modelo experimental⁽³⁰⁾, lo que sugiere que los pacientes que adquieren esta forma combinada de inmunidad (inmunidad inducida por infección natural seguida de inmunidad inducida por vacunación) serán capaces de generar una población de células B de memoria y de anticuerpos capaces de protegerlos de las diferentes variantes circulantes de SARS-CoV-2, e incluso de posibles variantes futuras^(27, 28, 30).

Vacunas anti-SARS-CoV-2

La vacunación ha sido una de las medidas de salud pública que mayor impacto ha tenido en la reducción de la morbilidad, discapacidad y mortalidad asociadas a las enfermedades infecciosas, brindando protección no sólo a nivel individual sino también comunitario. Por lo tanto, desde las fases tempranas de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, se unieron iniciativas de la industria, entes gubernamentales y la academia para desarrollar vacunas efectivas y seguras que pudieran brindar protección global a la población contra este reto sin precedentes. Múltiples vacunas candidatas se incorporaron en diferentes estudios controlados en paralelo para evaluar la seguridad y eficacia de los distintos enfoques en la prevención de la infección o en la disminución de la morbilidad y mortalidad asociadas a ésta.

Las vacunas confieren un tipo de *inmunización activa*, pues retan al sistema inmunitario del individuo para que responda a un antígeno *artificial* (manipulado para que no sea capaz de causar enfermedad). En el diseño de vacunas existen distintos enfoques para realizar el reto antigénico, lo que ha generado las distintas plataformas que se han utilizado en las vacunas anti-SARS-CoV-2, algunas de las cuales se discuten a continuación.

Vacunas basadas en virus inactivado: De manera general, las vacunas desactivadas/inactivadas (también llamadas muertas) se basan en el tratamiento de microorganismos mediante sustancias químicas o la aplicación de calor, con el objeto de inhibir su capacidad replicativa sin alterar su estructura antigénica. Una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 que se ha aplicado en forma masiva es Sinopharm (BBIBP-CorV)⁽³²⁾, en la que se utiliza como reto antigénico una cepa del virus aislada de un paciente, cultivada en la línea de células Vero e inactivada con β -propiolactona⁽³²⁾. El protocolo básico de inmunización consiste en la inyección de dos dosis de la vacuna que se administran con un intervalo de 21 días⁽³³⁾. Cada dosis contiene 4 μ g del virus inactivado y 0,45 mg de hidróxido de aluminio como coadyuvante, en un volumen de 0,5 mL⁽³³⁾.

Con más de 400 millones de dosis aplicadas en más de 40 países, Sinopharm ha demostrado ser una vacuna segura, eficaz y efectiva⁽³⁴⁾. Durante la primera ola de COVID-19 la eficacia de Sinopharm en prevenir la infección por SARS-CoV-2 se estimó en 78.89%^(33,34), mientras que su eficacia para prevenir hospitalización, enfermedad severa y muerte se estimó en 80%, 92% y 97%, respectivamente³⁵. Después de recibir la primera dosis de la vacuna, 40% de los individuos producen anticuerpos específicos, y este porcentaje se eleva al 100% después de la segunda dosis³⁶. Con la aplicación de una tercera dosis de

Sinopharm o con el uso de dosis de refuerzo heterólogas con vacunas basadas en subunidades proteicas (ZF2001) o ARN mensajero (BNT162b2), es posible estimular la producción de anticuerpos capaces de reconocer y neutralizar algunas variantes virales de preocupación (VOC, *variants of concern*) como la variante Ómicron⁽³⁷⁻³⁹⁾. En forma similar a lo que se ha referido en párrafos anteriores con respecto a la infección natural, las altas concentraciones de anticuerpo que se producen en los individuos vacunados comienzan a disminuir después de un tiempo, sin embargo, se ha demostrado que las células de memoria persisten⁽⁴⁰⁾. Otro hallazgo importante es que, si un individuo que ha superado una infección natural recibe luego la vacuna Sinopharm, las concentraciones de anticuerpos que alcanza, incluso después de una primera dosis, son superiores a las que alcanzan los individuos que nunca se han infectado y han recibido dos dosis de la vacuna, lo que recuerda la inmunidad híbrida que ya se ha mencionado en párrafos anteriores⁽³⁶⁾.

Vacunas basadas en vectores virales: De manera general, para diseñar vacunas basadas en vectores virales se introducen en un *virus atenuado* (un virus que por su naturaleza o por manipulación in vitro es *no patogénico*) genes que codifican los antígenos de un agente patógeno. Este virus modificado genéticamente es el vector que al ser inoculado producirá los antígenos del microorganismo contra el se quiere generar la respuesta, permitiendo al sistema inmunitario reconocer y eliminar al patógeno. La vacuna Sputnik V (Gam-COVID-Vac) es una vacuna en la que se combinan dos adenovirus no replicantes como vectores virales: el adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26-S) y el adenovirus recombinante tipo 5 (rAd5-S), ambos modificados para que porten el gen completo de la glicoproteína S (*spike*) del SARS-CoV-2⁽⁴¹⁾. Estos vectores se administran en forma secuencial, utilizando rAd26-S para el primer reto antigénico y rAd5-S para la segunda dosis, separada por un intervalo de 21 días⁽⁴¹⁾.

Los estudios han demostrado que Sputnik V es una vacuna segura y efectiva. Los primeros reportes indicaban que la vacuna inducía una robusta respuesta de anticuerpos específicos contra el dominio RBD de la proteína S, con capacidad de neutralizar la infección viral, así como de linfocitos T específicos que producían INF- γ en respuesta al SARS-CoV-2⁽⁴¹⁾. La vacuna mostró una eficacia del 91,6% en la prevención de la infección una vez aplicada la segunda dosis⁽⁴¹⁾. Estudios posteriores reportan que los individuos que reciben Sputnik V, comparados con personas no vacunadas, tienen menor riesgo de sufrir infección (OR, *odd ratio*, de 2,41; es decir, un riesgo 2,41 veces menor de sufrir infección), hospitalización (OR: 6,89), ingreso a unidad de cuidados intensivos (OR: *infinito*, pues en este estudio ninguno de los individuos vacunados con Sputnik V fue ingresado a UCI, mientras que 1232 del grupo de *no vacunados* tuvieron que ser ingresados) o muerte (OR: 15,4) asociadas a SARS-CoV-2⁽⁴²⁾.

La aparición de variantes de preocupación (VOC) han hecho necesario revisar la efectividad de las vacunas, incluyendo Sputnik V, contra estas nuevas variantes. Si bien se ha notado una disminución en la capacidad de neutralización contra la variante Beta⁽⁴³⁾, Sputnik V sigue siendo capaz de proteger contra la infección grave, hospitalización y muerte asociadas con las variantes Delta⁽⁴²⁾ y Ómicron⁽⁴⁴⁾.

Nuevamente, llama la atención que los pacientes que se han recuperado de una infección natural y reciben una primera dosis de Sputnik V, producen una concentración significativamente mayor de anticuerpos específicos contra la proteína S, con una capacidad neutralizante también significativamente mayor, que los individuos que nunca han sufrido la infección y han recibido dos dosis de la vacuna⁽⁴⁵⁾. La alta concentración de anticuerpos específicos también disminuye en forma significativamente más lenta en el período post-vacunación en los pacientes con *inmunidad híbrida*⁽⁴⁶⁾ y éstos son capaces de neutralizar incluso a la variante Beta del SARS-CoV2⁽⁴⁷⁾.

Vacunas basadas en ARN mensajero: De manera general, las vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm) están compuestas por una molécula sintética de ARNm que codifica para un antígeno de interés y que se incorpora en una nanopartícula lipídica estabilizada con polietilenglicol⁽⁴⁸⁾. Dos vacunas que utilizan esta plataforma para inducir respuestas protectoras contra el SARS-CoV-2 son la Moderna (mRNA1273)⁽⁴⁹⁾ y

la Pfizer-BioNTech (BNT162b2)⁽⁵⁰⁾. Ambas utilizan moléculas de ARNm que codifican la proteína S del SARS-CoV-2 completa, estabilizada en la conformación pre-fusión, en su forma anclada a la membrana celular⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Estas moléculas de ARNm se sintetizan con nucleósidos de uridina modificados para aumentar su estabilidad y favorecer una mayor producción de la proteína viral⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Una vez inoculadas, estas vacunas inducen la expresión de la proteína S del SARS-CoV-2 en la membrana de las células del hospedador⁴⁸, con una conformación similar a la proteína viral natural, lo cual sirve de estímulo antigénico para favorecer una respuesta inmunitaria específica, tanto de anticuerpos como de linfocitos T⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. La eficacia de las vacunas Moderna y Pfizer-BioNTech para prevenir la infección por SARS-CoV-2 se ha reportado en 94,1%⁽⁴⁹⁾ y 95%⁽⁵⁰⁾, respectivamente. La efectividad en el mundo real para prevenir la infección se reportó en 93,3% y 86,1%, para prevenir las hospitalizaciones en 86% y 88,8% y para prevenir el ingreso a la unidad de cuidados intensivos en 100% y 100% para las vacunas Moderna y Pfizer-BioNTech, respectivamente⁽⁵³⁾.

Con respecto a la memoria inmunitaria anti-SARS-CoV-2, las vacunas basadas en ARNm inducen una persistente respuesta de linfocitos B de memoria, con presencia de centros germinales en ganglios que se asocian a una robusta respuesta de anticuerpos específicos, con capacidad neutralizante⁽⁵⁴⁾ y una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos, con fenotipo asociado a células madre de memoria de vida media larga⁽⁵⁵⁾. Es de resaltar que la aplicación de una tercera^(56,57) e incluso una cuarta dosis de refuerzo se ha asociado con un aumento significativo de células B y T de memoria, aumento en la producción de IgG específica, moderado aumento en la producción de IFN- γ por linfocitos T en respuesta al virus⁽⁵⁶⁾ y efectividad en prevenir la hospitalización y muerte asociadas a las variantes Delta y Ómicron.⁽⁵⁷⁾

Los individuos previamente infectados que recibieron vacunas basadas en ARNm desarrollaron respuestas de anticuerpos y células B de memoria significativamente mayores que las de los individuos sin infección previa^(27,30,31,54) con una mayor capacidad de neutralizar distintas variantes virales^(27,30)

Efectos adversos asociados a las vacunas anti-SARS-CoV-2: En general, las vacunas han demostrado ser seguras, y los efectos adversos asociados con ellas son normalmente de intensidad leve o moderada, locales, transitorios y de poco riesgo para la persona inmunizada. Los efectos adversos más frecuentemente asociados con Sinopharm han sido fiebre y dolor en el sitio de la inyección. No se han reportado efectos severos o muerte asociados a Sinopharm^(32,33,37). Para Sputnik V los efectos más frecuentes fueron síntomas similares a los de la gripe, dolor en el sitio de la inyección, astenia y dolor de cabeza⁽⁴¹⁾. Para las vacunas ARNm los efectos adversos más comunes fueron dolor en el sitio de la inyección, fatiga y dolor de cabeza, con una baja incidencia de eventos adversos severos, que fue similar a la del grupo placebo^(49,50).

Algunos eventos adversos severos se han reportado en una incidencia muy baja, sin embargo, por sus posibles serias consecuencias han estimulado la realización de investigaciones para determinar si realmente están asociados a las vacunas.

Para Sputnik V, por ejemplo, un estudio realizado en Irán reportó que de 18 personas vacunadas que tenían niños de 1-6 años de edad, 15 de los niños (83%) presentaron fiebre y escalofríos por uno o dos días, comenzando 2-5 días después de la vacunación de sus padres, una sintomatología que sugiere una posible infección por adenovirus en los niños, transmitida por sus padres vacunados⁽⁵⁸⁾. Si bien los adenovirus utilizados en la vacuna Sputnik V son no replicantes, otras vacunas basadas en este tipo de vectores han demostrado una baja expresión genética del adenovirus. Otro aspecto que ha levantado preocupación es el uso de adenovirus tipo 5 en las vacunas Sputnik V y CanSino (Ad5-nCoV)⁽⁵⁹⁾, pues varios ensayos han demostrado un aumento de la susceptibilidad a sufrir infección por VIH-1 en individuos que habían recibido vacunas que utilizaban este vector⁽⁶⁰⁾.

Por su parte las vacunas Moderna y Pfizer-BioNTech se han asociado con episodios de miocarditis y pericarditis en pacientes jóvenes⁽⁶¹⁾ y algunos casos de taquicardia después de recibir la vacuna Pfizer-BioNTech también han sido reportados⁽⁶²⁾.

Algunos efectos han sido tan serios que han resultado en la suspensión, al menos temporal, de la aplicación de algunas vacunas en varios países⁽⁶³⁾. Tal es el caso de los eventos de tromboembolismo, algunos con consecuencias fatales, en pacientes que habían recibido la vacuna Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)⁽⁶⁴⁾, una vacuna que utiliza un adenovirus no replicativo de chimpancé como vector⁶⁵. Las opiniones sobre la relación de estos eventos con la vacuna todavía son controversiales y los estudios para aclararlo continúan^(63,64).

En todo caso, el seguimiento de las poblaciones vacunadas ha evidenciado que los efectos adversos serios tienen una incidencia sumamente baja, y los beneficios de las vacunas superan notablemente los posibles riesgos⁽⁶⁶⁾.

Infección natural vs vacunación

Después de haber presentado las características de la respuesta inmunitaria inducida por la infección natural y por las vacunas anti-SARS-CoV-2, cabe la pregunta: *¿Qué respuesta inmunitaria ejerce un rol protector de mayor eficacia contra el virus?* A continuación, se presentan algunos aspectos que pueden ayudar a contestar esta pregunta.

Los resultados de los distintos estudios, tal como se han presentado en esta revisión, indican que tanto la infección natural como la vacunación son capaces de generar una robusta respuesta específica, tanto de linfocitos B (producción de anticuerpos) como de linfocitos T (inmunidad *celular*), con una memoria inmunitaria perdurable, si bien en los pacientes vacunados las concentraciones de anticuerpos disminuyen en forma más rápida después del reto antigénico que en los pacientes que han superado una infección natural⁽⁶⁷⁾. Sin embargo, esta limitación se puede superar con la aplicación de múltiples dosis de refuerzo^(56,57,67).

Un estudio realizado en Qatar indica que los individuos que han superado una infección natural por SARS-CoV-2 tienen aproximadamente la mitad del riesgo de sufrir una (re)infección que aquellos que han recibido la vacuna Pfizer-BioNTech o Moderna (Cociente de riesgo, HR, *hazardratio*, de 0,47 y 0,51; respectivamente); y aproximadamente una cuarta parte del riesgo de sufrir hospitalización o muerte asociadas al SARS-CoV-2 (HR de 0,24 en ambos casos)⁽⁶⁸⁾. En congruencia con estos resultados, otro estudio realizado en Indiana, revela que seis meses después del reto antigénico (vacunación o infección, según fuese el caso) el índice acumulado de infección fue de 6,7% para los pacientes vacunados, lo cual era más del doble del que presentaban los pacientes previamente infectados (2,9%), es decir, había más infecciones por SARS-CoV-2 en el grupo de vacunados que en el grupo que había superado una infección por el virus, con diferencias estadísticamente significativas⁽⁶⁹⁾. Sin embargo, este mismo trabajo reportó que los pacientes vacunados presentaron índices acumulados significativamente menores de visitas al servicio de emergencia por cualquier causa (5,0%), hospitalización por cualquier causa (1,2%) y muerte por cualquier causa (0,32%) que los pacientes con infección previa por SARS-CoV-2 (6,6%, 1,9% y 0,51%, respectivamente)⁽⁶⁹⁾. En Israel, por su parte, se encontró que la inmunidad inducida por infección proporcionaba una mayor protección contra la hospitalización asociada al SARS-CoV-2 que la vacunación con Pfizer-BioNTech después de pasados por lo menos cinco meses de la aplicación de la segunda dosis⁽⁶⁷⁾.

Con respecto a la infección por SARS-CoV-2 con consecuencia fatal, se ha reportado en estudios post-mortem que los ganglios linfáticos peribronquiales de pacientes fallecidos por COVID-19 presentan una notable alteración de la arquitectura, con marcada hipoplasia o ausencia de centros germinales, y disminución de células dendríticas foliculares, linfocitos T_{fh} y linfocitos B foliculares, todo lo cual se asocia con pérdida de la regulación de la respuesta inmunitaria contra el virus⁽⁷⁰⁾. En contraste, la vacunación se asocia con hiperplasia folicular, presencia de centros germinales activos, con abundantes linfocitos B, linfocitos T_{fh} y células dendríticas foliculares, lo cual se asocia con una respuesta humoral anti-SARS-CoV-2 robusta^(54,70).

Un riesgo que se ha asociado a la infección por SARS-CoV-2 que debe ser tomado en cuenta es la posibilidad de sufrir de condición post-COVID-19 (PCC, *post-COVID-19 condition*), que se refiere a signos y síntomas que se desarrollan durante o después de la enfermedad aguda y que continúan por más de 12 semanas y no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo⁽⁷¹⁾. Los síntomas más frecuentes son fatiga profunda, disnea, capacidad pulmonar reducida, deterioro cognitivo y de la memoria, hiposmia/anosmia, desórdenes del sueño, ansiedad y depresión. Hasta dos tercios de los pacientes que han sufrido COVID-19 pueden presentar PCC, lo cual puede afectar su estado funcional, su calidad de vida e incluso su condición laboral⁽⁷¹⁾.

Un aspecto adicional que debe ser considerado en esta sección es la posibilidad de combinar las respuestas inmunitarias inducidas por la infección natural con aquella promovida por la vacunación: la inmunidad híbrida. Se ha presentado cómo en individuos que han superado una infección por SARS-CoV-2 la vacunación, incluso a partir de una primera dosis, genera una respuesta de mayor magnitud que la producida por dos dosis de la vacuna en individuos que nunca se han infectado^(27,30,31,36,45). Esta respuesta no sólo es cuantitativamente mayor, sino también cualitativamente^(27,30,72), pues se asocia con hipermutación somática y aumento de la afinidad, permitiendo aumentar la capacidad neutralizante de los anticuerpos e incluso reconocer a distintas variantes virales, por lo cual la inmunidad híbrida se asocia con menor riesgo a la infección y efectiva protección contra la hospitalización y muerte asociadas al SARS-CoV-2⁽⁷³⁾.

Finalmente, es importante recalcar que los estudios para mejorar las opciones en vacunas continúan, incluyendo estrategias como la aplicación de refuerzos vía nasal, utilizando antígenos de nuevas variantes virales⁽⁷⁴⁾, o la estrategia terapéutica de utilizar anticuerpos monoclonales en la prevención y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2⁽⁷⁵⁾.

CONCLUSIONES

Si bien la infección natural ha mostrado una mayor protección que las vacunas contra la (re)infección por SARS-CoV-2^(68,69), la vacunación sigue siendo el método más seguro para proteger contra el COVID-19, pues tienen la ventaja de inducir inmunidad sin tener que pasar por la enfermedad. La infección natural ofrece sus ventajas sólo después de haberse superado, pero durante la infección primaria existe el riesgo de que el paciente presente un cuadro severo que requiera hospitalización, cuidados intensivos, y que incluso pueda tener un desenlace fatal. Aún después de superar la infección primaria, todavía existe el riesgo de sufrir PCC. Ninguno de estos riesgos está asociado a la vacunación. Es posible que se requieran dosis de refuerzo para mantener en niveles óptimos de protección la inmunidad, pero en este momento los beneficios que ofrecen las vacunas superan notablemente sus posibles desventajas.

REFERENCIAS.

1. Diamond MS, Kanneganti TD: Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022; 23:165–176.
2. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant B, Liu W, Uhl S, Hoagland D, Moler R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181:1036-1045.
3. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020; 27(6):992-1000.
4. COVID-19 Excess Mortality Collaborators: Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet* 2022; 399: 1513–1536.

5. Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, Channappanavar R, Fett C, Meyerholz DK, et al. Airway memory CD4(+) T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. *Immunity* 2016; 44(6):1379-1391.
6. Zhang S, Wang L, Cheng G. The battle between host and SARS-CoV-2: Innate immunity and viral evasion strategies. *Mol Ther* 2022; 30(5):1869-1884.
7. Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the ageing immune system. *Nat Aging* 2021; 1(9):769-782.
8. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; 136(1):95-103.
9. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020; 369:718-724.
10. Harrison AG, Lin T, Wang P: Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol* 2020; 41(12):1100-1115.
11. Kuri-Cervantes L, Pampena MB, Meng W, Rosenfeld AM, Ittner CAG, Weisman AR, et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5: eabd7114.
12. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020; 26: 1636–1643.
13. Zhou R, To KK, Wong YC, Liu L, Zhou B, Li X, et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity* 2020; 53(4):864-877.
14. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 2021; 184(4):861-880.
15. Brouwer PJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science* 2020; 369: 643–650.
16. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020; 181:1489–1501.
17. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol* 2020; 21:1336–1345.
18. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 2020; 584:437–442.
19. Baumgarth N, Nikolich-Zugich J, Lee FE, Bhattacharya D. Antibody Responses to SARS-CoV-2: Let's Stick to Known Knowns. *J Immunol* 2020; 205(9):2342-2350.
20. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to eight months after infection. *Science* 2021; 371(6529):eabf4063.
21. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* 2020; 370: 1227–1230.
22. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell* 2021; 184(1):169-183.
23. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 591(7851):639-644.
24. Zuo J, Dowell AC, Pearce H, Verma K, Long HM, Begum J, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol* 2021; 22(5):620-626.
25. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 2007; 357(19):1903-1915.
26. Estcourt L, Callum J. Convalescent plasma for COVID-19 – Making sense of inconsistencies. *N Engl J Med* 2022; 386:1753-1754.
27. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Finkin S, Viant C, Gaebler C, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021; 595(7867):426-431.

28. Cho A, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Wang Z, Finkin S, Gaebler C, et al. Anti-SARS-CoV-2 receptor-binding domain antibody evolution after mRNA vaccination. *Nature* 2021; 600(7889):517-522.
29. Yang C, Jiang M, Wang X, Tang X, Fang S, Li H, et al. Viral RNA level, serum antibody responses, and transmission risk in recovered COVID-19 patients with recurrent positive SARS-CoV-2 RNA test results: a population-based observational cohort study. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1):2368-2378.
30. Schmidt F, Weisblum Y, Rutkowska M, Poston D, DaSilva J, Zhang F, et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. *Nature* 2021; 600(7889):512-516.
31. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals after mRNA vaccination. *Sci Immunol* 2021; 6(58): eabi6950.
32. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(1):39-51.
33. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults. A randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326(1):35-45.
34. Wang C, Chen LY, Lu QB, Cui F. Vaccination of an inactivated vaccine (Sinopharm BBIBP-CorV) ensures sufficient effectiveness against SARS-CoV-2. *Vaccines* 2022; 10(6):920.
35. Ismail AlHosani F, Eduardo Stanciole A, Aden B, Timoshkin A, Najim O, Abbas Zaher W, et al. Impact of the Sinopharm's BBIBP-CorV vaccine in preventing hospital admissions and death in infected vaccinees: Results from a retrospective study in the emirate of Abu Dhabi, United Arab Emirates (UAE). *Vaccine* 2022; 40(13):2003-2010.
36. Badano MN, Sabbione F, Keitelman I, Pereson M, Aloisi N, Colado A, et al. Humoral response to the BBIBP-CorV vaccine over time in healthcare workers with or without exposure to SARS-CoV-2. *Mol Immunol* 2022; 143:94-99.
37. Ai J, Zhang Y, Zhang H, Zhang Q, Fu Z, Lin K, et al. Safety and immunogenicity of a third-dose homologous BBIBP-CorV boosting vaccination: interim results from a prospective open-label study. *Emerg Microbes Infect* 2022; 11(1):639-647.
38. Wang X, Zhao X, Song J, Wu J, Zhu Y, Li M, et al. Homologous or heterologous booster of inactivated vaccine reduces SARS-CoV-2 Omicron variant escape from neutralizing antibodies. *Emerg Microbes Infect* 2022; 11(1):477-481.
39. Moghnieh R, Mekdashi R, El-Hassan S, Abdallah D, Jisr T, Bader M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in BBIBP-CorV-vaccinated individuals compared with homologous BNT162b2 vaccination: Results of a pilot prospective cohort study from Lebanon. *Vaccine* 2021; 39(46):6713-6719.
40. Jeewandara C, Aberathna IS, Pushpakumara PD, Kamaladasa A, Guruge D, Wijesinghe A, et al. Persistence of immune responses to the Sinopharm/BBIBP-CorV vaccine. *Immun Inflamm Dis* 2022; 10(6): e621.
41. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397(10275):671-681.
42. AlQahtani M, Du X, Bhattacharyya S, Alawadi A, Al Mahmeed H, Al Sayed J, et al. Post-vaccination outcomes in association with four COVID-19 vaccines in the Kingdom of Bahrain. *Sci Rep* 2022; 12(1):9236.
43. Ikegame S, Siddiquey MNA, Hung CT, Haas G, Brambilla L, Oguntuyo KY, et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun* 2021; 12(1):4598.
44. Shkoda AS, Gushchin VA, Ogarkova DA, Stavitskaya SV, Orlova OE, Kuznetsova NA, et al. Sputnik V Effectiveness against hospitalization with COVID-19 during Omicron dominance. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(6):938.
45. Rossi AH, Ojeda DS, Varese A, Sanchez L, Gonzalez MM, Mazzitelli I, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose. *Cell Rep Med* 2021; 2(8):100359.

46. Claro F, Silva D, Pérez Bogado JA, Rangel HR, de Waard JH: Lasting SARS-CoV-2 specific IgG Antibody response in health care workers from Venezuela, 6 months after vaccination with Sputnik V. *Int J Infect Dis* 2022; 122:850-854.
47. Byazrova MG, Kulemzin SV, Astakhova EA, Belovezhets TN, Efimov GA, Chikaev AN, et al. Memory B cells induced by Sputnik V vaccination produce SARS-CoV-2 neutralizing antibodies upon ex vivo restimulation. *Front Immunol* 2022; 13:840707.
48. Rijkers GT, Weterings N, Obregon-Henao A, Lepolder M, Dutt TS, van Overveld FJ, et al. Antigen presentation of mRNA-based and virus-vectored SARS-CoV-2 vaccines. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(8):848.
49. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384(5):403-416.
50. 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(27):2603-2615.
51. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2020; 383(25):2427-2438.
52. 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):572-577.
53. Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrisnan AJ, Niesen MJM, et al. FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *Med (N Y)*. 2021 Aug 13;2(8):979-992.
54. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature* 2021; 596(7870):109-113.
55. Guerrero G, Picozza M, D'Orso S, Placido R, Pirronello M, Verdiani A, et al. BNT162b2 vaccination induces durable SARS-CoV-2-specific T cells with a stem cell memory phenotype. *Sci Immunol* 2021; 6(66): eabl5344.
56. Busà R, Sorrentino MC, Russell G, Amico G, Miceli V, Miele M, et al. Specific anti-SARS-CoV-2 humoral and cellular immune responses after booster dose of BNT162b2 Pfizer-BioNTech mRNA-based vaccine: Integrated study of adaptive immune system components. *Front Immunol* 2022; 13:856657.
57. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nat Commun* 2022; 13(1):3082.
58. Mehraeen E, SeyedAlinaghi S, Karimi A. Can children of the Sputnik V vaccine recipients become symptomatic? *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(10):3500-3501.
59. Halperin SA, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Smith B, Cahn PE, Ruiz-Palacios GM, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399(10321):237-248.
60. Buchbinder SP, McElrath MJ, Dieffenbach C, Corey L. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale. *Lancet* 2020; 396(10260): e68-e69.
61. Husby A, Køber L. COVID-19 mRNA vaccination and myocarditis or pericarditis. *Lancet*. 2022; 399(10342):2168-2169.
62. Marco MT, Torres A, Anta MB, Rufino MT. Taquicardia como efecto adverso no descrito en la vacuna Comirnaty® (vacuna COVID-19 mRNA BNT162b2 de Pfizer-BioNTech): descripción de 3 casos con antecedentes de SARS-CoV-2. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2022; 40(5):276-277.
63. Wise J: Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ* 2021; 372: n699.
64. Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT: Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *Lancet* 2021; 397(10283):1441-1443.

65. 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(10269):99-111.
66. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(2):202-221.
67. Waxman JG, Makov-Assif M, Reis BY, Netzer D, Balicer RD, Dagan N, et al. Comparing COVID-19-related hospitalization rates among individuals with infection-induced and vaccine-induced immunity in Israel. *Nat Commun* 2022; 13(1):2202.
68. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Protection from previous natural infection compared with mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in Qatar: a retrospective cohort study. *Lancet Microbe* 2022; 3(12):e944-e955.
69. Tu W, Zhang P, Roberts A, Allen KS, Williams J, Embi P, et al. SARS-CoV-2 infection, hospitalization, and death in vaccinated and infected individuals by age groups in Indiana, 2021-2022. *Am J Public Health* 2023; 113(1):96-104.
70. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, Younes SF, Zaslavsky M, Costales C, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell* 2022; 185(6):1025-1040.
71. Erinoso O. Post-COVID-19 condition: current evidence and unanswered questions. *Lancet Glob Health* 2022; 10(9): e1210-e1211.
72. Pape KA, Dileepan T, Kabage AJ, Kozysa D, Batres R, Evert C, et al. High-affinity memory B cells induced by SARS-CoV-2 infection produce more plasmablasts and atypical memory B cells than those primed by mRNA vaccines. *Cell Rep* 2021; 37(2):109823.
73. Huang L, Lai FTT, Yan VKC, Cheng FWT, Cheung CL, Chui CSL, et al. Comparing hybrid and regular COVID-19 vaccine-induced immunity against the Omicron epidemic. *NPJ Vaccines* 2022; 7(1):162.
74. Lam JY, Ng YY, Yuen CK, Wong WM, Yuen KY, Kok KH. A nasal omicron vaccine booster elicits potent neutralizing antibody response against emerging SARS-CoV-2 variants. *Emerg Microbes Infect* 2022; 11(1):964-967.
75. Lo Muzio L, Bizzoca ME. Vaccine or monoclonal therapy: which is the winning weapon against COVID-19? *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 26:202-204.