



La salud
es de todos

Minsalud

Eficacia y efectividad de la vacuna BTN162b2 Pfizer-BioNTech

Revisión de narrativa

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud
Ministerio de Salud y Protección Social

Bogotá, junio 22 de 2021

Elaboró:

Mariana Pinto Alvarez MD, MPH

Maryory Galvis Pedraza MsC

Grupo de Búsqueda, síntesis y apreciación crítica de la evidencia en
vacunas contra COVID-19

Aprobó:

Leonardo Arregocés Castillo

Director de Medicamentos y tecnologías en Salud

Tabla de contenido

Introducción	4
1. Vacuna BTN162b2 Pfizer-BioNTech	5
1.1 Eficacia	5
1.2 Efectividad	6
1.1 Efectividad con intervalo de 12 semanas entre dosis	8
1.2 Efectividad contra variantes del SARS-CoV-2 emergentes	9
Variantes de SARS-CoV-2 de circulación en Colombia	11
2. Experiencia a nivel mundial	13
2.1 Reino Unido	13
2.2 Canadá	16
2.3 Alemania	17
2.4 Noruega	18
2.5 Dinamarca	20
3. Discusión	21
4. Conclusiones	23
6. Referencias	24

Índice de graficas

Gráfica 1. Distribución geográfica de las variantes emergentes de SARS-CoV-2 en circulación a junio 2021 en Colombia	12
Gráfica 2. Frecuencia de variantes emergentes circulantes en Colombia, junio 2021	12
Gráfica 3. Curvas de contagio y mortalidad por COVID-19, y tasa de vacunación en Reino Unido marzo de 2020 a mayo de 2021	13
Gráfica 4. Reporte de casos y mortalidad por COVID-19; y tendencia de vacunación, Reino Unido 2021	14
Gráfica 5. Muertes observadas por COVID19 en adultos de 60 años o más en Reino Unido entre enero y abril de 2021	15
Gráfica 6. Tasa de vacunación contra COVID-19 por edad durante el 2021 en Reino Unido.....	15
Gráfica 7. Reporte de casos y mortalidad por COVID-19; y tendencia de vacunación, febrero 2020 a mayo de 2021	16
Gráfica 8. Primeras dosis de vacunas contra COVID-19 diarias administradas por 100 personas	17
Gráfica 9. Personas que recibieron al menos una dosis de las vacunas contra COVID-19 Alemania	17
Gráfica 10. Muertes por COVID-19 quincenales en Alemania entre enero a junio de 2021.....	18
Gráfica 11. Casos confirmados por COVID-19 quincenales por millón de habitantes en Noruega de enero - junio 2021	19
Gráfica 12. Promedio semanal de Primera dosis recibida por cada 100 personas en Noruega 2020-2021	19
Gráfica 13. Promedio semanal de muertes por COVID-19 por millón de personas en Dinamarca 2021 ..	20
Gráfica 14. Promedio semanal de primeras dosis/día aplicadas por 100 personas en Dinamarca 2020-2021	20

Índice de tablas

Tabla 1. Eficacia de la vacuna Pfizer-BioNTech posterior a la primera dosis	5
Tabla 2. Eficacia de la vacuna Pfizer-BioNTech según grupos de edad y riesgo para COVID-19 severo ..	6
Tabla 3. Riesgo de hospitalización en personas de 70 años o más posterior a recibir la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech	7



Introducción

El COVID-19 es una enfermedad de etiología viral, que emergió a finales de 2019 en China, siendo denominada pandemia en marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(1). La vacunación es la mejor intervención disponible para reducir la mortalidad producida por COVID-19. En la manufactura para la producción de estos biológicos se abordaron ensayos en modelos celulares, animales y fueron llevados a cabo ensayos clínicos en tiempo *record*. De igual modo, los entes reguladores tipo OMS concedieron licencias bajo estándares más flexibles en el marco de la emergencia sanitaria global(2).

Las vacunas que fueron adquiridas por el gobierno colombiano ya sea mediante el mecanismo COVAX o por negociaciones directas y por ende incluidas en el Plan Nacional de Vacunación corresponden a las elaboradas por las casas farmacéuticas: AstraZeneca, Pfizer-BioNTech, Moderna, Sinovac, y Janssen(3). Cada una de ellas propone un esquema de vacunación después de la realización de ensayos clínicos y con los resultados acerca de la respuesta inmune celular y humoral alcanzada, donde se define la aplicación de una primera dosis y pasado un intervalo de tiempo específico según la vacuna se recibiría una segunda dosis a manera de refuerzo(4–6). La vacuna de Janssen propuso un sistema de dosis única(7).

Asimismo, el ensayo clínico de la vacuna BNT162b2 reconoce una eficacia aceptable de la primera dosis, la cual es potenciada al 95% al recibir la segunda dosis(8). También, existen reportes de estudios de efectividad de la primera dosis en poblaciones de la tercera edad, trabajadores de la Salud y personas con riesgo alto de progresión a COVID-19 severo; así como estudios según el intervalo entre dosis.

Teniendo en cuenta la complejidad del contexto social, político, económico que rodea la actual situación sanitaria del país, este Ministerio por medio de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud y la Dirección de Epidemiología y Demografía consideran que garantizar la inmunidad con un esquema extendido de 12 semanas entre dosis, de forma que, más colombianos reciban una primera aplicación en menor cantidad de tiempo debe prevalecer sobre la limitación de recibir un esquema completo con 21 días de diferencias en una población reducida

Este documento presenta una síntesis de los resultados en términos de eficacia y efectividad para la vacuna BNT162b2 elaborada por Pfizer-BioNTech, iniciando por la descripción de los hallazgos en los ensayos clínicos, los resultados en los estudios de efectividad en países como Reino Unido e Israel, así como la efectividad frente a las variables de SARS-CoV-2 emergentes. Posterior a esto, se presenta la evidencia científica sobre el esquema extendido de dos dosis con 12 semanas de diferencia, lo cual se refuerza con los datos poblacionales sobre la tasa de vacunación, mortalidad y morbilidad por COVID-19 en países que han implementado esta estrategia como son Reino Unido, Alemania, Canadá, Noruega y Dinamarca. Al final se presenta la discusión y conclusiones.



1. Vacuna BTN162b2 Pfizer-BioNTech

1.1 Eficacia

La vacuna BNT162b2 desarrollada por Pfizer-BioNTech en su ensayo clínico fase III encontró una eficacia de 95% (IC 95%: 90,1 – 97,9) para prevención de casos COVID-19 a los siete días de la segunda dosis. La vacuna también presenta una eficacia para COVID-19 severo del 88,9% (IC 95%: 20,1 – 99,7) a los siete días de la primera dosis, cabe resaltar que este resultado se dio por un análisis de intención a tratar. Se encontró además que, entre la primera y segunda dosis ocurrieron 9 casos de COVID-19 en el grupo vacunado y 82 casos en el grupo placebo, con una eficacia del 52% (IC95%: 29,5 – 68,4), por lo que los investigadores concluyeron que la protección de la vacuna es eficaz a los 12 días de recibir la primera dosis(8).

Tabla 1. Eficacia de la vacuna Pfizer-BioNTech posterior a la primera dosis

Casos de COVID-19	Grupo Intervención N=21.669	Grupo Placebo N=21.686	Eficacia (IC 95%)
Después de la 1er dosis	50	275	82 (75,6 – 86,9)
Después de la 1er dosis y antes de la 2da	39	82	52,4 (29,5 – 68,4)
7 días posterior a la 2da dosis	2	21	90,5 (61 – 98,9)
Más de 7 días posterior a la 2da dosis	9	172	94,8 (89,8 – 97,6)

Tomado de Polack et al, 2021

Asimismo, la vacuna BNT162b2 se estudio según grupo etario: personas de 18 a 64 años y de 65 años o más; así como, en población con o sin riesgo para COVID-19 severo definido según Índice de comorbilidad de Charlson. Evidenciando eficacias superiores al 94% tanto para aquellos de 65 años o más, como para quienes presentaban factores de riesgo para COVID-19 grave(9–12). Por último, se conoce los resultados del ensayo clínicos en jóvenes de 12 a 15 años, evidenciado que, no se presentaron casos de COVID-19 posterior a los 7 días de recibir la segunda dosis en el grupo de intervención lo que correspondió a una eficacia del 100% (IC95%: 75,3 - 100). De igual forma, en el grupo de intervención dentro del periodo posterior a la **primera dosis**, pero antes de la segunda dosis se observaron tres casos de COVID-19 (11 días de la dosis 1) comparado con los 12 casos del grupo placebo por lo que se estimó una eficacia del 75% (IC95%: 7,6 - 95,5)(13)



Tabla 2. Eficacia de la vacuna Pfizer-BioNTech según grupos de edad y riesgo para COVID-19 severo

Vacuna	Intervención n(N)	Comparación n(N)	Eficacia
Pfizer BioNTech (6,13)			
12 – 15 años	0(1113)	16(1129)	100% (78 – 100)
16 – 64 años sin riesgo	4(7.671)	69(7.701)	94,2% (84,4 - 98,5)
16 – 64 años con riesgo**	3(5.878)	74(5.917)	95,9 (87,6 - 99,2)
≥65 años sin riesgo	0(1.701)	7(1.771)	100% (29 - 100)
≥65 años con riesgo**	3(5.878)	74(5.917)	95,9% (87,6 - 99,1)

Elaboración propia

1.2 Efectividad

En relación con la efectividad se conoce un estudio con 23.000 trabajadores de la salud en Reino Unido realizado en un periodo en el cual la variante B.1.1.7 fue prevalente, los investigadores encontraron una efectividad de la vacuna BNT162b2 del 72% (IC 95%: 58-86) a los 21 días después de la **primera dosis** y una efectividad del 86% (IC: 95% 76-97) siete días después de la segunda dosis(14). De igual forma otro estudio realizado en Reino Unido, encontró que, **una sola dosis** de la vacuna BNT162b2 tiene aproximadamente un 60-70% de efectividad para prevenir la enfermedad sintomática en adultos de 70 años o más en Inglaterra y dos dosis tienen aproximadamente un 85-90% de efectividad. Aquellos que habían recibido **una dosis** de la vacuna y que posterior a 14 días o más de esta, fueron identificados como caso sintomático de COVID-19 tenían un 44% menos riesgo de hospitalización y un 51% menos riesgo de muerte en comparación con los casos no vacunados(15).

Asimismo, la experiencia de vacunación en Israel encontró que, la efectividad con dos dosis en esquema día 0,21 fue de 94% para casos sintomáticos, 87% para hospitalización y 92% para COVID-19 severo. De igual forma, entre el día 14 a 20 post vacunación posterior a recibir **una dosis**, se evidenció una efectividad del 57% (IC95%: 50-63) para COVID-19 sintomático, de 74% (IC95%: 56-86) para la hospitalización y de 62% (IC95%: 39-80) para enfermedad grave. La efectividad estimada para prevenir la muerte por COVID-19 fue de 72% (IC95%: 19-100). entre dos o tres semanas después a la **primera dosis**(9).



Tabla 3. Riesgo de hospitalización en personas de 70 años o más posterior a recibir la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech

Estado de vacunación en CASOS COVID-19	Casos totales	Casos hospitalizados		Hazard ratio (IC95%)
		N	%	
No vacunados	8.892	1.365	15,35	1.00
Menos de 14 días de la primera dosis	2.084	293	14,06	0.98 (0,86-1,11)
Mas de 14 días de la primera dosis	1.400	128	9,14	0,57 (0,48-0,67)
Total	12.376	1.786	14,43	

Tomado de López Bernal et al(15).

Asimismo, en Reino Unido se realizó el estudio SIREN, el cual consistió en una cohorte prospectiva de trabajadores de la salud de 128 hospitales perteneciente al NHS (National Health Service). El periodo de estudio fue del 7 de diciembre de 2020 al 5 de febrero de 2021. Al 7 de diciembre de 2020, se inscribieron 29.378 participantes en el estudio para la cohorte de Inglaterra; 23.324 cumplieron los criterios de inclusión y al final se incluyeron 104 hospitales en el análisis. Los participantes fueron asignados a la cohorte positiva (anticuerpos positivos o antecedentes de infección [indicados por la positividad previa de anticuerpos o pruebas de PCR]) o a la cohorte negativa (anticuerpos negativos sin prueba positiva previa) al comienzo del periodo de seguimiento (7 de diciembre de 2020). 8203 (35%) participantes fueron asignados a la cohorte positiva y 15.121 (65%) fueron asignados a la cohorte negativa(16).

La efectividad contra la infección a los 21 días después de la **primera dosis** de la vacuna BNT162b2 en el total de la población fue del 70% (IC95%: 55-85) y aumentó al 85%. (IC95%: 74-96) a los 7 días posteriores a la segunda dosis. Las estimaciones puntuales de protección fueron más altas cuando se evaluó la cohorte negativa por separado, encontrado una efectividad de la vacuna para COVID-19 del 72% (IC95%: 58-86) a los 21 días después de la **primera dosis** y del 86% (IC95%: 76-97) 7 días después de la segunda dosis. No hubo información suficiente para modelar por separado la efectividad de la vacuna en la cohorte positiva al momento del análisis. En general se halló que, la cohorte positiva tenía un 90% (IC95%: 88-92) de protección en comparación con la cohorte negativa después de su infección natural(16).

Por último, se ha logrado establecer que la **primera dosis** de cualquiera de las vacuna ARNm alcanza una eficacia del 80% para población en general, y del 70% en personal de salud inglés. En Escocia, la efectividad de la vacuna contra la hospitalización por COVID-19 fue del 53%, 69% y 78% a los 7-13 días, 14-20 días y 21-27 días después de recibir la **primera dosis** de BNT162b2 respectivamente. Al final los autores de la investigación sugieren optimizar los esquemas de dosificación en países que enfrentan escasez de vacunas(17).

El estudio Virus Watch study en Reino Unido el cual evaluó las vacunas de Pfizer-BioNTech y AstraZeneca, reporto tasas de seropositividad bajas a los 28 días de la **primera dosis** en individuos con antecedentes de neoplasias hematológicas (72,3%), en personas con enfermedad renal crónica (85,81%), trasplante de órganos (32%), terapias inmunosupresoras para cáncer (82,6%), y en personas con corticoides orales



(81%); sin embargo, posterior a la segunda dosis la seroprevalencia fue mayor al 90% para todos los grupos. De igual forma, evaluaron los anticuerpos anti-S posterior a la **primera dosis**, encontrando niveles bajos para las dos vacunas en aquellos con diabetes (22,46 vs 36,9; $p < 0,0001$); obesidad (27,2 vs 37,42; $p < 0,0001$); tratamiento con estatinas (30,03 vs 39,39; $p < 0,0001$); terapia con esteroides orales (16,8 vs 36,07; $p < 0,0001$) así como inmunosupresores no esteroideos (25,45 vs 36,01; $p = 0,0002$). La diferencia más marcada se observó entre los que tenían un diagnóstico de cáncer hematológico en lugar de cáncer localizado (7,4 frente a 31,68; $p < 0,0001$)(18).

1.1 Efectividad con intervalo de 12 semanas entre dosis

Un estudio realizado en Reino Unido en personas de 80 años o más, comparó la efectividad y la respuesta humoral en dos grupos según la aplicación de la segunda dosis: Cohorte de intervalo estándar, recibieron la segunda dosis a las tres semanas (mediana de edad 84 años rango 80-96) o se les aplicó la segunda dosis a las 12 semanas: intervalo extendido (mediana de edad 84 años, rango 80-99). En la cohorte del intervalo estándar, la primera muestra se tomó a las 2-3 semanas de la segunda dosis para determinar el "pico de respuesta" al refuerzo vacunal; y se tomó una segunda muestra 8-9 semanas después de la segunda vacuna para evaluar la estabilidad de las respuestas de anticuerpos y celulares durante este periodo ($n=79$)(19).

En el caso de los sujetos reclutados en el esquema de intervalo prolongado, se tomaron muestras de sangre a las 5-6 semanas de la primera dosis de la vacuna ($n=68$) y de nuevo a las 8-9 semanas. Este segundo punto de tiempo fue de 2 a 3 semanas después de la segunda dosis de vacuna y, por lo tanto, representó el "pico de respuesta" en la cohorte de intervalo extendido ($n= 55$)(19).

En la cohorte del intervalo ampliado, los anticuerpos eran detectables en el 91% (62/68) en el primer punto de tiempo, a las 5-6 semanas después de la primera dosis, pero esto aumentó al 100% 2 a 3 semanas después del refuerzo de la vacuna. Los títulos de anticuerpos en el régimen de intervalo estándar alcanzaron un máximo de 1138 U/ml después de la segunda dosis y luego se redujeron 2,6 veces en las semanas siguientes ($p < 0,0001$). En la cohorte de intervalo ampliado, la mediana del título de anticuerpos fue de 17 U/ml a las 5-6 semanas después de la primera dosis, pero mostró un aumento sustancial de 242 veces alcanzando 4030 U/ml después del segundo refuerzo ($p < 0,0001$)(19).

Debido a lo anterior los autores concluyeron que, al comparar las respuestas máximas de anticuerpos después de la segunda dosis en ambas cohortes, se observó que los valores en el grupo del intervalo ampliado eran 3,5 veces más altos (4030 U/ml), en comparación con el grupo de intervalo estándar (1138 U/ml)(19).

De igual forma, en Ontario se llevó a cabo un modelo matemático, por medio del cual se comparó la efectividad de usar el esquema convencional frente al esquema extendido. La primera proyección consistía en aplicar el 50% de las vacunas disponibles en una población y guardar la otra mitad para ser usadas como segundas dosis en un esquema clásico del 0,21; el segundo cálculo, aplicaba el 100% de las dosis, prolongando la aplicación de la segunda dosis, usando la premisa de los estudios de eficacia presentados por la compañía donde aseguran que una dosis puede lograr un 85% de eficacia contra COVID-19. Los investigadores estimaron que la eficacia con una dosis bajaría hasta el 70% después del día 28. Para la segunda dosis, a día 35 encontraron una eficacia del 85%, a día 50 encontraron una eficacia de 76%(20).



Por último, otro modelo matemático evaluó cuatro posibles escenarios, el primer análisis trató de comprender los riesgos o beneficios potenciales de la segunda dosis diferida frente a las estrategias de dosificación estándar bajo diferentes estimaciones para eficacia de la dosis única; el segundo análisis evaluó el efecto de la tasa de vacunación sobre el total de muertes; el tercer escenario estimó la eficacia de la vacunación dividida por edades; y se realizó un cuarto análisis de sensibilidad para considerar la posibilidad de que la vacuna prevenga solo la enfermedad sintomática y no la infección y transmisión asintomática(21).

Los resultados sugieren que, en condiciones específicas, se puede lograr una disminución de la mortalidad acumulada, los contagios y los ingresos hospitalarios cuando se retrasa la segunda dosis de la vacuna; y que esto fue más significativo cuando la segunda dosis se retrasó en personas de 65 años o menos, y continuaron con el esquema estándar en los mayores de 66 años(21).

1.2 Efectividad contra variantes del SARS-CoV-2 emergentes

La vacuna de mRNA producida por Pfizer-BioNTech genera anticuerpos neutralizantes contra la variante B.1.1.7 los cuales son inferiores a los producidos por la vacuna frente a la variante de Wuhan, postulado respaldado por diversos estudios (22–26). De igual forma, se realizó un estudio en trabajadores de la salud en Reino Unido que hubieran recibido **una dosis** de la vacuna Pfizer-BioNTech, divididos en dos cohortes, aquellos con infección previa a la vacunación por SARS-CoV-2, y quienes no habían estado en contacto con el virus SARS-CoV-2 de Wuhan-Hu-1. Los investigadores analizaron la respuesta celular producida por la primera dosis; encontrando que, en los individuos con infección previa mostraron mayor inmunidad dada por linfocitos T, y una respuesta de linfocitos B de memoria dirigidos a la proteína S, con anticuerpos neutralizantes eficaces contra las variantes B.1.1.7 y B.1.351. Por el contrario, quienes no habían tenido contacto con el virus de forma natural generaron una respuesta inmune más baja contra las variantes Alpha y Beta, la cual depende y variaba entre individuos(27).

Un resultado similar fue encontrado en un estudio realizado en 30 individuos en Estados Unidos, en el cual compararon la respuesta contra las variantes B.1.1.7, B.1.35, y P.1 posterior a la vacunación con dos dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech entre quienes había tenido contacto previamente con el SARS-CoV-2 de manera natural y entre quienes no tenían el antecedente de infección. Evidenciando que, los títulos de anticuerpos neutralizantes aumentaron en los vacunados previamente infectados en relación con los vacunados no infectados antes de la vacuna, siendo 5,2 veces mayor contra B.1.1.7, 6,5 veces contra B.1.351, 4,3 veces contra P.1 y 3,4 veces contra SARS-CoV-2 original(28)

En Qatar realizaron un estudio de efectividad entre el 23 de febrero al 18 de marzo de 2021. De los casos identificados el 50% se debían a la variante B.1.351 y el 44,5% fueron causados por la variante B.1.1.7. El estudio desarrollo un diseño retrospectivo de casos y controles evidenciando que, la efectividad para la variante B.1.1.7 fue del 89,5% (IC95%: 85,9 - 92,3) y para la variante B.1.351 del 75% (IC95%: 70,5 – 78,9) a los 14 días o más después de la segunda dosis. Al mismo tiempo, implementaron un diseño prospectivo de cohorte comparando la incidencia de infección por COVID-19 entre las personas vacunadas y la población con anticuerpos negativos, evidenciando que, la efectividad para la variante B.1.1.7 fue del 87% (IC95%: 81,8 - 90,7) y para la variante B.1.351 del 72,1% (IC95%: 66,4 - 76,8)(29).

Otro estudio realizado en Israel concluyó que, dos dosis de la vacuna BNT162b2 son altamente efectivas para prevenir infecciones sintomáticas en un 91,5% (IC95%: 90,7–92,2) y asintomáticas en un 97,0%



(IC95%: 96,7– 97,2) por SARS-CoV-2, hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 grave en un 96,7% (IC95%: 96 – 97) y muerte en todos los grupos de edad (≥ 16 años), con una efectividad de la vacuna a los siete días después de la segunda dosis del 95,3% (IC95%: 94,9-95,7). En dicho estudio, 8.006 muestras de las 8.472 evaluadas correspondían a la variante B.1.1.7, por lo que, los investigadores asumieron una efectividad de la vacuna de Pfizer-BioNTech del 94,5% para prevenir casos de SARS-CoV-2; además, encontraron una disminución en la incidencia de COVID-19 lo cual asocian al efecto de la vacunación en el país(30).

Además, el estudio de Leier et al, encontró que, los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron 6,5 veces mayores en los vacunados con Pfizer-BioNTech previamente infectados comparado con los vacunados no infectados antes de la vacuna para la variante B.1.351(28). En este mismo sentido, el estudio realizado por Wall et al, en Reino Unido evaluó la respuesta neutralizante de la vacuna Pfizer-BioNTech en 250 participantes, evidenciando que, frente a la variante de Wuhan la respuesta neutralizante posterior a las dos dosis disminuyó de 2 a 6 veces para la variante Alpha, y de 4 a 9 veces para la variante B.1.351. Tendencia similar ocurrió después de la **primera dosis** de la vacuna, en la cual se halló una respuesta insuficiente en el 50% de los participantes contra la variante B.1.1.7 y en el 75% de los sujetos contra B.1.351 (31).

Asimismo, otro estudio realizado en Inglaterra evaluó las vacunas de Pfizer-BioNTech y AstraZeneca para la variante B.1.617.2 y la variante B.1.1.7; encontrando una efectividad posterior a **una dosis** de 33,5% (IC 95%: 20,6 a 44,3) para la variante Delta sin diferencias entre las dos vacunas. De igual forma, posterior a las dos dosis de la vacuna BNT162b2 evidenciaron una efectividad de 87,9% (IC 95%: 78,2 a 93,2) para la variante B.1.617.2(32). En Reino Unido se evaluó la respuesta neutralizante de la vacuna Pfizer-BioNTech en 250 participantes (edad media 42 años [IQR 33–52]), siendo evaluados 149 individuos posterior a la **primera dosis** y 159 sujetos a los 28 días de la segunda dosis. El estudio encontró que, posterior a recibir dos dosis de la vacuna los anticuerpos neutralizantes contra la variante B.1.617.2 disminuyeron entre 5 a 8 veces comparado con la respuesta a la variante de Wuhan, y con la **primera dosis** el 68% de los participantes presentaron una respuesta inmune insuficiente(31).

Sin embargo, un estudio de casos y controles en Inglaterra evaluó todos los casos sintomáticos entre el 12 de abril y el 4 de junio de 2021 que se registraron en el Emergency Care Dataset (ECDS), la base de datos en la cual se hace seguimiento a todos los ingresos hospitalarios a través de los servicios de urgencias en Inglaterra. Para el estudio se incluyeron todas las hospitalizaciones (excluidas las lesiones) en los 14 días siguientes a una prueba positiva. Al final ingresaron en el análisis 14.019 casos sintomáticos con infección por la variante Delta; de estos 166 fueron hospitalizados(33).

Los cocientes de riesgo globales de hospitalización entre los casos con Delta en individuos vacunados en comparación con los no vacunados fueron de HR = 0,37 (IC95%: 0,22-0,63) después de la **primera dosis** y de HR= 0,29 (IC95%: 0,11-0,72) después de segunda dosis, para las dos vacunas Pfizer-BioNTech y AstraZeneca. Asimismo, se evaluó la respuesta frente a la variante Alpha, la cual fue de HR= 0,44 (0,28-0,70) para la **primera dosis** y de HR= 0,64 (0,24-1,72) para la segunda dosis. La efectividad de la vacuna de Pfizer-BioNTech para prevenir hospitalización en individuos con infección por la variante Delta fue similar a la observada con Alpha, siendo del 94% (IC95%46-99) posterior a la **primera dosis** y del 96% (IC95%; 86- 99) después de la segunda dosis de BNT162b2(33).

Por último, se comparó la respuesta de 15 placas que contenían las variantes B.1.429 (Epsilon), B.1.526 (Iota) y la variante B.1.1.7 (Alpha), y su respuesta a sueros de personas vacunadas con Pfizer-BioNTech



posterior tres semanas de la segunda dosis; evidenciando que, las GMT fueron similares entre la variante original y las variantes B.1.526 (469; $p=0,40$) y B.1.1.7(597; $p=0,04$); sin embargo si se encontró una disminución de los títulos con la variante B.1.429 (394; $P=0,002$)(34).

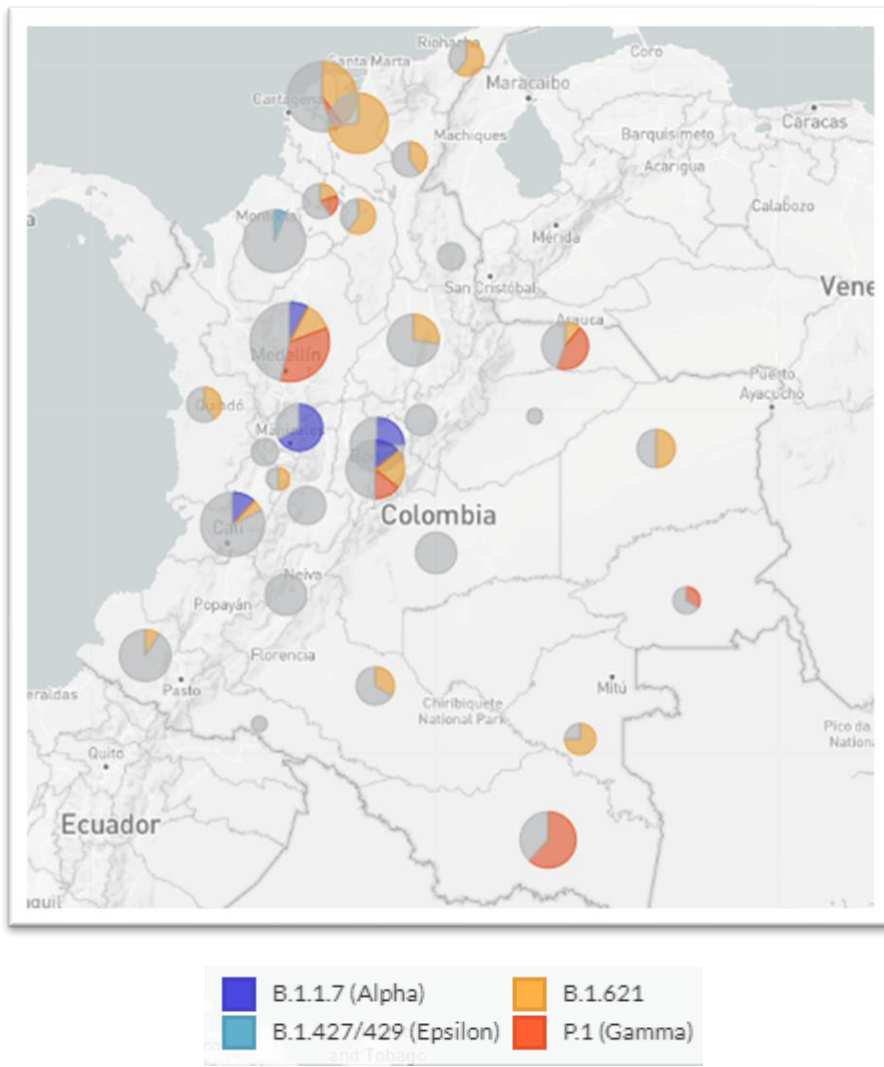
Variantes de SARS-CoV-2 de circulación en Colombia

Basado en lo anterior, se puede concluir que una sola dosis de la vacuna de Pfizer-BioNTech no permite una protección suficiente frente a las variantes emergentes como la son Alpha, Beta, Iota, Epsilon y Delta. Sin embargo, es preciso aclarar que en Colombia los estudios de vigilancia genómica evidencian que, la variante de circulación más frecuente en Colombia es la B.1.111; la cual no es considerada una variante de interés o de preocupación(35) asociado a que la mayoría de las personas con mayor riesgo de mortalidad y de evolución a COVID-19 severo han recibido los esquemas de vacunación propuestos por los ensayos clínicos.

De igual forma, en el país se han identificado la variante P1 (Gamma) en enero de 2021(36), así como para abril de 2021 el Instituto Nacional de Salud (INS) confirmó la presencia de la variante B.1.1.7(37); por último la plataforma NextStrain la cual se nutre de la GISAID (global initiative on sharing all influenza data) reporta además la presencia en el país de la variante Epsilon(38). Se espera que eventualmente las variantes de mayor transmisibilidad sean las de predominio en el país. Además de las anteriores el INS confirmó la presencia de 50 linajes de SARS-CoV-2, de las aproximadamente 1500 circulantes en el mundo(37).

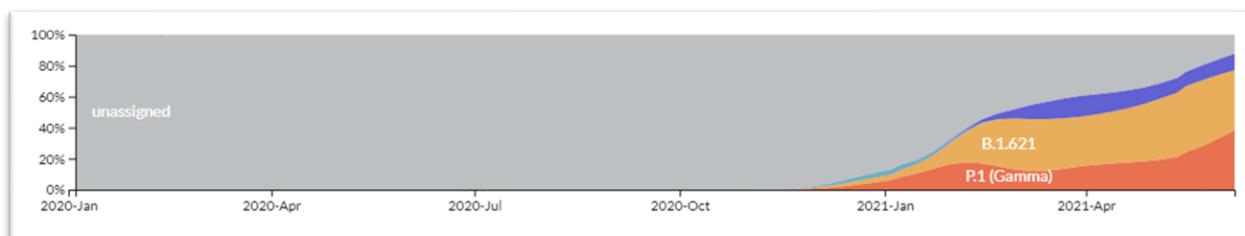


Gráfica 1. Distribución geográfica de las variantes emergentes de SARS-CoV-2 en circulación a junio 2021 en Colombia



Tomado de NextStrain, 2021(38)

Gráfica 2. Frecuencia de variantes emergentes circulantes en Colombia, junio 2021



Tomado de NextStrain, 2021(38)



2. Experiencia a nivel mundial

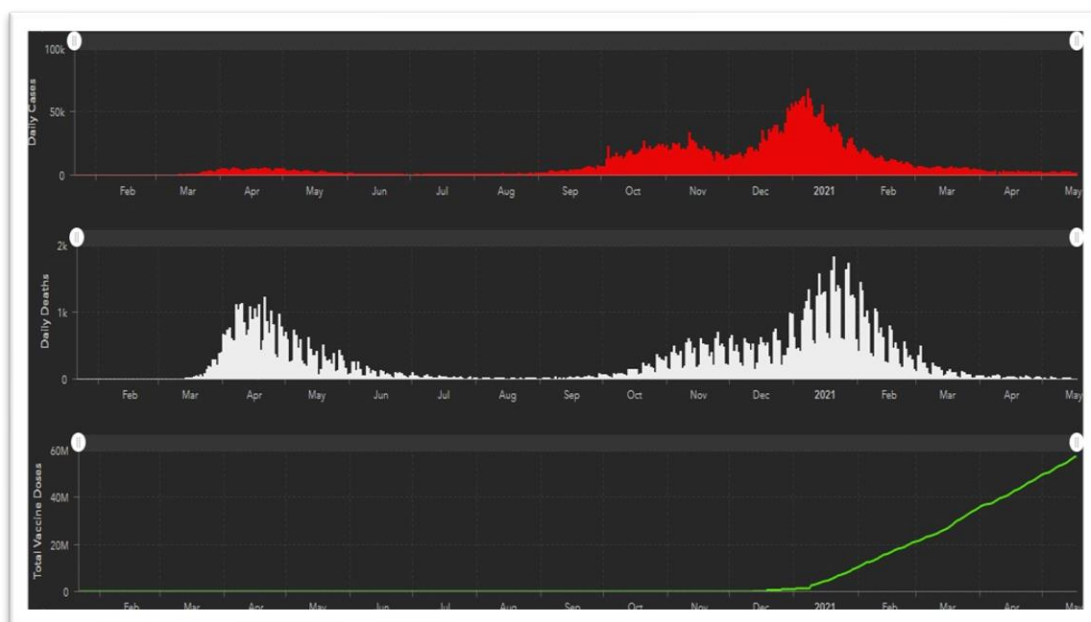
Teniendo en cuenta los hallazgos de Parry et al(19); se analizó el comportamiento de la pandemia por COVID-19 en Reino Unido, Canadá, Alemania, Noruega y Dinamarca con el propósito de identificar la efectividad lograda por la vacuna de Pfizer-BioNTech en el esquema de 12 semanas entre dosis, considerando la tasa de ataque local para esa fecha y el grupo poblacional en el cual se implementó el aumento en el intervalo para el refuerzo.

2.1 Reino Unido

El país tomó la iniciativa de vacunar la población de 65 años o más y los adultos 64 a 54 años con comorbilidades en el esquema de día 0,84, buscando inmunizar la mayor proporción de habitantes con la primera dosis. Dicho esquema inició en un periodo en el cual se reportaban un promedio de 964 muertes al día y 55.862 casos diarios(39). En el Reino Unido son usadas tres vacunas bajo la aprobación de la agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios (MHRA, siglas en inglés) dentro de su plan de inmunización incluye: Pfizer-BioNTech, AstraZeneca y Moderna(40).

Para mediados de mayo de 2021 se habían administrado aproximadamente 11,7 millones de primeras dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech y 23,9 millones de primeras dosis de la vacuna AstraZeneca. Así como 9,9 millones y 9,0 millones de segundos de dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech y de la vacuna AstraZeneca respectivamente. De la vacuna de Moderna se han administrado 0,2 millones de primeras dosis(40).

Gráfica 3. Curvas de contagio y mortalidad por COVID-19, y tasa de vacunación en Reino Unido marzo de 2020 a mayo de 2021



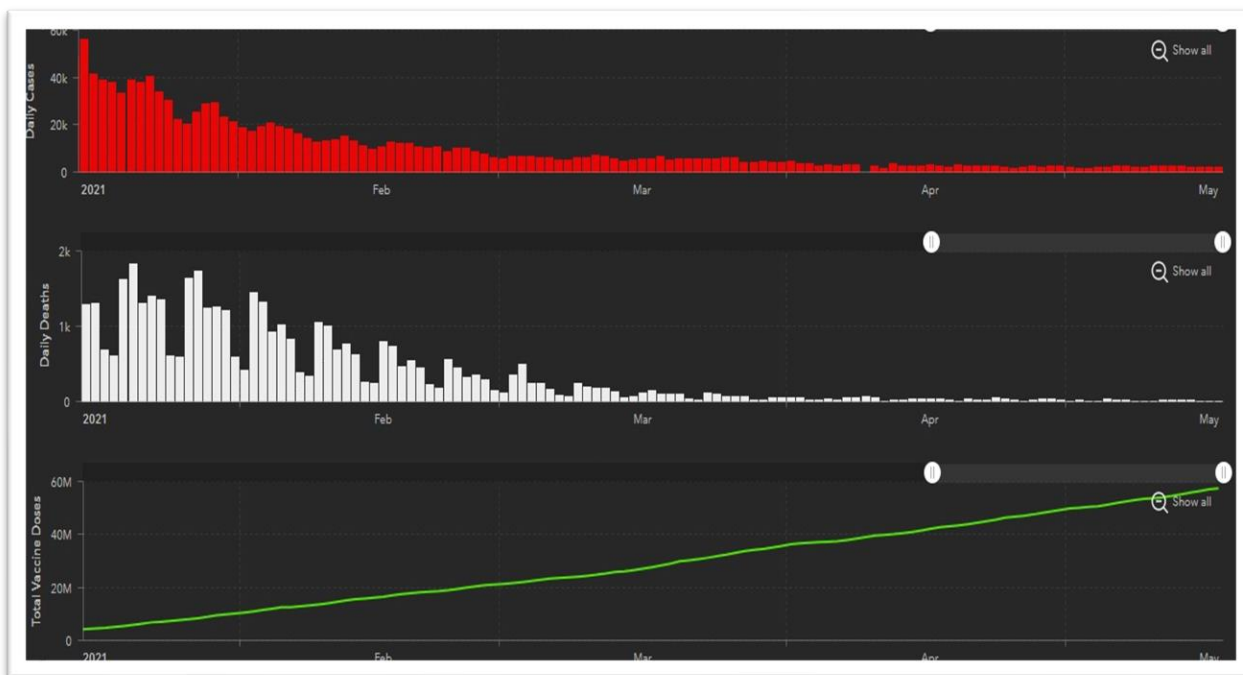
Tomado de Dong, et al, 2021(41)



En la gráfica 3, se puede observar la curva del histórico de eventos: casos (rojo), fallecimientos (blanco), y vacunación (verde) a partir del inicio de la pandemia en marzo de 2020 a mayo de 2021. Durante el periodo previo a la vacunación; las muertes y los casos reportados han tenido un comportamiento similar, evidenciando notables picos. No obstante, tras implementarse la vacunación el 8 de diciembre de 2020 la cual ha tenido una tendencia positiva lo que permitió una cobertura cada vez mayor, tanto los casos positivos como las muertes disminuyeron gradualmente, convergiendo a valores próximos que sugieren una potencial interrupción de las cadenas de contagio debido a la vacunación(41).

La siguiente grafica presenta la dinámica de la pandemia a partir del 2021, en la cual se puede apreciar cómo el incremento en las tasas de vacunación es inversamente proporcional a la disminución de los casos; evidenciando que, a mayor cobertura en inmunización se observa un descenso en la positividad y por ende una caída en el índice de mortalidad(41).

Gráfica 4. Reporte de casos y mortalidad por COVID-19; y tendencia de vacunación, Reino Unido 2021

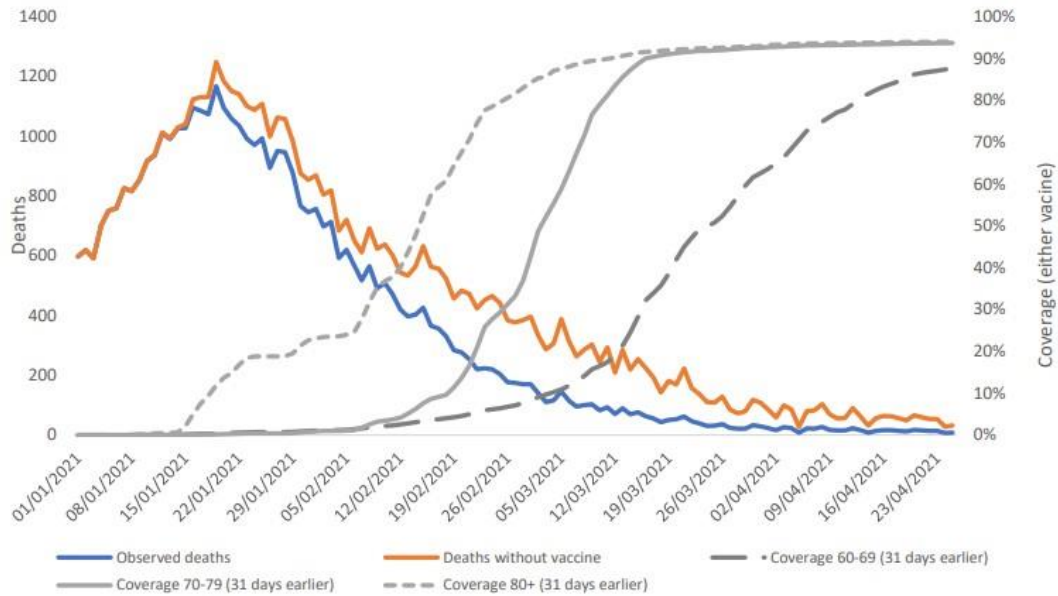


Tomado de Dong. et al, 2021(41)

En el informe de gestión presentado por el servicio nacional de salud de Reino Unido, se expone el siguiente gráfico 5 mostrando que, su cobertura en mayores de 60 años después de la semana epidemiológica 12, alcanzó el 85%. Así como, para la sexta semana del año 2021, el 90% de las personas mayores de 70 años habían sido vacunadas(42). Lo anterior dando cumplimiento al plan de vacunación, el cual prioriza los adultos de 70 años o más con el propósito de mitigar las cifras de mortalidad.

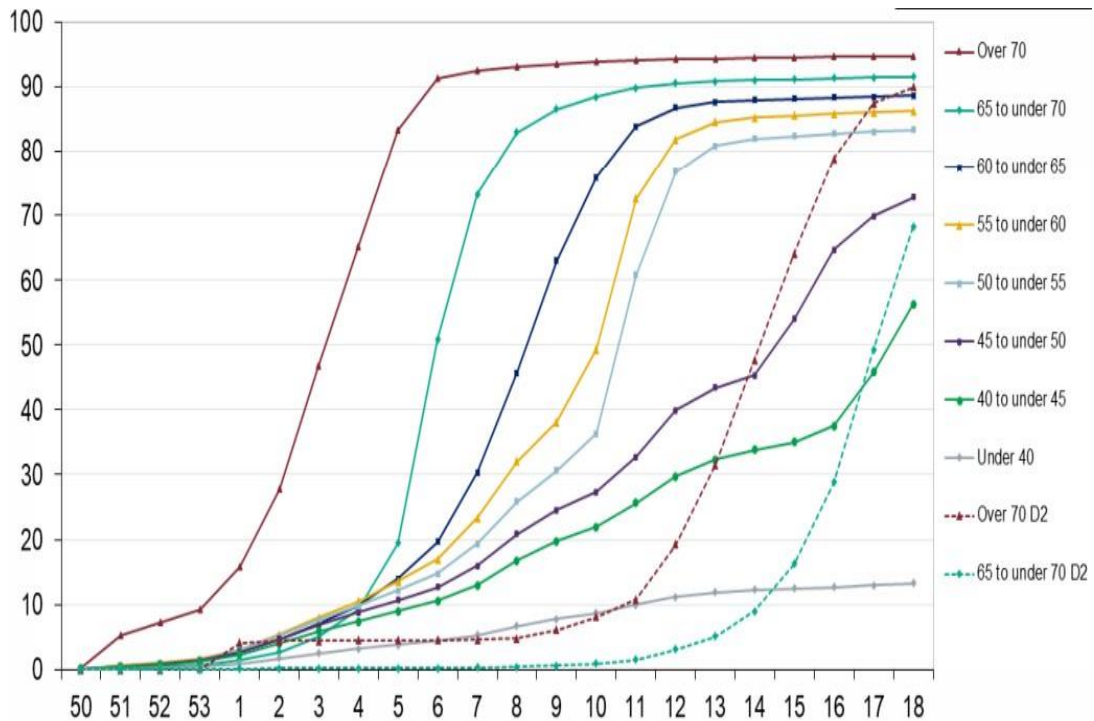


Gráfica 5. Muertes observadas por COVID19 en adultos de 60 años o más en Reino Unido entre enero y abril de 2021



Tomado de Public Health England, 2021(42)

Gráfica 6. Tasa de vacunación contra COVID-19 por edad durante el 2021 en Reino Unido



Tomado de Public Health England, 2021(42)

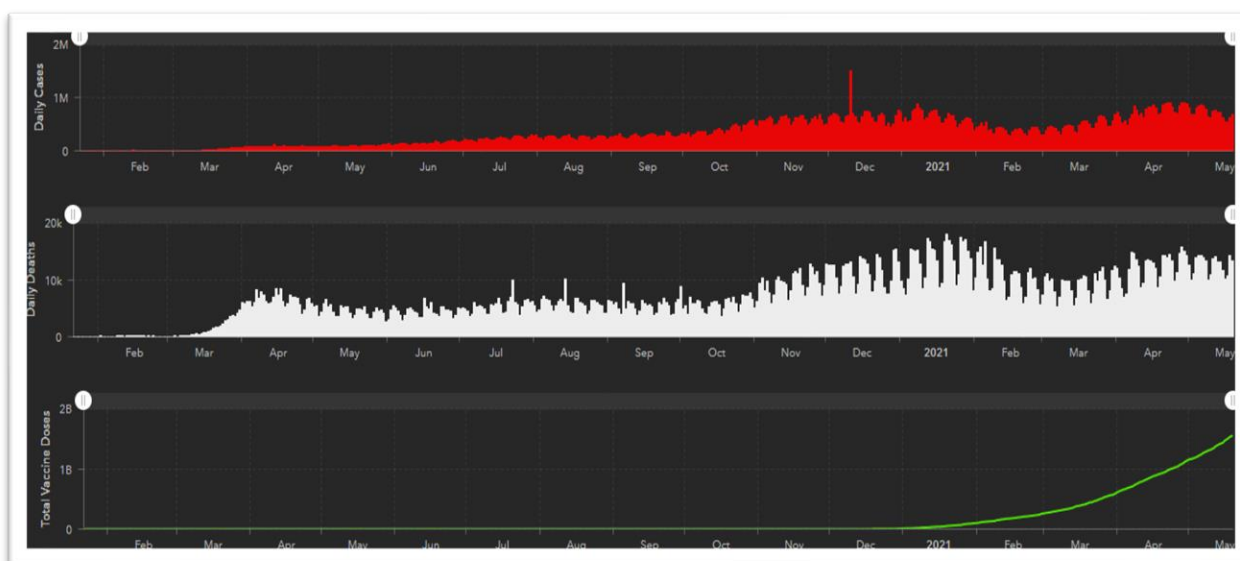


Dado lo anterior, los centros de donantes de sangre, así como estudios de seguimiento, han permitido establecer la evolución en los hallazgos de anticuerpos específicos contra la proteína S y el núcleo (N) en la población. Logrando un 20% de muestras con anticuerpos al alcanzar la quinta semana epidemiológica en 2021, y un 90% después de la semana 12(42).

2.2 Canadá

Canada inicio la inmunización para COVID-19 con las vacunas de Pfizer-BioNTech y AstraZeneca, con intervalos entre dosis de 16 semanas(43,44) en la población de 60 años o más, sin embargo si se mantuvo el intervalo de 21 días en aquellos con patologías que generaran inmunosupresión. Dicho lo anterior, a mayo de 2021, el 53% de la población había recibido al menos una dosis y el 4,6% tenía el esquema completo(45). El comportamiento de la curva de contagio, casos de mortalidad y vacunación en Canadá, no presenta el carácter inverso claramente observable para Reino Unido. Pero es necesario resaltar que los valores absolutos en vacunación son diferentes entre estos países. A mayo de 2021, Canadá administró 19.4 millones de vacunas, y 1.4 millones de habitantes habían recibido el esquema completo(46).

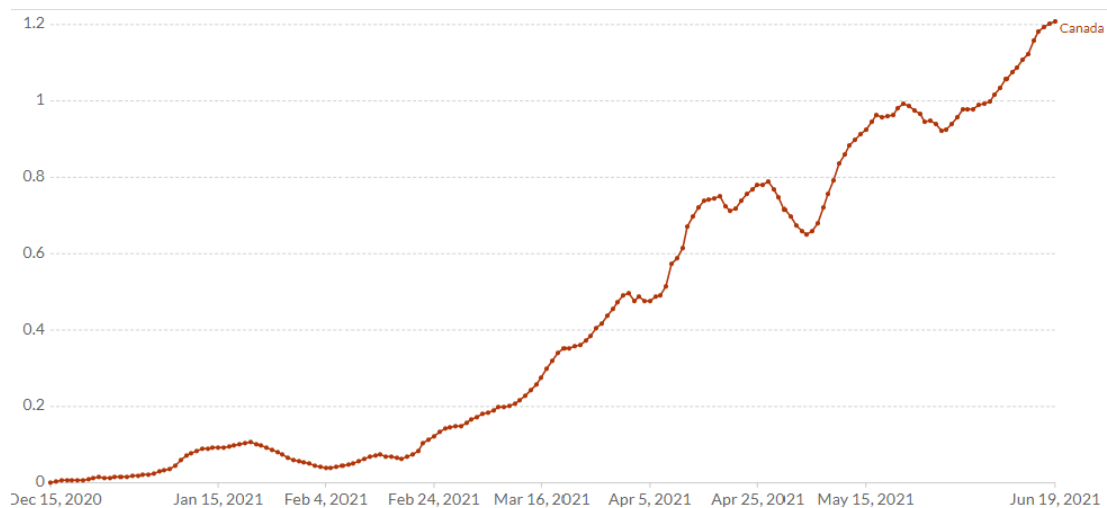
Gráfica 7. Reporte de casos y mortalidad por COVID-19; y tendencia de vacunación, febrero 2020 a mayo de 2021



Tomado de Arcgis.com(47)

Sin embargo, debido a la aparición de variantes emergentes y a los hallazgos de inmunogenicidad en adultos de 80 años o más, en provincias como Ontario se decidió acortar el intervalo de 16 semanas a 8 semanas en este grupo etario. Asimismo, otras provincias como Saskatchewan han logrado adelantar el intervalo a 13 semanas debido a la organización y velocidad del proceso de vacunación(45).

Gráfica 8. Primeras dosis de vacunas contra COVID-19 diarias administradas por 100 personas

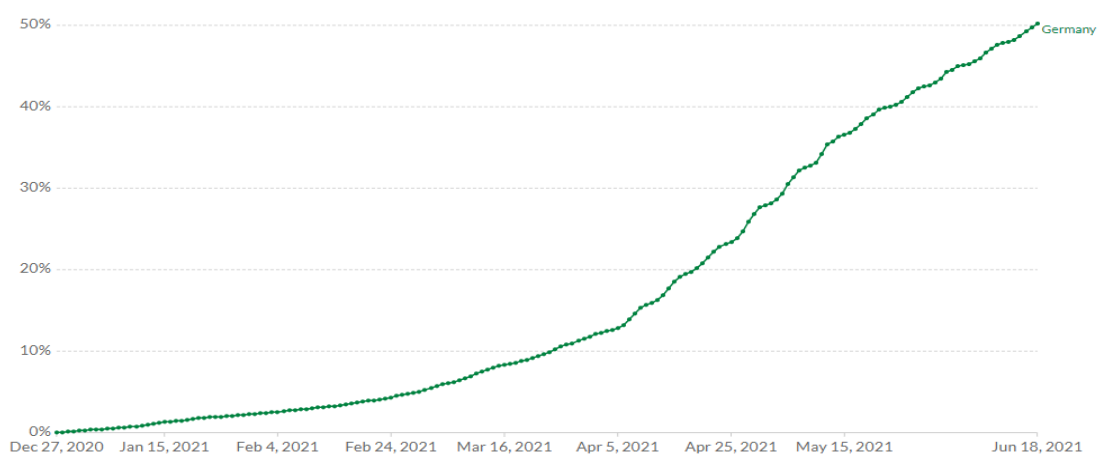


Tomado de Our world in Data (48)

2.3 Alemania

Debido a las dificultades iniciales en la vacunación en Alemania, y la restricción con la vacuna de AstraZeneca, en marzo de 2021 el país decidió modificar los esquemas de vacunación especificando que para la vacuna de Pfizer-BioNTech se aplicaría la segunda dosis a los 42 días(49). Para esa fecha el 2,8% de los alemanes habían recibido el esquema completo de vacunación y el 2,7% solo habían sido vacunados con una dosis. Para el 14 de mayo de 2021 el 25% de la población había recibido la primera dosis y al día de hoy (18 junio 2021) el 30% de la población tiene el esquema el completo y el 20% cuenta con al menos una dosis(50).

Gráfica 9. Personas que recibieron al menos una dosis de las vacunas contra COVID-19 Alemania



Tomado de Our world in Data (48)



Gráfica 10. Muertes por COVID-19 quincenales en Alemania entre enero a junio de 2021



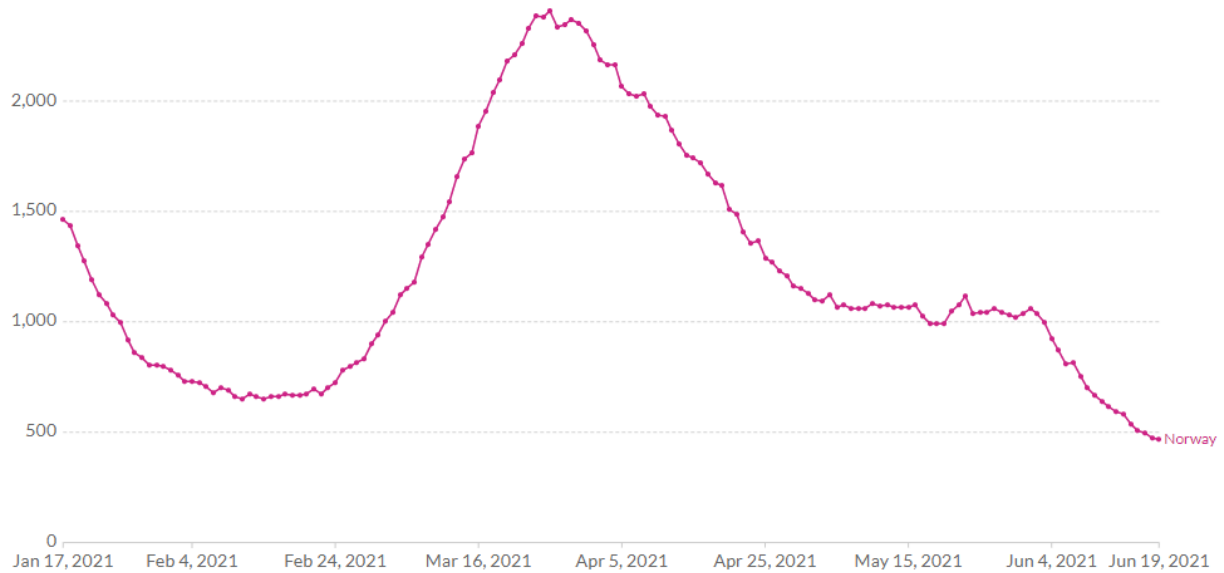
Tomado de Our world in Data (48)

2.4 Noruega

Noruega inicio la vacunación con Pfizer-BioNTech según el esquema evaluado en los ensayos clínicos y en la población de 65 años o más; no obstante, en marzo de 2021 cambio la estrategia de vacunación ampliando el intervalo entre dosis de las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna a 12 semanas con el propósito de garantizar inmunidad a la mayor población posible la cual por su edad tiene menor riesgo de complicaciones y por ende progresar a COVID-19 severo(51).

Al 10 de marzo de 2021, el 4,5% de la población noruega había recibido el esquema completo y el 3,7% solo había recibido la primera dosis. Para el 1 de mayo de 2021 el 19% de la población tenía una aplicación de la vacuna y el 7% las dos dosis; y a la fecha 18 de junio de 2021 el 26% de las personas cuenta con su esquema completo(50).

Gráfica 11. Casos confirmados por COVID-19 quincenales por millón de habitantes en Noruega de enero - junio 2021



Tomado de Our world in Data (48)

Gráfica 12. Promedio semanal de Primera dosis recibida por cada 100 personas en Noruega 2020-2021



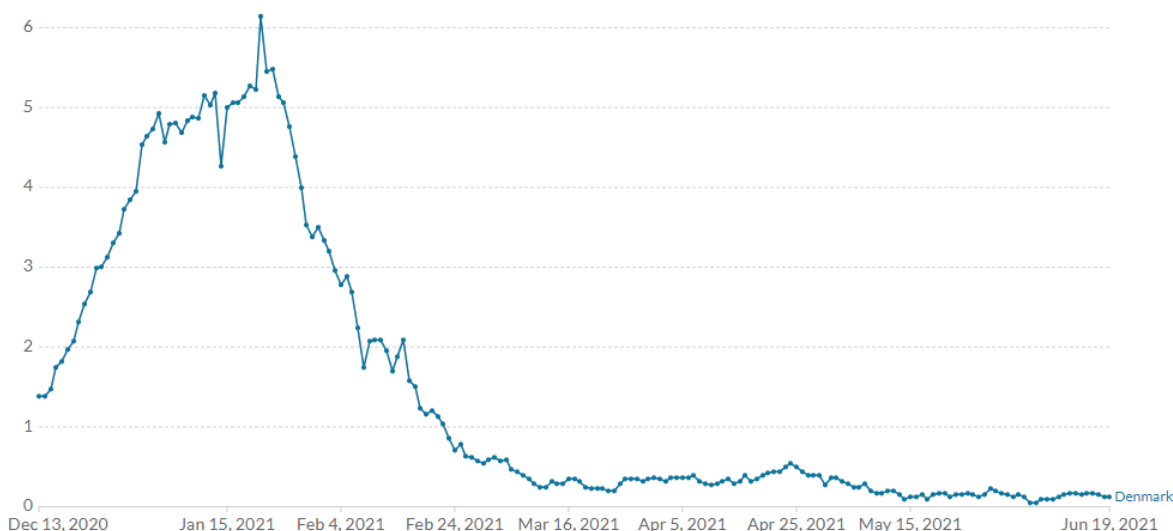
Tomado de Our world in Data (48)



2.5 Dinamarca

En Dinamarca se ha realizado la aplicación de la segunda dosis de Pfizer-BioNTech a los 42 días de la primera dosis(52), siendo este esquema dirigido a personas de 85 años o más, adultos entre los 65 a 84 años que habiten hogares geriátricos o que requieran de cuidadores, y personal de la salud en primera línea. Al 18 de junio de 2021 el 60% de la población ya ha recibido al menos una dosis (53).

Gráfica 13. Promedio semanal de muertes por COVID-19 por millón de personas en Dinamarca 2021



Tomado de Our world in Data (48)

Gráfica 14. Promedio semanal de primeras dosis/día aplicadas por 100 personas en Dinamarca 2020-2021



Tomado de Our world in Data (48)



3. Discusión

La vacuna BNT162b2 desarrollada por Pfizer-BioNTech, desde su ensayo clínico presenta una eficacia posterior a los 12 días de la primera dosis del 52%(8) lo cual es superior al requisito mínimo de la Organización Mundial de la Salud para ser considerada como Target product Profile (54). Este hallazgo se asocia a los evidenciados con relación a la efectividad. Estudios realizados en Reino Unido estimaron una efectividad del 72% a los 21 días de la primera dosis(14), la cual no disminuye en los adultos de 70 años o más, encontrando una efectividad entre un 60-70%(15); ni en los trabajadores de la salud con un 70% igualmente de efectividad(16).

Asimismo, en el grupo etario de 70 años o más se evidencio que quienes eran confirmados como caso positivo de COVID-19 posterior a la primera dosis tenían un 44% menos riesgo de hospitalización y un 51% menos riesgo de muerte en comparación con los casos no vacunados(15). Este resultado se confirma con los hallazgos en Israel, donde después de dos a tres semanas de la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech se observó una efectividad del 74% para prevenir hospitalización, del 62% para evitar enfermedad grave y del 72% para prevenir la muerte por COVID-19(9). De igual forma, en Escocia se evidencio una efectividad con una dosis de la vacuna BNT162b2 para hospitalización por COVID-19 entre el día 7 a 13 del 53%; entre el día 14 a 20 del 69% y posterior al día 21 y hasta el día 27 del 78% (17).

En este mismo sentido, estudios de inmunogenicidad han identificado que el extender el intervalo entre dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech a 12 semanas aumenta la respuesta neutralizante en 3,5 veces comparado con el esquema tradicional posterior a recibir la segunda dosis(19). Cabe resaltar, que a los 28 días de la primera dosis se hallaron tasas de seropositividad superiores al 70% en individuos con antecedentes de neoplasias hematológicas (72,3%), en personas con enfermedad renal crónica (85,81%), terapias inmunosupresoras para cáncer (82,6%), y en personas en manejo con corticoides orales (81%)(18); sin embargo, es preciso señalar que esta población no está contemplada a recibir el esquema extendido de la vacuna Pfizer-BioNTech en Colombia.

El equipo de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud, junto con la Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio, teniendo en cuenta la eficacia y efectividad demostrada por la vacuna de Pfizer-BioNTech con su primera dosis considero priorizar la cobertura frente a la aplicación del esquema completo con el propósito de disminuir la mortalidad global en el país y aumentar la protección contra el virus en la mayor cantidad de personas; estrategia aplicada en Reino Unido, Alemania, Canadá, Noruega, Dinamarca entre otros con resultados satisfactorios; que en ocasiones permitió acelerar igualmente la aplicación de la segunda dosis. En particular en Reino Unido se implementó dicho esquema en un periodo en el cual se reportaban alrededor de 900 muertes diarias por COVID-19(39).

Esta recomendación y posterior decisión del comité de vacunas, va dirigida a las personas en la fase dos del Plan Nacional de Vacunación, y por ende excluye población de mayor riesgo de mortalidad como los adultos de 70 años o más, y a las personas con comorbilidades; lo cual además difiere de la estrategia de países europeos en la cual se incluyeron en muchos casos estas personas. De igual forma, el Comité de vacunas es consistente de la disminución en la efectividad para prevención de contagio posterior a la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech frente a variantes emergentes como son Alpha, Beta, Iota, Epsilon y Delta(30–32); sin embargo, estudios recientes indican que, la misma primera dosis tiene una efectividad del 94% para prevenir hospitalización para las variantes Alpha y Delta. Esto asociado a que,



actualmente en el país las variantes Alpha y Epsilon se encuentran circulantes en proporciones pequeñas y en lugares específicos del territorio colombiano(38), los cuales además han recibido en su mayoría la vacuna de Sinovac efectiva para la variante P.1, o han sido inmunizados con Pfizer-BioNTech en el esquema convencional de dos dosis con 21 días de diferencia.

Por último, hay que recalcar que en ningún momento se ha recomendado esquemas con única dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech y que toda la población recibirá el refuerzo necesario para generar la protección total. Asimismo, esta decisión no se debe a una cantidad insuficiente de vacunas dado que entre junio y a diciembre de 2021 la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud tiene estimado llegaran al país 7.049.250 dosis de la vacuna BNT162b2.



4. Conclusiones

1. Ampliar la cobertura extendiendo el intervalo entre dosis de la vacuna BNT162b2 disminuye la mortalidad global en el país.
2. Extender el intervalo a 12 semanas, mejora la protección de la vacuna de manera individual al recibir la segunda dosis; aunque se debe considerar que las personas tendrán una protección parcial hasta no terminar el esquema completo.
3. No se debe extender el intervalo entre dosis en personas con inmunosupresión debido a condiciones puntuales como cáncer, trasplante de órganos, Leucemias u otras que definirá el panel de expertos.
4. La protección insuficiente a nuevas variantes emergentes ha sido compensada con la vacunación de la población de mayor riesgo de mortalidad y progresión a COVID-19 severo con otras vacunas o con el esquema tradicional de 21 días entre dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech.
5. La decisión debe venir inicial y directamente por medio de una resolución evitando malentendidos en los equipos de vacunación, y debe ser unánime con todas las entidades de estado Min Salud, INVIMA, INS, IETS. De igual forma se debe reforzar y actualizar las capacitaciones a los vacunadores y a las entidades territoriales.
6. Buscando un acompañamiento de los medios de comunicación, las sociedades médicas científicas y del gremio médico debe brindar la información basada en la evidencia de forma clara y oportuna, evitando contradicciones.
7. La comunicación de la decisión a la ciudadanía debe ser clara, con un mensaje positivo sobre el aumento en la protección, y evitando se considere un problema de desabastecimiento de las vacunas.
8. Se recomienda el esquema día 0,84 en personas de 60 años o menos sin condiciones de inmunosupresión. Esta recomendación está condicionada a una disponibilidad de vacunas suficiente y al aumento en los tiempos de vacunación.



6. Referencias

1. OPS. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2020 [citado el 20 de mayo de 2021]. p. 4. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
2. Wagner R, Meißner J, Grabski E, Sun Y, Vieths S, Hildt E. Regulatory concepts to guide and promote the accelerated but safe clinical development and licensure of COVID-19 vaccines in Europe. *Allergy* [Internet]. el 22 de abril de 2021 [citado el 20 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33887070>
3. INVIMA. Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia - ASUE - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. 2020 [citado el 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/autorizacion-sanitaria-de-uso-de-emergencia-asue>
4. 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* [Internet]. el 9 de enero de 2021 [citado el 2 de marzo de 2021];397(10269):99–111. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620326611>
5. 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* [Internet]. el 4 de febrero de 2021 [citado el 2 de marzo de 2021];384(5):403–16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33378609>
6. 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*. el 31 de diciembre de 2020;383(27):2603–15.
7. UK Gov. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting [Internet]. 2021 [citado el 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
8. 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* [Internet]. el 31 de diciembre de 2020 [citado el 2 de marzo de 2021];383(27):2603–15. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034577>
9. 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* [Internet]. el 24 de febrero de 2021 [citado el 3 de marzo de 2021]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33626250>
10. 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* [Internet]. el 31 de diciembre de 2020 [citado el 14 de febrero de 2021];383(27):2603–15. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034577>
11. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting FDA Briefing Document. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2020;1–53.
12. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* [Internet]. el 22 de octubre de 2020 [citado el 1 de marzo de 2021];586(7830):589–93. Disponible en: <https://pubmed-ncbi.nlm.nih-gov.ezproxy.javeriana.edu.co/32785213/>
13. 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* [Internet]. el 27 de mayo de 2021 [citado el 31 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34043894>
14. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study). *SSRN Electron J* [Internet]. el 23 de febrero de 2021 [citado el 21 de abril de 2021]; Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3790399>
15. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and



- mortality in older adults in England. medRxiv [Internet]. el 2 de marzo de 2021 [citado el 21 de abril de 2021];2021.03.01.21252652. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>
16. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* (London, England) [Internet]. el 23 de abril de 2021 [citado el 20 de mayo de 2021];397(10286):1725–35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33901423>
 17. Robertson JFR, Sewell HF. COVID-19 vaccine efficacy data: solid enough to delay second dose? *Lancet*. junio de 2021;397(10291):2248–9.
 18. Madhumita Shrotri A, Fragaszy E, Geismar C, Nguyen V, Beale S, Braithwaite I, et al. Spike-antibody responses following first and second doses of ChAdOx1 and BNT162b2 vaccines by age, gender, and clinical factors - a prospective community cohort study (Virus Watch). medRxiv [Internet]. el 16 de mayo de 2021 [citado el 17 de mayo de 2021];2021.05.12.21257102. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.21257102>
 19. Parry H, Bruton R, Stephens C, Brown, Zuo J, Moss P. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people. medRxiv [Internet]. el 17 de mayo de 2021 [citado el 17 de mayo de 2021];2021.05.15.21257017. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.05.15.21257017>
 20. Jüni P, Tuite AR, Bogoch II, Brown AD, Choi Y, da Costa BR, et al. Rollout Strategy for the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Ontario [Internet]. Ontario; 2021 [citado el 2 de marzo de 2021]. Disponible en: https://covid19-sciencetable.ca/wp-content/uploads/2021/01/Science-Brief_Vaccine-Strategy-in-ON_20210106_final_published.pdf
 21. Romero-Brufau S, Chopra A, Ryu AJ, Gel E, Raskar R, Kremers W, et al. Public health impact of delaying second dose of BNT162b2 or mRNA-1273 covid-19 vaccine: simulation agent based modeling study. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado el 19 de mayo de 2021];373:1087. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1087>
 22. Li M, Lou F, Fan H. SARS-CoV-2 variants: a new challenge to convalescent serum and mRNA vaccine neutralization efficiency. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. el 10 de abril de 2021 [citado el 15 de abril de 2021];6(1):151. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33839737>
 23. Muik A, Wallisch A-K, Sängler B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* (80-) [Internet]. el 29 de enero de 2021 [citado el 2 de marzo de 2021];eabg6105. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.javeriana.edu.co/33514629/>
 24. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. el 17 de febrero de 2021 [citado el 17 de febrero de 2021];NEJMc2102017. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2102017>
 25. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med* [Internet]. el 8 de febrero de 2021 [citado el 2 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.javeriana.edu.co/33558724/>
 26. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med* [Internet]. el 17 de febrero de 2021 [citado el 15 de abril de 2021];384(15):1466–8. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2102017>
 27. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* [Internet]. el 30 de abril de 2021 [citado el 4 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33931567>
 28. Leier HC, Bates TA, Lyski ZL, McBride SK, Lee DX, Coulter FJ, et al. Previously infected vaccinees broadly neutralize SARS-CoV-2 variants. medRxiv [Internet]. el 29 de abril de 2021 [citado el 4 de mayo de 2021];2021.04.25.21256049. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.04.25.21256049>
 29. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* [Internet]. el 5 de mayo de 2021 [citado el 6 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33951357>



30. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* (London, England) [Internet]. mayo de 2021 [citado el 6 de mayo de 2021];0(0). Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621009478>
31. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* [Internet]. junio de 2021 [citado el 7 de junio de 2021];0(0). Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621012903>
32. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B . 1 . 617 . 2 variant Background. :0–2.
33. Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, Simmons R, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant.
34. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. BNT162b2-Elicited Neutralization against New SARS-CoV-2 Spike Variants. *N Engl J Med* [Internet]. el 12 de mayo de 2021 [citado el 17 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33979486>
35. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. CDC. 2021 [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#Interest>
36. Instituto Nacional de Salud. INS Detecta Variante Brasileña en Ciudadana de ese país, atendida en Leticia [Internet]. 2021 [citado el 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/INS-Detecta-Variante-Brasileña-en-Ciudadana-de-ese-país,-atendida-en-Leticia.aspx>
37. Instituto Nacional de Salud. Hay preocupacion pero las medidas para enfrentar la covid y sus variantes ya las tenemos [Internet]. 2021. [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Hay-preocupacion-pero-las-medidas-para-enfrentar-la-covid-y-sus-variantes-ya-las-tenemos.aspx>
38. NextStrain: Real-time tracking of pathogen evolution. Genomic epidemiology of novel coronavirus - South America-focused subsampling. *Bioinformatics*. el 1 de diciembre de 2018;34(23):4121–3.
39. BBC News. Covid: 12-week vaccine gap defended by UK medical chiefs [Internet]. [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/uk-55503739>
40. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truyers C, et al. Immunogenicity of the Ad26.COVS.2 Vaccine for COVID-19. *Jama* [Internet]. 2021;02215:1–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33704352>
41. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 533–4.
42. Public Health England. COVID-19 vaccine surveillance report - week 19. 2021.
43. NACI. Extended dose intervals for COVID-19 vaccines to optimize early vaccine rollout and population protection in Canada in the context of limited vaccine supply [Internet]. NACI, Government of Canada. 2021 [citado el 20 de junio de 2021]. p. 1–36. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/rapid-response-extended-dose-intervals-covid-19-vaccines-early-rollout-population-protection.html>
44. Recommendations on the use of COVID-19 vaccines - Canada.ca [Internet]. Health Canada. 2021 [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines.html#t3>
45. Treble P. How soon are second doses coming for Canadians, and who will get them first? [Internet]. *Macleans*. 2021 [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.macleans.ca/news/how-soon-are-second-doses-coming-for-canadians-and-who-will-get-them-first/>



46. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. medRxiv [Internet]. el 10 de mayo de 2021 [citado el 20 de mayo de 2021];2021.03.22.21254100. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41562-021-01122-8>
47. COVID-19 Immunization Dashboard [Internet]. [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/MapSeries/index.html?appid=c694b751cefe4828b48786d3024f818a>
48. Our World in Data. Our World In Data [Internet]. 2021 [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/>
49. Dean S, Pleitgen F, Schmidt N, Otto C. Germany coronavirus: How Merkel's vaccine disaster dented nation's handling of the pandemic [Internet]. CNN. 2021 [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://edition.cnn.com/2021/03/07/europe/germany-vaccine-disaster-grm-intl/index.html>
50. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. Nat Hum Behav. el 10 de mayo de 2021;
51. FHI. Changes in the vaccine strategy [Internet]. regjeringen.no; 2021 [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.regjeringen.no/en/aktuelt/changes-to-the-vaccine-strategy/id2837644/>
52. Danish Health Authority. COVID-19 vaccines in the Danish vaccination programme [Internet]. 2021 [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.sst.dk/en/English/Corona-eng/COVID-19-vaccines-in-Denmark/The-vaccines-from-Pfizer-BioNTech-and-Moderna>
53. Authority DH. Guidance for people who are fully vaccinated against COVID-19 [Internet]. 2021. [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.sst.dk/en/English/Corona-eng/Vaccination-against-COVID-19/Fully-vaccinated-people>
54. WHO. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Therapeutics in non-hospitalized Patients. Block Caving – A Viable Altern [Internet]. 2020 [citado el 16 de abril de 2021];21(1):1–9. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>