

Incidencia de efectos adversos de la vacuna contra COVID-19: estudio de cohorte retrospectivo

Adverse effect incidence of COVID-19 vaccine:
Retrospective cohort study

Ana Carolina Martínez-Roa^{1a}, Lázaro Labra-Rubio^{1b}, Isette Yunue Landeros-Navarro^{1c}

Resumen

Introducción: el coronavirus SARS-CoV-2 ha sido causa de múltiples hospitalizaciones por distrés respiratorio, neumonía, falla multiorgánica y fallecimientos en todo el mundo. El laboratorio de BioNTech/Pfizer fue el primero en conseguir aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la aplicación a gran escala de su prototipo de vacuna, comenzando la aplicación en el sector salud. Sin embargo, existen pocos estudios sobre los efectos adversos tras la aplicación de dicha vacuna.

Objetivo: evaluar la presencia y el tiempo de inicio de efectos adversos producidos por la vacuna contra COVID-19.

Material y métodos: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, se incluyeron médicos residentes adscritos al Hospital de Especialidades No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío, quienes recibieron dos dosis de la vacuna BioNTech/Pfizer y que decidieron participar voluntariamente. Se recabó la información mediante un instrumento de evaluación autoaplicable vía electrónica. Se recolectaron todos los eventos adversos y se hizo énfasis en los descritos en la literatura.

Resultados: se incluyeron un total de 101 médicos residentes. Se observó que el 55.4% presentó efectos secundarios después de la primera dosis, mismos que aparecieron en las primeras 24 horas tras la aplicación. Posterior a la aplicación de la segunda dosis, el 54.5% presentó sintomatología, el 41.6% en las primeras 24 horas posterior a la aplicación.

Conclusiones: se observó la aparición de sintomatología posterior a la aplicación del esquema de vacunación con BioNTech/Pfizer; sin embargo, se trató de síntomas leves de corta duración.

Abstract

Background: Coronavirus SARS-CoV-2 has been the cause of multiple hospitalizations due to respiratory distress, pneumonia, multi-organic failure and death in all the world. The BioNTech/Pfizer lab was the first to get the approval from the Food and Drug Administration (FDA) for vaccine application, beginning with health workers. However, there are a few studies about adverse effects after applying the COVID-19 vaccine.

Objective: To assess the presence and time of onset of adverse effects produced by the COVID-19 vaccine.

Material and methods: A retrospective cohort study was carried out, including medical residents from the *Hospital de Especialidades No. 1* (Specialties Hospital No. 1) from the Bajío National Medical Center, who received two doses of Pfizer-BioNTech vaccine and decided to participate voluntarily. We obtained the information by a self-assessment tool sent via email. All adverse effects were collected emphasizing those described in the literature.

Results: A total of 101 medical residents were included. It was observed that 55.54% presented adverse effects after the first dose, which appeared in the first 24 hours after the vaccine was administered. After the second dose, 54.5% presented symptomatology, 41.6% during first 24 hours after the vaccine was administered.

Conclusions: It was observed symptomatology after applying the complete series (two doses) of BioNTech/Pfizer; however, there were mild and of short duration.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Anestesiología. León, Guanajuato, México

ORCID: [0000-0001-8039-6858^a](https://orcid.org/0000-0001-8039-6858), [0000-0002-9637-2786^b](https://orcid.org/0000-0002-9637-2786), [0000-0002-8970-843X^c](https://orcid.org/0000-0002-8970-843X)

Palabras clave
Inmunogenicidad Vacunal
Infecciones por Coronavirus
Estudios de Cohorte
Vacunación Masiva

Keywords
Immunogenicity, Vaccine
Coronavirus Infections
Cohort Studies
Mass Vaccination

Fecha de recibido: 17/12/2022

Fecha de aceptado: 05/01/2023

Comunicación con:
Isette Yunue Landeros Navarro
 ilanderosnv@gmail.com
 477 717 4800

Cómo citar este artículo: Martínez-Roa AC, Labra-Rubio L, Landeros-Navarro IY. Incidencia de efectos adversos de la vacuna contra COVID-19: estudio de cohorte retrospectivo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 2:S114-9.

Introducción

El coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la pandemia a la que nos enfrentamos hoy en día, surgió en la ciudad de Wuhan, China, donde se aisló por primera vez. Ha sido causa de múltiples hospitalizaciones por distrés respiratorio, neumonía, falla multiorgánica y fallecimientos en todo el mundo. Su capacidad para desarrollar un gran espectro de sintomatología y facilidad de propagación han sido situaciones agravantes que han dificultado el control de la enfermedad.^{1,2,3,4,5}

La familia de los *Coronaviridae*, en el orden Nidovirales, subfamilia de los *Orthocoronaviridae*, se divide en cuatro géneros; alfa, beta, delta y gamma. El SARSCoV-2 pertenece al género beta, al igual que el SARS y el MERS.¹

Las células diana del SARS-CoV-2 son células nasales, el epitelio bronquial y los neumocitos. Por medio de su proteína S el virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2); la serina proteasa tipo 1 transmembrana (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral al escindir de la ACE2 y activa la proteína S del SARS-CoV-2, que media la entrada del coronavirus en las células de huésped.⁶

Tanto el receptor de la ACE 2 como el TMPRSS2 se expresan en células diana del hospedador, especialmente en los neumocitos tipo II. Al igual que otros virus causantes de enfermedades respiratorias, el SARS-CoV-2 afecta a los linfocitos T y provoca una linfopenia profunda.⁷

La reacción inmunológica del hospedero consiste en activar la respuesta inmune innata y la adaptativa (humoral y la mediada por células) que afecta la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos.⁸

El desarrollo de una vacuna segura y eficaz contra el SARS-CoV-2 ha representado todo un reto para los científicos, debido a la urgencia de contar con ella en tiempo récord, máxime si se tiene en cuenta que el desarrollo de una vacuna por lo general es de 10 a 15 años. Pues bien, se buscó reducir este tiempo a máximo 1.5 años. Así fue como diversos laboratorios pusieron en marcha esfuerzos para la creación de la vacuna.

La vacuna del laboratorio BioNTech/Pfizer (BNT162) está compuesta por ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de una sola cadena, producido por transcripción (*in vitro*) libre de células a partir de plantillas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que tiene la información que codifica la producción de la proteína viral S (*Spike*) del SARS-CoV-2, agente causal del COVID-19. La proteína S también es conocida como proteína de pico, de espica o de espiga. El

ARNm está introducido en nanopartículas de lípidos (ácidos grasos) purificados.⁹

La vacuna vaculta a las células de las personas vacunadas para producir la proteína S, en ausencia del virus SARS-CoV-2, con lo que activa al sistema inmune de las personas vacunadas para la producción de anticuerpos neutralizantes específicos contra este virus, que al unirse a la proteína S viral impiden que él virus se acople a los receptores ACE2 de las células de las personas vacunadas, lo cual dificulta su entrada a las células.¹⁰

La vacuna se presenta en frasco-ampolla de 0.45 mL que, una vez reconstituido, contiene cinco dosis de 30 microgramos (µg) cada una de la vacuna mRNA BNT162b2 BioNTech/Pfizer.^{11,12,13}

La eficacia general a los siete días de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna, comparada con las personas que recibieron placebo (sustancia inocua diferente a la vacuna), fue de 95% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 90.3-97.6%) en los participantes sin evidencia de infección previa con SARS-CoV-2, en el ensayo clínico de Fase III.

Se encontró que tras la aplicación de la vacuna se tienen reacciones locales y sistémicas que varían en frecuencia: fatiga en un 59%,^{14,15} cefalea en 52%,^{15,16,17,18,19} la frecuencia de presentar un efecto adverso severo tras la aplicación de la primera dosis fue de 0.9%, la fiebre fue reportada tras la aplicación de a la segunda dosis en un 1116%.^{20,21,22,23,24,25}

La vacuna BioNTech/Pfizer, de reciente creación, se aplicó inicialmente en personal del sector salud expuesto a áreas destinadas para la atención de pacientes contagiados de COVID-19, que a pesar de la evidencia del inicio de la sintomatología, su estudio en nuestro país aún es limitado, por lo que el objetivo de la presente investigación fue evaluar la presencia y el tiempo de inicio de efectos adversos producidos por la vacuna contra COVID-19.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se hizo un estudio de cohorte retrospectivo en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío (del Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]) en la primera y segunda etapa de la estrategia de vacunación nacional contra COVID-19, de enero a abril de 2021; los datos se recolectaron de agosto a diciembre de 2021.

Crterios de seleccin y consideraciones éticas

Se incluyeron médicos residentes, mayores de 18 años, adscritos al hospital mencionado y de ambos géneros, que recibieron dos dosis de vacuna BioNTech/Pfizer contra COVID-19 y aceptaron participar voluntariamente en dicho estudio. Aquellos médicos con enfermedades inmunológicas y en tratamiento con inmunosupresores fueron excluidos.

Se les hizo llegar un instrumento de reporte y evaluación de efectos adversos vía correo electrónico mediante una URL a todos los participantes, así como un consentimiento informado para su firma electrónica.

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, emitido por la Secretaría de Salud de nuestro país.

La investigación fue aprobada por el Comité de Investigación del hospital mencionado, con el número de registro R-2021-1001-087.

En relación con el riesgo, se trató de una investigación sin riesgo.

Evaluación

En términos de la evaluación, la variable dependiente correspondió a los médicos residentes que decidieron participar en el estudio y a los que se les aplicó la vacuna BioNTech/Pfizer contra COVID, quienes contestaron un instrumento de evaluación en formato de cuestionario de opción múltiple con 19 reactivos, los cuales incluyeron datos como edad, sexo, tipo de especialidad médica, año

de residencia, fechas de aplicación de vacuna BioNTech/Pfizer, selección de sintomatología presentada inicio, duración y si requirieron de algún tratamiento.

Análisis estadístico

Se emplearon medidas de tendencia central tales como promedio y mediana, además del cálculo del valor de p mediante chi cuadrada con ayuda del programa MiniTab.

Resultados

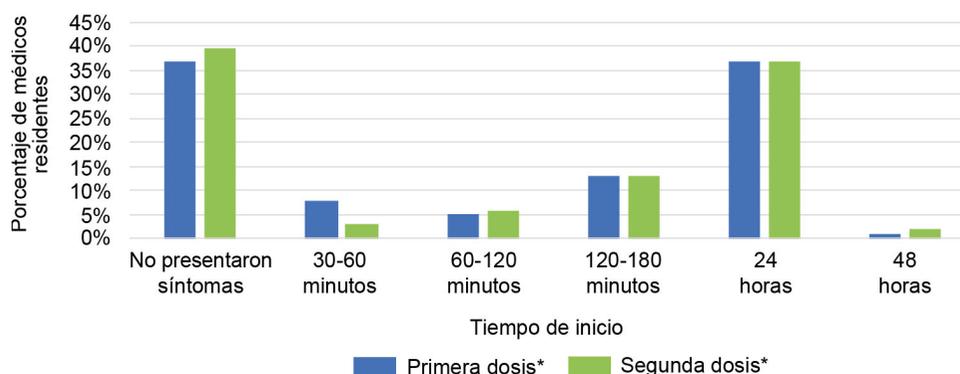
Se incluyeron en este estudio un total de 101 médicos residentes del hospital mencionado que cumplieran con los criterios de inclusión para el presente estudio. El promedio de edad de los participantes fue de 28.89 ± 2.47 años. De los participantes 51 (50.5%) correspondieron al género femenino y 50 (49.5%) al género masculino.

De los médicos residentes encuestados, el 24.8% (101) correspondió a la especialidad en Anestesiología, seguidos por los de Traumatología (15.8%) y los de Radiología (12.9%).

El 30.7% de los participantes refirieron ser médicos residentes de tercer año de la especialidad, seguidos por los médicos residentes de segundo año con 29.7%.

Se encontró la presencia de síntomas entre reacciones locales y sistémicas en el 55.4% tras la aplicación de la primera dosis y 54.5% posterior a la aplicación de la segunda dosis. El inicio de los síntomas fue más prevalente durante las primeras 24 horas y como tiempo máximo de aparición 48 horas, tal como se muestra en la figura 1.

Figura 1 Inicio de síntomas a los 30-60 minutos, 60-120 minutos, 180 minutos, 24 y 48 horas posterior a la aplicación de la primera y la segunda dosis de la vacuna BioNTech/Pfizer contra COVID-19



*Valores comparados de ambas dosis con la presencia de síntomas a las 24 horas

Los síntomas reportados fueron agrupados en locales, sistémicos y combinación de ellos, los cuales se reportan en los cuadros I y II. En cuanto a la duración de los síntomas, encontramos un rango de 1-7 días y se presentó una incidencia a las primeras 24 horas de un 44.6%, como se reporta en el cuadro III.

Cuadro I Reacciones locales posterior a la administración de la primera y segunda dosis de la vacuna Pfizer a médicos residentes*

	Primera dosis n (%)	Segunda dosis n (%)
Dolor	67 (67.6%)	61 (60.4%)
Dolor y rubor	3 (3%)	0
Dolor e inflamación	6 (5.9%)	5 (5%)
Inflamación	1 (1%)	0
Ninguna reacción	24 (23.8%)	35 (34.7%)

$p < 0.05$

Cuadro II Reacciones sistémicas posteriores a la administración de la primera y segunda dosis de la vacuna Pfizer a médicos residentes

	Primera dosis n (%)	Segunda dosis n (%)
Fatiga	10 (9.9)	10 (9.9)
Fatiga y cefalea	3 (3)	2 (2)
Fatiga y mialgias	9 (8.9)	4 (4)
Fatiga y fiebre	0	1 (1)
Fatiga, cefalea y fiebre	2 (2)	1 (1)
Fatiga, mialgias y cefalea	2 (2)	7 (6.9)
Fatiga, mialgias y fiebre	4 (4)	4 (4)
Fatiga, cefalea, mialgias y fiebre	8 (7.9)	10 (9.9)
Fatiga, cefalea, mialgias, náuseas y vómito	0	1 (1)
Fatiga, cefalea, mialgias, fiebre, náuseas y vómito	1 (1)	2 (2)
Cefalea	2 (2)	5 (5)
Cefalea y fiebre	3 (3)	0
Cefalea y mialgias	3 (3)	2 (2)
Cefalea, mialgias y fiebre	1 (1)	2 (2)
Fiebre	3 (3)	3 (3)
Mialgias	4 (4)	0
Mialgias y fiebre	1 (1)	1 (1)
Ninguna reacción	45 (44.6)	46 (45.5)

$p = 0.122$

Cuadro III Duración de los síntomas posterior a la aplicación de la primera y segunda dosis de la vacuna Pfizer a médicos residentes

	Primera dosis n (%)	Segunda dosis n (%)
1 día	45 (44.6%)	42 (41.6%)
2 días	16 (15.8%)	17 (16.8%)
3 días	11 (10.9%)	2 (2%)
4 días	2 (2%)	2 (2%)
5 días o más	1 (1%)	3 (3%)
No se aplica	26 (25.7%)	35 (34.7%)

En relación con los médicos que presentaron reacciones locales y sistémicas secundarias a la administración de ambas dosis de vacunas, solo el 33.7% recibió tratamiento médico para aminorar los síntomas y los analgésicos fueron los más utilizados, con un 23.8 % de los casos.

Discusión

Si bien la vacuna Pfizer-BioNTech se tuvo que aplicar en un momento crítico de la pandemia, se realizaron algunas pruebas preliminares para demostrar su seguridad y eficacia y los resultaron también arrojaron la presencia de sintomatología leve posterior a su aplicación en diferentes grupos etarios.¹⁴

Polack *et al.* encontraron que una población de entre 16 y 55 años presentaron sintomatología local tras la primera dosis de la vacuna en un 78% en contraste con nuestro estudio donde se observó que un 55.4% de los participantes presentaron igualmente sintomatología local posterior a la aplicación de la primera dosis. Esta diferencia la podríamos explicar por el amplio rango de edad al que se hace referencia.¹⁵

Al comparar el desarrollo de efectos adversos después de la primera frente a la segunda dosis, encontramos que no existió diferencia significativa en nuestro estudio, similar a lo encontrado por Baden *et al.*,¹⁴ en cuyo estudio el 84.2% presentaba efectos adversos tras administrar la primera dosis y posterior a la aplicación de la segunda dosis, un 88.6%.

Todas las reacciones locales fueron de leves a moderadas. Los síntomas sistémicos se reportaron los primeros siete días posteriores a la aplicación de la vacuna; los más frecuentes fueron fatiga y cefalea, algunos otros incluían escalofríos, mialgias, artralgias y fiebre. Dichos síntomas sistémicos fueron similares a los encontrados en nuestro estudio; sin embargo, el tiempo de aparición fue menor, ya

que no rebasó las 48 horas como máximo para la presentación de los síntomas.

Si se tiene en cuenta que la dosis de la vacuna aplicada fueron 30 µg, nosotros encontramos que tras la aplicación de la primera y segunda dosis el 55.4% y 54.5%, respectivamente, presentó sintomatología, en contraste con lo encontrado por Mulligan *et al.*,¹⁰ que en los primeros siete días posteriores a la primera y segunda dosis reportaron síntomas locales en el 100% en los que recibieron una dosis de 30 µg, al igual que tras la aplicación de la segunda dosis con un 100% de presencia de algún síntoma posterior. Esto pudiera deberse a que además de la temporalidad se compararon dosis diferentes como 10 µg, aunado a que no se especifica el grupo etario considerado.

Se detectó que la sintomatología presentada tras la administración de la vacuna tuvo su mayor cifra en las primeras 24 horas con un 44.6% en la primera dosis y 41.6% en la segunda dosis, lo cual concuerda con lo encontrado por Baden *et al.*¹⁴ con 2.6 días en promedio frente a 3.2 días en relación con aplicación de primera y segunda dosis.

Existe evidencia comparativa de las características biológicas y efectos adversos entre la vacuna Pfizer BioNTech y Moderna,¹⁶ en la que, posterior a la aplicación de la primera y segunda dosis, se encontró como sintomatología dolor en sitio de infección, eritema, fiebre, fatiga, cefalea, escalofríos, vómito, diarrea, mialgias, artralgias; los únicos síntomas diferentes que se presentaron con dichos autores fue linfadenopatía y dolor en hombro con ambas vacunas. Los síntomas fueron de leves a moderados, resultados similares a los de nuestro estudio.

Debilidades

Nuestro estudio presenta sesgo de memoria, pues se recabaron los datos meses después de ambas aplicaciones

de vacuna BNT162b2 Pfizer-BioNTech; además, presenta sesgo de referencia, ya que solo se incluyeron médicos residentes. A pesar de que presenta estos sesgos, este conocimiento podrá ayudar a identificar los posibles síntomas potenciales tras la aplicación de la vacuna BNT162b2 Pfizer-BioNTech en otra población, así como crear una nueva línea de investigación en la que se incluya una mayor diversidad en su universo de trabajo.

Sin embargo, aún es imperativo realizar estudios con población más diversa y en los que se incluya una tercera y hasta cuarta dosis de la vacuna.

Fortalezas

Este es el primer estudio de cohorte retrospectivo realizado en el IMSS para identificar la sintomatología presente después de la aplicación de la primera y segunda dosis de la vacuna BNT162b2 Pfizer-BioNTech.

Conclusiones

Se observó la aparición de sintomatología posterior a la aplicación del esquema de vacunación con Pfizer-BioNTech, la cual se presentó dentro de las primeras 24 horas tras la aplicación de la vacuna, tuvo una duración < 24 horas y en su mayoría no requirió que hubiera tratamiento médico. La vacunación contra COVID-19 con el esquema Pfizer-BioNTech es segura por presentar efectos adversos leves con inicio a las 24 horas, y se autolimita en un tiempo < 24 horas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- World Health Organization. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
- Ontiveros-Padilla LA, Rivera-Hernández T, López-Macías C. Retos en el desarrollo de vacunas contra COVID 19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020; 58 Supl 2:S116-8. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/3749/4157
- Comisión Europea. Cómo causa la COVID-19 daños en los pulmones. Sin lugar de publicación: Comisión Europea; 20 07 2020. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/article/id/421597-how-covid-19-damages-the-lungs/es>
- Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med. Lab.* 2020;24(3):183-205. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myll/article/view/268>
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839

7. Sharma O, Sultan A, Ding H, Triggler C. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11(585354). doi: 10.3389/fimmu.2020.585354
8. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz L, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature [Internet].* 2020;586:594-9. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7
9. Walsh E, Frenck Jr R, Falsey A, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2439-50. doi: 10.1056/NEJMoa2027906
10. Mulligan M, Lyke K, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *NATURE.* 2020;586(7830):589-93. doi: 10.1038/s41586-020-2639-4
11. Zhiru G, Yinghui X, Chao S, Wang X, Ye G, Shi Q, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(1):12-6. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001
12. Soiza R, Scicluna C, Thomson E. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing.* 2021;50(2):279-83. doi: 10.1093/ageing/afaa274
13. Wrapp D, Wang N, Corbett K, Goldsmith J, Hsieh C, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the pre-fusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507
14. Baden L, El Sahly H, Essink B, Kotloff K, S. Frey, R. Novak et al. LRBHM. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;384(5):403-16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
15. Polack F, Thomas S, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al.; for the C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Med.* 2020;383:2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
16. Meo S, Bukhari A, Akram J, Klonoff D. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 3:1663-9. doi: 10.26355/eurrev_202102_24877
17. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS CoV-2 — preliminary report. *N Engl J Med* 2020;383:1920-31.
18. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, S Neal S, et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2320-32.
19. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belli-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARSCoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396:467-78.
20. Bennet BM, Wolf J, Laureano R, Sellers RS. Review of current vaccine development strategies to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Toxicol Pathol.* 2020;48:800-9.
21. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med.* 2020;382:1969-73.
22. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305-6.
23. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med.* 2020;12(568):eabe0948.
24. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Baltimore, MA: Johns Hopkins University; 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
25. Centers for Disease Control and Prevention. Possible Side Effects After Getting a COVID-19 Vaccine. Atlanta, Georgia: CDC; updated on September 14, 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect/after.html>