



Artículo de investigación

Seroconversión posterior a la aplicación de vacuna Pfizer anticovid-19 en personal de la salud

Seroconversion rates following Covid-19 Pfizer vaccine application among health personnel

Alberto Caicedo MD^a
Laura Marcela Caicedo MD^b
Jonathan Alexander Guezguan MD, MSc^c
Angela Patricia Fonseca^d
Laura Daniela Muñoz^e

^a Medicina Interna, Nefrólogo, Docente de Planta Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Grupo de Investigación Clínica, Hospital San Rafael Tunja, Boyacá, Colombia.

^b Residente de Pediatría. Klinikum Lippe, Alemania.

^c Residente de Medicina Interna, Epidemiología Grupo de Investigación Clínica, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Boyacá, Colombia.

^d Bacterióloga, Directora Técnica Laboratorio Clínico Hospital Universitario San Rafael Tunja, Boyacá, Colombia.

^e Facultad de Medicina Universidad de Boyacá, Grupo de Investigación Clínica Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Boyacá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la pandemia por COVID-19 constituyó un problema de salud que requirió la realización de esfuerzos sin precedentes para la fabricación de vacunas en tiempo récord. Dada la emergencia no se podían llevar a cabo los protocolos establecidos que componen la farmacovigilancia, razón por la cual es importante realizar estudios locales que contribuyan al conocimiento y vigilancia clínica y farmacológica. **Objetivos:** evaluar los niveles de anticuerpos desarrollados en quienes recibieron la vacuna Pfizer, determinar los efectos secundarios más frecuentes y describir la mortalidad por todas las causas a un año en este grupo. **Métodos:** estudio prospectivo, de corte transversal de una cohorte de 105 pacientes, se realizó estadística descriptiva en el análisis univariado y bivariado para los niveles de anticuerpos, se describe la correlación de

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: marzo 22 de 2023
Fecha aceptado: julio 28 de 2023

Autor para correspondencia.
Dr. Alberto Caicedo
caicedo.alberto@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1487

la edad con los niveles de anticuerpos y la mortalidad cruda de los pacientes a 1 año. *Resultados:* la edad media de los 105 pacientes fue 36,45 años (DE 10,11), con tendencia al aumento de los niveles de anticuerpos en la segunda toma y descenso en la tercera; se encontró una correlación negativa significativa entre edad y niveles de anticuerpos en la segunda toma. *Conclusiones:* en los sujetos más jóvenes se presentaron mayores títulos de anticuerpos que disminuyeron con el tiempo, la variabilidad en la titulación puede depender de varios factores como edad, género, inmunosupresores y comorbilidades. Es necesaria la medición para realizar una vacunación periódica e individualizarla. La mortalidad a un año fue de 0%.

Palabras clave: vacuna Pfizer, COVID-19, farmacovigilancia, mortalidad, seroconversión.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: the COVID-19 pandemic prompted unprecedented efforts to manufacture vaccines in record time. Given the emergency, to conduct the established pharmacovigilance protocols was not possible, thus, the importance of carrying out local studies which contribute to gain understanding and clinical and pharmacological surveillance. *Objectives:* to evaluate antibody levels developed in subjects who received the Pfizer vaccine; to determine the most frequent side effects; and describe all-cause 1-year mortality in this group. *Methods:* a prospective, cross-sectional study in a cohort of 105 patients. Descriptive statistics were conducted by univariate and bivariate analyses of antibody levels. The correlation between age and antibody levels and the crude 1-year mortality rate among patients is described. *Results:* mean age was 36.45 years (SD 10.11), with a tendency for antibody levels to increase with the second dose and decrease with the third dose. A significant negative correlation was found between age and antibody levels in the second dose. *Conclusions:* younger subjects had higher antibody titers, which decreased over time. The variability of titer estimates may depend on several factors such as, age, gender, immunosuppressive therapies and comorbidities. Measurements are essential for periodic and individualized vaccination. One-year mortality rate was 0%.

Key words: vaccine Pfizer, COVID-19, pharmacovigilance, mortality, seroconversion.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 debida al virus SARS-CoV-2 fue notificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 y a la fecha ha dejado un saldo de 6.604.884 muertos en todo el mundo¹, lo cual representa un problema de salud pública internacional sin precedentes, que obligó a las instituciones públicas y privadas a realizar grandes esfuerzos para desarrollar una vacuna en tiempo récord, ya que el tiempo usual para el proceso completo de salida al mercado de una vacuna oscila entre 10 y 15 años.²

Desde la publicación de la secuencia del genoma del SARS-CoV-2, el 11 de enero de 2020, se generó una iniciativa de colaboración internacional con velocidad y magnitud sin precedentes para desarrollar una vacuna contra la enfermedad³; las primeras opiniones científicas predijeron que tomaría de un año a un año y medio obtener una vacuna anti SARS-CoV-2 aprobada para su uso. Aun así, los avances recientes en el campo hicieron posible la emisión de autorizaciones de uso de emergencia (EUA) por parte de varias agencias reguladoras de medicamentos nacionales e internacionales, para diferentes candidatos a vacunas contra

el SARS-CoV-2 en menos de un año desde que se lanzó la secuencia del genoma del virus.⁴

Una de las vacunas fue el ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) aprobada el 2 de diciembre de 2020, desarrollada por Pfizer en colaboración con BioNTech (abreviatura de Nuevas Tecnologías Biofarmacéuticas) con sede en Alemania y Fosun Pharma, con sede en Shanghai. BioNTech desarrolló y probó inicialmente cuatro candidatos a vacunas modificados con base en ARNm (modRNA), diseñados para administrarse en dos vacunas con 3 semanas de diferencia, que tras la inserción en el citoplasma de la célula huésped instruye a las células inmunitarias para que realicen varias copias del SARS-CoV completo.⁵

Los datos preliminares en modelos no humanos revelaron que la inmunización de ratones BALB/c con el candidato BNT162b2, indujo respuestas anti-SARS-CoV-2 humorales y celulares caracterizados por títulos altos de anticuerpos neutralizantes específicos y activación de linfocitos T CD8+ y CD4+ que exhibían un fenotipo sesgado Th1.⁶

Los niveles de anticuerpos neutralizantes se evaluaron con un vector que codifica GFP basado en VSV que se había pseudotipado para presentar la proteína SARS-CoV-2 S en su envoltura. Cuando se preincubaron sueros muy diluidos de ratones inmunizados con el pseudovirus VSV/SARS-CoV-2, inhibieron con fuerza la infección de las células Vero-76, según lo evaluado por la fluorescencia reducida de GFP, lo que sugiere que los ratones inmunizados mostraron títulos altos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2.⁷

Los macacos Rhesus inmunizados con dos dosis de BNT162b2 administradas por vía intramuscular desarrollaron títulos altos de anticuerpos que neutralizaban el SARS-CoV-2 de tipo salvaje y desarrollaban potentes respuestas sesgadas por Th1. Cuando fueron desafiados con la cepa USA-WA1/2020 de animales inmunizados con SARS-CoV-2, no mostraron replicación de ARN viral en sus pulmones, mientras que en frotis nasales la detección solo se halló en muestras obtenidas el día siguiente al desafío viral y en ninguna de las muestras obtenidas después del día 3 posdesafío. Por último, los animales vacunados no mostraron ningún signo clínico de enfermedad, mientras que en los hisopos nasales se detectó solo en las muestras obtenidas el día siguiente al desafío viral y en ninguna después del día 3 posdesafío.^{8,9}

Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo de fase 1 mostraron que BNT162b2 generaba efectos secundarios mínimos, tanto en participantes jóvenes (18 a 55 años) como en mayores (65 a 85 años).¹⁰ Además, se evaluaron dos candidatos diferentes en estos ensayos, a saber, BNT162b1 y BNT162b2.¹¹ Ambos candidatos indujeron la producción de títulos de anticuerpos neutralizantes dependientes de las dosis igualmente de altas contra el SARS-CoV-2 en los participantes inoculados. De hecho, los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron superiores o iguales a los de los sueros de convalecientes del SARS-CoV-2. Sin embargo, BNT162b2 demostró menos reactividad sistémica en adultos mayores y, por lo tanto, la dosis de 30 µg de este candidato fue seleccionada para estudios de eficacia de fase 2/3 a gran escala.¹²

La respuesta de los linfocitos T no se informó inicialmente para este candidato específico, pero se esperaba una respuesta específica basados en un estudio previo sobre la inmunogenicidad de BNT162b1 y la activación significativa de los linfocitos T CD8+ y + poblaciones Th1-sesgadas y CD4. De hecho, se descubrió que una inmunización de dos dosis con 30 µg/dosis de BNT162b1 inducía títulos elevados de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 y respuestas de linfocitos T Th1 y CD8+ específicas del virus.¹³

Nuestro objetivo fue determinar la eficacia de la vacuna Pfizer para desarrollar anticuerpos neutralizantes contra la enfermedad en los individuos vacunados después del día 21 de la primera dosis, a la sexta semana, a los tres, seis y 12 meses después de la segunda dosis (esquema completo de vacunación) y sus efectos secundarios a corto plazo. Además, se evaluó la mortalidad por cualquier causa a 1 año de quienes fueron vacunados

No existen a nivel local y regional seguimientos de los títulos de anticuerpos, los efectos secundarios de la vacuna a corto plazo ni de la mortalidad por todas las causas al año de vacunación, por esta razón se realizó este estudio prospectivo descriptivo.

MÉTODOS

Estudio prospectivo, comparativo y descriptivo de corte transversal, efectuado en una cohorte de 105 pacientes, entre el 21 de febrero 2021 y el 21 de agosto de, 2021 en el Hospital Universitario San Rafael de Tunja, Colombia. Se incluyeron mayores de 18 años, asintomáticos, trabajadores del gremio de la salud en cualquiera de sus áreas de atención, que recibieron la primera dosis de vacuna anti COVID-19 y aceptaron en forma voluntaria la toma de las muestras subsecuentes, mediante el diligenciamiento del consentimiento informado según el esquema programado y que no hubieran presentado infección por COVID-19 durante los tres meses anteriores a la aplicación de la vacuna de Pfizer.

Se excluyeron los menores de 18 años, los que no aceptaron todas las tomas de muestras solicitadas en el estudio y quienes hubieran presentado enfermedad por COVID-19 dentro de los tres meses anteriores a la primera toma de muestra.

Variables de estudio: edad, síntomas previos y posvacuna, comorbilidades, áreas de labores intrahospitalarias y mortalidad al año. No se realizó cálculo de la muestra debido a la falta de disponibilidad de datos por tratarse de una pandemia en curso, por lo que se recolectaron los pacientes mediante el muestreo no aleatorizado por conveniencia. Se excluyeron 217 pacientes debido a que solo permitieron la toma de una muestra y no se pudo realizar el seguimiento como se muestra en la **figura 1**.

Se realizó un análisis univariado por medio de un estadístico descriptivo a la población seleccionada, acorde con la naturaleza de la variable, determinando frecuencias absolutas en las categóricas, para las cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana), porcentajes, desviación estándar y varianza. Para la variable nivel de anticuerpos se establecieron rangos entre 0-49, 50-99, 100-149, 150-200. Después se comprobó la normalidad de la distribución mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov para las variables cuantitativas, cuando esta se evidenció se realizó un análisis bivariado a través de medias con distribución normal y varianza conocida mediante la prueba *t student*. Cuando no se comprobó normalidad, se evaluó en el análisis bivariado, con el test de suma de rangos Wilcoxon. Además se realizó una prueba de Pearson para evaluar la correlación entre las variables cuantitativas de interés y los niveles de anticuerpos desarrollados luego de la vacunación. Se calculó un *p* estadísticamente significativa <0.05. Pasado un año de la recolección de los datos, se contactaron los vacunados para averiguar la mortalidad.

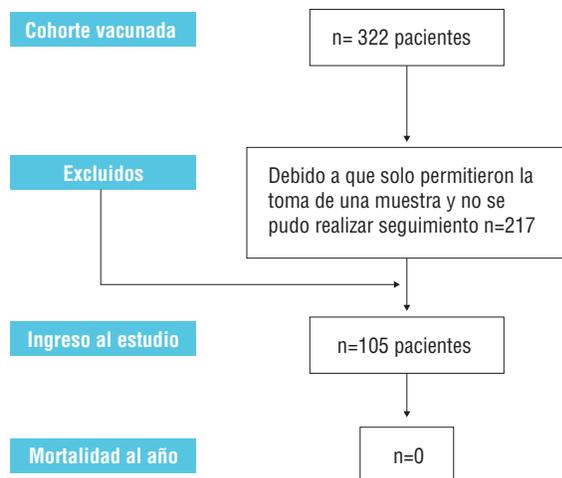


Figura 1. Flujograma de pacientes. Fuente: los autores.

RESULTADOS

La muestra estuvo compuesta por un total de 106 pacientes, con media de edad de 36.4 años y desviación estándar de 10,11. La edad fue sometida a prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov, observando que se distribuía de manera normal entre los 17 y 63 años, de los cuales 73,58% fueron mujeres y 26,41% hombres, provenientes de las siguientes áreas: anestesiología 2.83%, auxiliar de enfermería 31,13%, auxiliar de laboratorio clínico 0,94%, bacteriología 2.83%, cirugía 0,94%, conductor ambulancia 1,89%, enfermería 18,44%, fisioterapia 1,89%, ginecología 0,94%, guarda seguridad (2,83%), infectología (0,94%) cuidado crítico 0,94% medicina interna 1,88% lavandería (1,88%) medicina general (9,43%) médico hospitalario (0,94%) nefrología (0,94%), pediatría (0,94%) regente farmacia (1,88%) servicios generales (9,43%) terapia respiratoria (5,66%) urgencias (1,88%), como se relaciona en la **tabla 1**.

Del total, 12 habían presentado COVID-19 antes de la vacunación, con confirmación por antígeno (0,48%), filmarray (0,48%), PCR (2,83%). A 5 pacientes se les tomó prueba de anticuerpos dentro de las dos semanas previas a la vacunación, los restantes no suministraron esa información. De esos pacientes 4,94% presentaron niveles de anticuerpos entre 0 y 49, y 34,78% superior a 150; 10,37% de los participantes refirieron alguna comorbilidad previa dentro de las cuales se encontraron asma, hipertensión arterial, migraña, rinitis, hipoglicemia, hipotiroidismo y síndrome de braditaquicardia. Luego de la primera dosis, 26 presentaron síntomas, distribuidos de la siguiente manera: dolor muscular (3), cefalea (7), mialgias (1), mareo (2), dolor en el brazo (2), escalofrío (1), dolor articular (1), dolor muscular

(1), fatiga (1), fiebre (3), malestar general (3) y eritema (1).

Respecto a los resultados del nivel de anticuerpos, mostraron distribución anormal en las tres tomas, en la primera el valor mínimo fue 0,38 y el máximo superior a 150 (23%), en un paciente se consideró la prueba no reactiva; en la segunda toma el valor mínimo fue 10,26 y la máxima superior a 150 (54%); en la tercera hubo 2 pacientes con resultado no reactivo 0,24 (0,94%) y 0,7 (0,94%) y el 21% presentó niveles de anticuerpos mayores de 150. La **tabla 2** muestra la comparación de los niveles de anticuerpos en las tomas 1, 2 y 3, revelando una tendencia al alza en la segunda toma que no se mantuvo en la tercera.

A los tres meses los niveles de anticuerpos en todos los vacunados fueron satisfactorios, a los 6 meses hubo solo dos que no tenían niveles de anticuerpos protectores, lo que justificaba una dosis de refuerzo.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Características	Población n (%)
Total, población n (%)	105
Edad (SD)	36.45 (10,11)
Femenino (%)	78 (73,58%)
Masculino (%)	28 (26,41%)
Comorbilidades	11 (10,89%)
Infección COVID 19 previa	12 (11,32%)
Confirmada por filmarray	4 (36,36%)
Confirmada por antígeno	4 (36,36%)
PCR	3 (27,27%)
Presentó síntomas después de la primera dosis	26 (25%)

Fuente: los autores.

Tabla 2. Niveles de anticuerpos en la primera, segunda y tercera toma

	Primera toma		Segunda toma		Tercera toma	
	n	%	n	%	n	%
0-49	81	76,42	17	16,04	75	70,75
50-99	2	1,89	24	22,63	8	7,55
100-149	0	0	11	10,38	2	1,89
>150	23	21,70	54	50,95	21	19,81

Fuente: los autores.

Solo en la relación entre edad y desarrollo de anticuerpos los coeficientes de correlación de Pearson mostraron una relación inversamente proporcional, sin embargo sólo fue significativa en los anticuerpos medidos en la segunda toma como se muestra en la **tabla 3**.

Tabla 3. Correlación entre los niveles de anticuerpos y edad

N toma	Coefficiente de Pearson	Valor p
primera	-0,1249	0,204
segunda	-0,2899	0,002
tercera	-0,0983	0,3185

Fuente: los autores.

Hubo diferencia entre los anticuerpos en la primera, (**tabla 4**) pero esta diferencia no se mantuvo en las tomas siguientes.

Tabla 4. Comparación entre los niveles de anticuerpos y la infección previa por SARS COV-2 documentada

N toma	Infección previa si	Infección previa no	Valor p
primera	12	94	0,01
segunda	12	94	0,99
tercera	12	94	0,54

Fuente: los autores.

Los infectados antes del estudio mostraron niveles de anticuerpos distintos solo en los resultados en la primera toma, aunque no es estadísticamente significativo. Los valores p que arrojaron los test de Wilcoxon se muestran en la **tabla 5**. La mortalidad por todas las causas, fue de 0%.

Tabla 5. Comparación entre los niveles de anticuerpos y género

N toma	Masculino	Femenino	Valor p
primera	12	78	0,07
segunda	12	78	0,36
tercera	12	78	0,87

Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio demuestran que existe una correlación negativa entre la edad y los títulos de anticuerpos, se demostró una correlación leve en las muestras posteriores

a la primera y segunda dosis, con una relación moderada en la tercera muestra. En cuanto a la edad es importante recalcar que no se vacunaron personas mayores de 55 años, por lo que no se pueden sacar conclusiones en este grupo que denota cierta importancia. Respecto a los tres momentos en los que se tomaron las muestras de anticuerpos, se pueden observar disminuciones entre ellos, concordantes con otros datos publicados en relación con la vacuna Pfizer-BioNTech, donde se reporta que esto depende de varios factores (edad, sexo masculino, tratamiento con inmunosupresores, al menos 2 patologías previas) y del tiempo transcurrido entre las dosis de la vacuna.^{14,15}

Un estudio realizado en trabajadores de la salud en Israel encontró un descenso de 78,6% en los anticuerpos neutralizantes a los 6 meses de la vacunación¹⁶ y en Italia se reportó una baja de 83,4%. En estudios realizados con anterioridad, se describió la seroconversión de pacientes infectados por SARS-CoV-2, donde estos han negativizado la determinación total de anticuerpos en un periodo de 60 días, más pronunciado en vacunados no infectados que en los infectados.

Se ha cotejado la disminución paulatina de la eficacia de la vacuna Pfizer-BioNTech a los seis meses de la segunda dosis, aun cuando se conserva la efectividad respecto a la hospitalización y al fallecimiento.

CONCLUSIÓN

En los pacientes más jóvenes se presentaron mayores títulos de anticuerpos, no se vacunaron personas mayores de 55 años, por lo que no se pueden realizar inferencias acerca de personas mayores de esa edad. La variabilidad en la titulación de anticuerpos es importante, no se relaciona siempre con las dosis previas y puede deberse a varios factores como edad, género, tratamiento con inmunosupresores y comorbilidades.

Los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo, lo que sugiere que es necesaria su medición para realizar una vacunación periódica e individualizarla. La mortalidad a un año por todas las causas en pacientes vacunados con la vacuna Pfizer-BioNTech en trabajadores del área de la salud fue de 0%. Se necesitan más estudios prospectivos, con muestras mayores y seguimiento a largo plazo que contribuyan a la farmacovigilancia local.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Alberto Caicedo y Laura Marcela Caicedo: conceptualización, curaduría de los datos y escritura manuscrito (original). Jonathan Alexander Gúezguan Pérez metodología y escritura de los resultados escritura y revisión (edición). Angela Fonseca: conceptualización y recolección

de datos. Laura Daniela Muñoz Torres, curaduría de los datos, escritura manuscrito original, (revisión y edición).

FUENTES DE FINANCIACIÓN

El autor principal financió la realización del estudio de fondos propios en un 80% del total, lo restante fueron recursos de los demás investigadores.

Los demás autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2022 [citado 2 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Silva TE, Tomiotto-Pellissier E, Sanfelice RA, Gonçalves MD, da Silva Bortoleti BT, Detoni MB, et al. A 21st Century Evil: Immunopathology and New Therapies of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:562264. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.562264>
3. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165878. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>.
4. Norman M, Gilboa T, Ogata AF, Maley AM, Cohen L, Busch EL, et al. Ultrasensitive high-resolution profiling of early seroconversion in patients with COVID-19. *Nat Biomed Eng.* 2020;4(12):1180-1187. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-00611-x>.
5. 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):202-21. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>.
6. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, et al. Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. *J Immunol.* 2021;207(10):2405-2410. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637>.
7. 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(7):1489-1501.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
8. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;585(7824):273-276. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>.
9. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(12):6771-6776. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>.
10. Moreira ED, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, Lockhart S, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2022;386(20):1910-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200674>.
11. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, 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):2439-2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>.
12. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(8):475-484. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>.
13. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861-880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
14. Fischer RC. Inmunidad humoral frente a SARS-CoV-2 en trabajadores de centros sociosanitarios de Castilla y León después de la vacunación con la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer/Biontech. *Rev Esp Salud Pública.* 2021;95:e1-12.
15. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1474-1484. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109072>.
16. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1393-1400. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>.