

Artículo Original

## Efectividad de las vacunas COVID-19

### *Effectiveness of COVID-19 vaccines*

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.624.018>

Katherine Del Pilar Castañeda-Rodríguez <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-5572-7915>

Javier Gamboa-Cruzado <sup>2,\*</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-0461-4152>

José Niño Montero <sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-9922-2399>

Luis Izquierdo Villavicencio <sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-9405-4581>

Abel Anderson Zavala-Gutierrez <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-2545-9144>

Recibido: 22/01/2022

Aceptado: 30/06/2022

### RESUMEN

La pandemia del SARS-CoV-2, ha generado que se realicen esfuerzos considerables en el desarrollo de las vacunas, para comprobar su efectividad se requiere que ensayos clínicos y emplearlos en la población a nivel mundial. Se realizó una revisión sistemática de literatura (RSL) del COVID-19 y su impacto en el desarrollo de las vacunas desde el 2019 hasta el 2022. La estrategia de búsqueda consiguió obtener 8 646 artículos, escogidos de las 6 fuentes de investigación (Wiley Online Library, Taylor & Francis, THE LANCET Infectious Diseases, National Library of Medicine, Nature Portfolio y Oxford Academic), luego se realizó un filtrado de 4 etapas con 2 criterios de exclusión cada una de ellas, quedando solo 78 artículos, los cuáles se utilizaron para responder tres preguntas de investigación planteadas. Se identificaron en los artículos científicos analizados, los laboratorios más referenciados que desarrollaron vacunas Pfizer/ BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Sinovac, Sinopharm y Sputnik V, se identificó la utilización de nanotecnología en el diseño de las vacunas, principalmente utilizaron ARN mensajero, vector viral y subunidades proteicas, según el caso con coadyuvantes que potencia la inmunogenicidad. Los estudios demostraron buena efectividad, en los diferentes grupos priorizados y gracias a la dosificación de las inmunizaciones contra la COVID-19, se ha prevenido el número de casos graves y por ende la tasa de mortalidad. Sin embargo, se recomienda promoción y educación sanitaria a la población en general para incentivar la aceptación.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, vacunas, coronavirus, inmunopatología

### ABSTRACT

The SARS-CoV-2 pandemic has generated considerable efforts in the development of vaccines, to verify their effectiveness, clinical trials are required and use them in the population worldwide. A systematic literature review (RSL) of COVID-19 and its impact on vaccine development was carried out from 2019 to 2022. The search strategy managed to obtain 8,646 articles, chosen from the 6 research sources (Wiley Online Library, Taylor & Francis, THE LANCET Infectious Diseases, National Library of Medicine, Nature Portfolio and Oxford Academic), then a 4-stage filter was performed with 2 exclusion criteria each, leaving only 78 articles, which were used to answer three research questions posed. In the scientific articles analyzed, the most referenced laboratories that developed Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Sinovac, Sinopharm and Sputnik V vaccines were identified, the use of nanotechnology in the design of the vaccines was identified, mainly using messenger RNA, viral vector and protein subunits, depending on the case with adjuvants that enhance immunogenicity. The studies demonstrated good effectiveness, in the different prioritized groups and thanks to the dosage of the immunizations against COVID-19, the number of serious cases and therefore the mortality rate have been prevented. However, health promotion and education is recommended for the general population to encourage acceptance.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines, coronavirus, immunopathology

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú

<sup>2</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

\*Autor de Correspondencia: [jgamboa65@hotmail.com](mailto:jgamboa65@hotmail.com)

### Introducción

Actualmente, esta terrible pandemia del COVID-19 ha causado grandes pérdidas humanas, convirtiéndose en un peligro histórico en los diferentes países del mundo. El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se refiere al “segundo virus emergente que es altamente patógeno y ha causado la reciente pandemia mundial en el siglo XXI, oficialmente denominada enfermedad por coronavirus (COVID-19)”; la falta de tratamiento disponible hizo que las compañías farmacéuticas internacionales se apresuraran a desarrollar una para prevenir la aterradora propagación del virus. Más de 100 empresas propusieron el desarrollo de vacunas candidatas contra el COVID-19 (Dinleyici *et al.*, 2021; Abu *et al.*, 2021; Dong *et al.*, 2021; Polan *et al.*, 2020).

Se han desarrollado variedades de ensayos clínicos con la finalidad de encontrar una vacuna con gran capacidad de eficacia y seguridad para la humanidad. El 24 de septiembre de 2020, se había conseguido una gran cantidad de vacunas, de los cuales solo 43 habían logrado realizarse ensayos clínicos. Hasta el momento no se ha alcanzado obtener buenos resultados en su totalidad; sin embargo, se ha logrado prevenir la disminución en las tasas de mortalidades a nivel mundial (Tregoning *et al.*, 2020).

A través de la literatura, se ha considerado que el SARS-CoV-2, un virus de ARN con forma de corona de una sola hebra que se puede propagar a través del contacto personal y las gotitas respiratorias; consta de cuatro proteínas estructurales (la espiga, membrana, envoltura y nucleocápside) y genoma viral de ARN, que han servido de base para que se propongan vacunas contra la COVID-19, usando una versión inofensiva de una estructura del virus, entre ellas se propusieron vacunas de: ARN mensajero, vector vira y subunidades proteicas. Todas ellas con el objetivo de prevenir infecciones en la población vacunada (Chauhan *et al.*, 2021; Kyriakidis *et al.*, 2021).

Sin embargo, pese a los esfuerzos por parte de la comunidad científica, un amplio sector poblacional se muestra escéptico a causa de los posibles efectos secundario de las vacunas. El objetivo de esta revisión fue indagar la literatura científica relacionada con las vacunas anti-COVID-19, valorando la eficacia y la seguridad en los diferentes grupos poblacionales, especialmente los más vulnerables. En este contexto, Baker *et al.*, (2020) mencionaron que las vacunas son de vital importancia y es necesario incentivar a la población humano para aceptar una vacuna COVID-19 con el fin de brindar inmunoterapia de alta eficacia y que, con el tiempo, surgirá más conocimientos que puedan mejorar el tratamiento dentro del COVID-19 y post-era COVID-19.

## Materiales y métodos

Estudio de tipo descriptivo, de corte transversal. se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, considerando en cuenta los lineamientos sugeridos por Kitchenham *et al.*, (2010); comprendió los siguientes pasos: problema de investigación y objetivos de la investigación, fuente de información y estrategias de búsqueda, criterios de selección, selección de estudios, evaluación de la calidad, extracción de datos y síntesis de la data.

Para establecer las preguntas de investigación se fundamentaron en objetivos específicos; para identificar las vacunas con mayor efectividad, por tanto, **RQ1**: ¿Cuáles son las vacunas que han manifestado mayor efectividad contra el COVID-19?; Determinar las etapas de vida que son inoculados con mayor frecuencia, se planteó **RQ2**: ¿A qué etapa del ciclo de vida son inoculadas las vacunas contra el COVID-19? Y, finalmente Identificar las tecnologías que son aplicadas con mayor frecuencia, **RQ3**: ¿Cuáles son las tecnologías aplicadas en las vacunas contra el COVID-19?

## Fuentes de Información y Estrategia de Búsqueda

Se utilizaron 6 fuentes de búsqueda de prestigiosas bibliotecas digitales ligadas con las ciencias de la salud, tecnología y campos afines, las cuáles son: Wiley Online Library, Taylor & Francis, THE LANCET Infectious Diseases, National Library of Medicine, Nature Portfolio, Oxford Academic. Se usaron ecuaciones de búsqueda para cada fuente de información (tabla 1).

## Criterios de Exclusión

Para desarrollar con mayor exactitud, se han descrito 15 criterios de estudios. Los criterios de exclusión se han establecido para analizar con exactitud la calidad de la literatura. Los artículos fueron examinados para los criterios C1 A C15 (Figura 1).

## Selección de Estudios

Se inició con 8.646 estudios base, luego se aplicó 4 etapas con 2 criterios de exclusión (Figura 1).

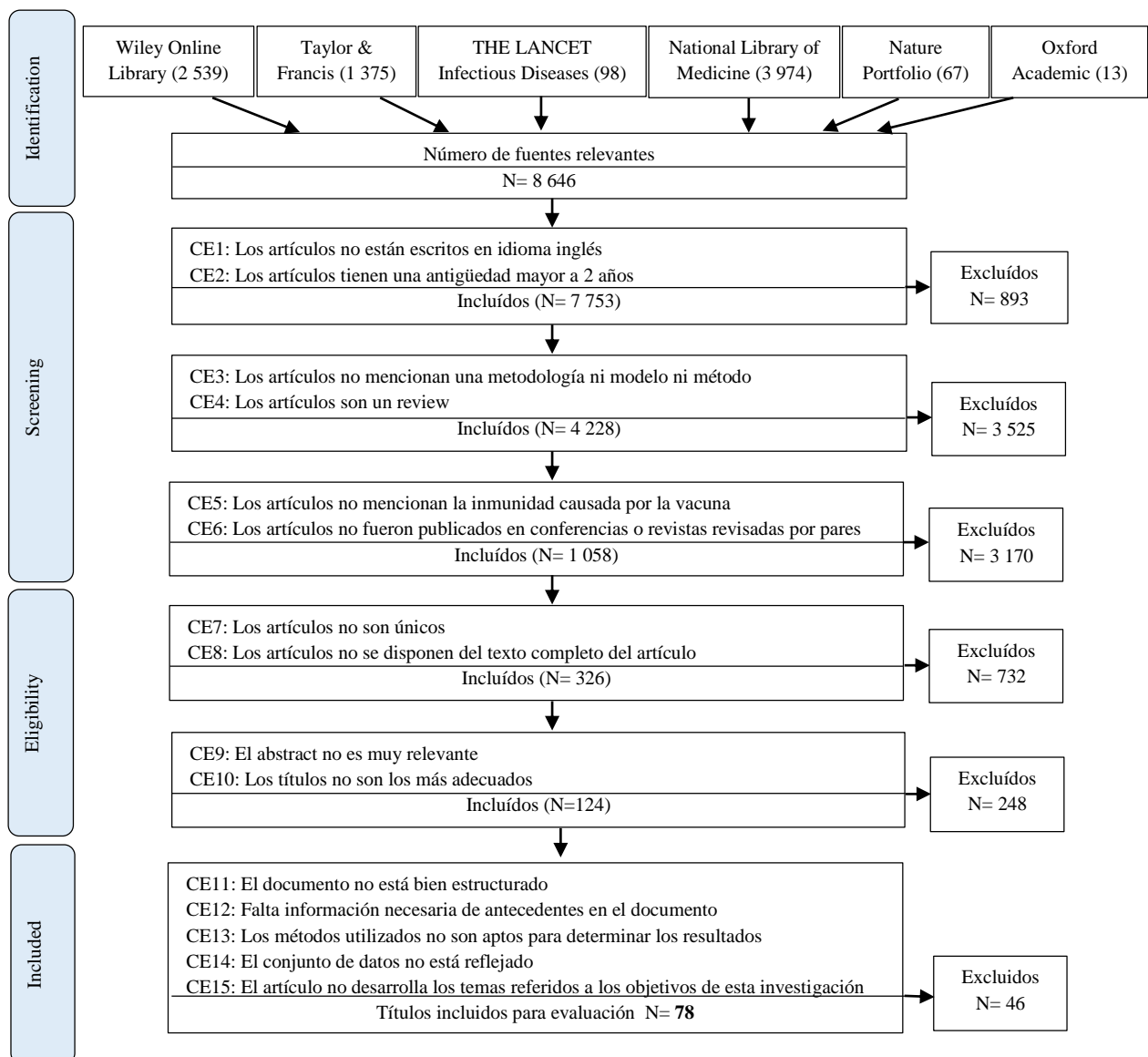
**Tabla 1. Términos de búsqueda**

Fuente	Ecuación de Búsqueda
Wiley Online Library	"vaccine" anywhere and "immunity" anywhere and "(COVID-19 OR COVID 19 OR covid-19 OR covid 19)" anywhere and "(Method OR Methodology OR Model)" anywhere
Taylor & Francis	[All: vaccine] AND [All: immunity] AND [(All: covid-19) OR [All: covid]] AND [(All: 19) OR [All: covid-19] OR [All: covid]] AND [All: 19] AND [(All: method) OR [All: methodology] OR [All: model]]
THE LANCET Infectious Diseases	((vaccine) AND (immunity)) AND ((COVID-19 OR COVID 19 OR covid-19 OR covid 19)) AND ((Method OR Methodology OR Model))
National Library of Medicine	((vaccine) AND (immunity)) AND ((COVID-19 OR COVID 19 OR covid-19 OR covid 19)) AND ((Method OR Methodology OR Model))
Nature Portfolio	((vaccine) AND (immunity)) AND ((COVID-19 OR COVID 19 OR covid-19 OR covid 19)) AND ((Method OR Methodology OR Model))
Oxford Academic	((vaccine) AND (immunity)) AND ((COVID-19 OR COVID 19 OR covid-19 OR covid 19)) AND ((Method OR Methodology OR Model))

## Estrategia de extracción de datos

Se hizo uso del formulario de extracción predefinido en la aplicación Excel con una extracción de datos de 78 estudios incluidos en esta RSL, tomando en cuenta el siguiente orden: Título, URL, Fuente, Año, País, Nro. Páginas, Idioma, Tipo Publicación, Nombre Publicación, Metodología de la Investigación, Autores, Filiación, Nro. Citas, Resumen, Palabras Clave, Detalle 1, Detalle 2 (De requerirse), Detalle 3 (De requerirse), Discusiones/ Conclusiones, Tamaño de la Muestra.

Además, se han extraído las páginas con contenido que respondieron a las preguntas de investigación requeridas por cada estudio. Se hizo uso de la herramienta Mendeley. Luego de la extracción de datos, se procedió a elaborar análisis de los datos detalladamente para responder a las interrogantes planteadas, y a su vez se requiere de tabularlos y mostrarlos como datos cuantitativos que se emplearon para establecer una comparación estadística entre los diferentes hallazgos para cada pregunta de investigación.



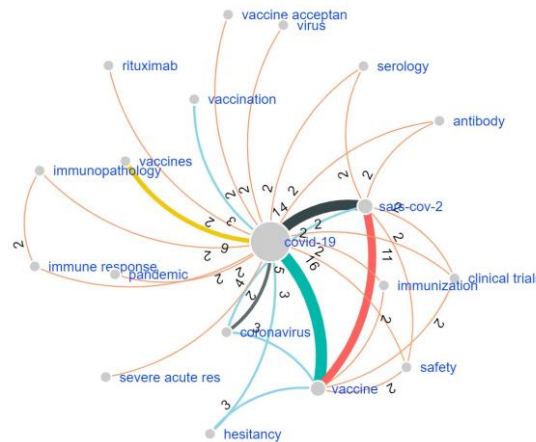
**Figura 1. Consolidado del número de resultados**

### Síntesis de hallazgos o síntesis de la data

Luego de la extracción de datos, se procede a elaborar un análisis de los datos detalladamente para responder a las interrogantes planteadas, y a su vez se requiere de tabularlos y mostrarlos como datos cuantitativos que se emplearon para establecer una comparación estadística entre los diferentes hallazgos para cada pregunta de investigación.

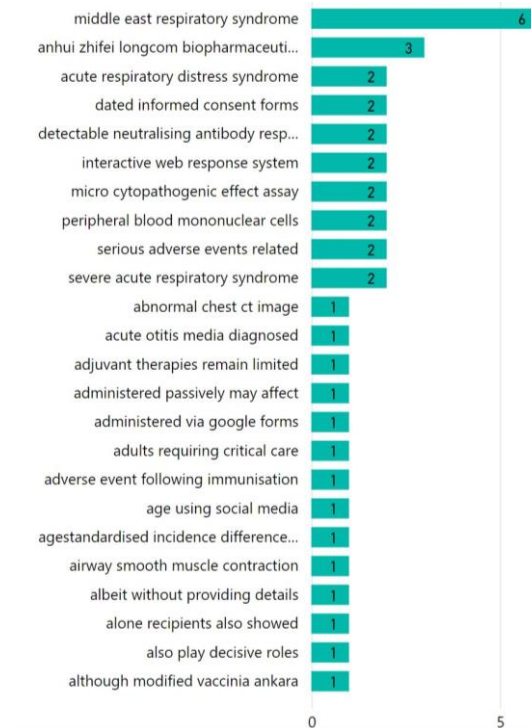
## Resultados

Se identificaron los indicadores objetos de este estudio en 78 artículos científicos para responder las interrogantes de investigación, los cuales fueron estratificados según su contenido con la intencionalidad de presentar la información categorizada.



**Figura 2. Palabras clave**

Los términos más utilizados en las Repeticiones de Keyword 1, son las palabras como “covid-19” (n= 18); mientras en las Repeticiones de Keyword 2, son las palabras como “vacinne” (n= 7) (Figura 2).



**Figura 3. Palabras clave**

Las frases claves más usadas por los autores para los resúmenes de sus artículos, se aprecia con mayor frecuencia como: “middle east respiratory síndrome” (n= 6), “anhui zhifei longcom biopharmaceuti...” (n= 3); además también se aprecia con menor frecuencia como: “albeit without providing details” (n= 1), “alone recipients also showed” (n= 1), entre otros (Figura 3).

### Efectividad de las vacunas

De la literatura revisada se identificaron tipos de laboratorios que han desarrollado una vacuna preventiva contra la COVID-19. Siendo seis los laboratorios involucrados en investigaciones; 24,81% de los reportes corresponde a Pfizer/BioNTech, 21,80% corresponde a Moderna y AstraZeneca, 15,79% corresponde a Sinovac, 9,78% corresponde a Sinopharm y finalmente 6,02% corresponde a Sputnik V del Instituto Gameleya (Tabla 2).

**Tabla 2. Laboratorios que han propuesto vacunas anti-COVID-19**

Tipos de laboratorio	Artículos	Cant. (%)
<b>Pfizer/BioNTech</b>	Al-Metwali <i>et al.</i> , 2021; Antonelli <i>et al.</i> , 2021; Arnold <i>et al.</i> , 2021; Booskein <i>et al.</i> , 2021; Boschiero <i>et al.</i> , 2021; Brillo <i>et al.</i> , 2021; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Chung <i>et al.</i> , 2020; Cooper <i>et al.</i> , 2021; Grigoruan <i>et al.</i> , 2020; Han <i>et al.</i> , 2021; Heinz <i>et al.</i> , 2021; Henry <i>et al.</i> , 2021; Kramer <i>et al.</i> , 2020; Kyriakidis <i>et al.</i> , 2021; Lai <i>et al.</i> , 2021; Moore <i>et al.</i> , 2021; Nhamo <i>et al.</i> , 2021; Park <i>et al.</i> , 2021; Raus <i>et al.</i> , 2021; Rapaka <i>et al.</i> , 2021; Sadarangani <i>et al.</i> , 2021; Sampath <i>et al.</i> , 2021; Sauré <i>et al.</i> , 2021; Shin <i>et al.</i> , 2020; Shrotri <i>et al.</i> , 2021; Simra <i>et al.</i> , 2020; Soiza <i>et al.</i> , 2020; Tregoning <i>et al.</i> , 2021; Wan <i>et al.</i> , 2021; Yadav <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2021; Zhou <i>et al.</i> , 2021.	33 (24,81)
<b>Moderna</b>	Al-Metwali <i>et al.</i> , 2021; Antonelli <i>et al.</i> , 2021; Arnold <i>et al.</i> , 2021; Boschiero <i>et al.</i> , 2021; Brillo <i>et al.</i> , 2021; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Chung <i>et al.</i> , 2020; Cooper <i>et al.</i> , 2021; Grigoruan <i>et al.</i> , 2020; Heinz <i>et al.</i> , 2021; Henry <i>et al.</i> , 2021; Kramer <i>et al.</i> , 2020; Kyriakidis <i>et al.</i> , 2021; Lai <i>et al.</i> , 2021; Moore <i>et al.</i> , 2021; Nhamo <i>et al.</i> , 2021; Park <i>et al.</i> , 2021; Poland <i>et al.</i> , 2020; Raus <i>et al.</i> , 2021; Rapaka <i>et al.</i> , 2021; Sadarangani <i>et al.</i> , 2021; Sampath <i>et al.</i> , 2021; Shin <i>et al.</i> , 2020; Kaur & Gupta., 2020; Soiza <i>et al.</i> , 2020; Tregoning <i>et al.</i> , 2021; Wan <i>et al.</i> , 2021; Yadav <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2021.	29 (21,80)
<b>AstraZeneca</b>	Al-Metwali <i>et al.</i> , 2021; Antonelli <i>et al.</i> , 2021; Arnold <i>et al.</i> , 2021; Boschiero <i>et al.</i> , 2021; Brillo <i>et al.</i> , 2021; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Chung <i>et al.</i> , 2020; Cooper <i>et al.</i> , 2021; Heinz <i>et al.</i> , 2021; Henry <i>et al.</i> , 2021; Jeyanathan <i>et al.</i> , 2020; Kramer <i>et al.</i> , 2020; Kyriakidis <i>et al.</i> , 2021; Lai <i>et al.</i> , 2021; Moore <i>et al.</i> , 2021; Nhamo <i>et al.</i> , 2021; Park <i>et al.</i> , 2021; Poland <i>et al.</i> , 2020; Raus <i>et al.</i> , 2021; Rapaka <i>et al.</i> , 2021; Sadarangani <i>et al.</i> , 2021; Sampath <i>et al.</i> , 2021; Sauré <i>et al.</i> , 2021; Shrotri <i>et al.</i> , 2021; Soiza <i>et al.</i> , 2020; Stratford <i>et al.</i> , 2020; Tregoning <i>et al.</i> , 2021; Yadav <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2021.	29 (21,80)
<b>Sinovac</b>	Al-Metwali <i>et al.</i> , 2021; Boschiero <i>et al.</i> , 2021; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Fitenborg <i>et al.</i> , 2020; Han <i>et al.</i> , 2021; Heinz <i>et al.</i> , 2021; Kramer <i>et al.</i> , 2020; Lai <i>et al.</i> , 2021; Nhamo <i>et al.</i> , 2021; Park <i>et al.</i> , 2021; Sadarangani <i>et al.</i> , 2021; Sampath <i>et al.</i> , 2021; Sauré <i>et al.</i> , 2021; Shin <i>et al.</i> , 2020; Soleimanpour <i>et al.</i> , 2021; Tregoning <i>et al.</i> , 2021; Wu <i>et al.</i> , 2021; Yadav <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2021; Yilmaz <i>et al.</i> , 2021; Zhang <i>et al.</i> , 2020.	21 (15,79)
<b>Sinopharm</b>	Al-Metwali <i>et al.</i> , 2021; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Cooper <i>et al.</i> , 2021; Heinz <i>et al.</i> , 2021; Kramer <i>et al.</i> , 2020; Lai <i>et al.</i> , 2021; Nhamo <i>et al.</i> , 2021; Park <i>et al.</i> , 2021; Sadarangani <i>et al.</i> , 2021; Sampath <i>et al.</i> , 2021; Tregoning <i>et al.</i> , 2021; Yang <i>et al.</i> , 2021; Zhou <i>et al.</i> , 2021.	13 (9,78)
<b>Sputnik V del Instituto Gameleya</b>	Al-Metwali <i>et al.</i> , 2021; Boschiero <i>et al.</i> , 2021; Brillo <i>et al.</i> , 2021; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Lai <i>et al.</i> , 2021; Nhamo <i>et al.</i> , 2021; Soiza <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2021.	8 (6,02)

### Tecnologías de desarrollo de vacunas

Asimismo, se precisó el tipo de tecnología empleada para el desarrollo de las vacunas anti-COVID-19, como hace para que el sistema inmunitario desarrolle anticuerpos para combatir la enfermedad. Según las investigaciones, las principales son: las que usa ARN mensajero genéticamente modificado 49,37%; vacuna de vector viral 44,30% y las que contienen subunidades proteicas 6,33% (Tabla 3).

**Tabla 3. Clasificación de las vacunas anti-COVID-19 según la tecnología que se empleó para su desarrollo**

Tipos de tecnologías	Artículos	Cant. (%)
<b>ARN mensajero</b>	Arnold <i>et al.</i> , 2021; Baker <i>et al.</i> , 2020; Bookstein <i>et al.</i> , 2021; Boschiero <i>et al.</i> , 2021; Brillo <i>et al.</i> , 2021; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Chen <i>et al.</i> , 2020; Chung <i>et al.</i> , 2020; Filtzenborg <i>et al.</i> , 2020; Grigoryan <i>et al.</i> , 2020; Han <i>et al.</i> , 2021; Heinz <i>et al.</i> , 2021; Henry <i>et al.</i> , 2021; Kerboua <i>et al.</i> , 2020; Krammer <i>et al.</i> , 2020; Kyriakidis <i>et al.</i> , 2021; Lai <i>et al.</i> , 2021; Moore <i>et al.</i> , 2021; Mouliou <i>et al.</i> , 2021; Park <i>et al.</i> , 2021; Poland <i>et al.</i> , 2020; Rapaka <i>et al.</i> , 2021; Sadarangani <i>et al.</i> , 2021; Sampath <i>et al.</i> , 2021; Sauré <i>et al.</i> , 2021; Schijns <i>et al.</i> , 2020; Shin <i>et al.</i> , 2020; Kaur & Gupta., 2020; Soiza <i>et al.</i> , 2020; Soleimanpour <i>et al.</i> , 2021; Tregoning <i>et al.</i> , 2021; Wan <i>et al.</i> , 2021; Wibawa <i>et al.</i> , 2021; Wu <i>et al.</i> , 2021; Xia <i>et al.</i> , 2020; Yadav <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2021; Zhang <i>et al.</i> , 2020; Zhou <i>et al.</i> , 2021.	39 (49,37)
<b>Vector viral</b>	Ahsan <i>et al.</i> , 2021; Boschiero <i>et al.</i> , 2021; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Chauhan <i>et al.</i> , 2020; Chauhan <i>et al.</i> , 2021; Chen <i>et al.</i> , 2020; Chung <i>et al.</i> , 2020; Ella <i>et al.</i> , 2021; Fanga <i>et al.</i> , 2020; Filtzenborg <i>et al.</i> , 2020; Grigoryan <i>et al.</i> , 2020; Han <i>et al.</i> , 2021; Heinz <i>et al.</i> , 2021; Henry <i>et al.</i> , 2021; Jeyanathan <i>et al.</i> , 2020; Kerboua <i>et al.</i> , 2020; Krammer <i>et al.</i> , 2020; Kyriakidis <i>et al.</i> , 2021; Lai <i>et al.</i> , 2021; Mohapatra <i>et al.</i> , 2020; Mouliou <i>et al.</i> , 2021; Nhamo <i>et al.</i> , 2021; Park <i>et al.</i> , 2021; Rapaka <i>et al.</i> , 2021; Sampath <i>et al.</i> , 2021; Shin <i>et al.</i> , 2020; Kaur & Gupta., 2020; Soleimanpour <i>et al.</i> , 2021; Tregoning <i>et al.</i> , 2020; Tregoning <i>et al.</i> , 2021; Verdecia <i>et al.</i> , 2021; Wang <i>et al.</i> , 2020; Yadav <i>et al.</i> , 2020; Young <i>et al.</i> , 2021; Zhou <i>et al.</i> , 2021.	35 (44,30)
<b>Subunidades proteicas</b>	Akarsu <i>et al.</i> , 2020; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Chauhan <i>et al.</i> , 2020; Jeyanathan <i>et al.</i> , 2020; Sampath <i>et al.</i> , 2021.	5 (6,33)



## Grupos prioritarios

Según los artículos revisados, se evidenciaron investigaciones sobre el efecto de las diversas vacunas anti-COVID-19 catalogados por grupos prioritarios, el mayor porcentaje concentro sus valoraciones en adultos con edades comprendidas entre 27 y 59 años con 35,64%, seguidos por niños entre 6 y 11 años con 31,03%, luego embarazadas 17,24%, mientras que adultos mayores ( $\geq 60$  años) 12,64%; en menor proporción estudios en niños (0- 5 años) y jóvenes (12-18 años) 2,30% y 1,15% respectivamente (Tabla 4).

**Tabla 4. Artículos científicos revisados estratificados por grupos priorizados para evaluar la vacunación anti-COVID-19**

Tipos de etapas	Artículos	Cant. (%)
<b>Adultos (27-59 años)</b>	Akarsu <i>et al.</i> , 2020; Antonelli <i>et al.</i> , 2022; Azkur <i>et al.</i> , 2020; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Chauhan <i>et al.</i> , 2020; Cooper <i>et al.</i> , 2021; Dinleyici <i>et al.</i> , 2021; Espejo <i>et al.</i> , 2020; Filtenborg <i>et al.</i> , 2020; Han <i>et al.</i> , 2021; Hodgson <i>et al.</i> , 2021; Jeyanathan <i>et al.</i> , 2020; Kerboua <i>et al.</i> , 2020; Kilic <i>et al.</i> , 2021; Krammer <i>et al.</i> , 2020; Kyriakidis <i>et al.</i> , 2021; Lai <i>et al.</i> , 2021; Park <i>et al.</i> , 2021; Poland <i>et al.</i> , 2020; Sadarangani <i>et al.</i> , 2021; Sauré <i>et al.</i> , 2021; Shrotri <i>et al.</i> , 2021; Kaur & Gupta., 2020; Soiza <i>et al.</i> , 2020; Soleimanpour <i>et al.</i> , 2021; Stratford <i>et al.</i> , 2020; Tregoning <i>et al.</i> , 2020; Tregoning <i>et al.</i> , 2021; Wu <i>et al.</i> , 2021; Wu <i>et al.</i> , 2021; Zheng <i>et al.</i> , 2020.	31 (35,64)
<b>Niños (6-11 años)</b>	Akarsu <i>et al.</i> , 2020; Azkur <i>et al.</i> , 2020; Calvo <i>et al.</i> , 2020; Chen <i>et al.</i> , 2020; Cooper <i>et al.</i> , 2021; Dinleyici <i>et al.</i> , 2021; Fanga <i>et al.</i> , 2020; Filtenborg <i>et al.</i> , 2020; Goncu Ayhan <i>et al.</i> , 2021; Gönüllü <i>et al.</i> , 2021; Han <i>et al.</i> , 2021; Hodgson <i>et al.</i> , 2021; İkişik <i>et al.</i> , 2021; Jentsch <i>et al.</i> , 2021; Kerboua <i>et al.</i> , 2020; Kilic <i>et al.</i> , 2021; Novak <i>et al.</i> , 2021; Poland <i>et al.</i> , 2020; Regehr <i>et al.</i> , 2020; Sampath <i>et al.</i> , 2021; Kaur & Gupta., 2020; Soleimanpour <i>et al.</i> , 2021; Tregoning <i>et al.</i> , 2020; Verdecia <i>et al.</i> , 2021; Wibawa <i>et al.</i> , 2021; Yilmaz <i>et al.</i> , 2021; Zheng <i>et al.</i> , 2020.	27 (31,03)
<b>Embarazadas</b>	Abu <i>et al.</i> , 2021; Bookstein <i>et al.</i> , 2021; Brillo <i>et al.</i> , 2021; Chauhan <i>et al.</i> , 2020; Dinleyici <i>et al.</i> , 2021; Ella <i>et al.</i> , 2021; Fanga <i>et al.</i> , 2020; Goncu Ayhan <i>et al.</i> , 2021; Mohapatra <i>et al.</i> , 2020; Mouliou <i>et al.</i> , 2021; Poland <i>et al.</i> , 2020; Sadarangani <i>et al.</i> , 2021; Kaur & Gupta., 2020; Wu <i>et al.</i> , 2021; Yang <i>et al.</i> , 2021.	15 (17,24)
<b>Adultos mayores (60 a más)</b>	Al-Metwali <i>et al.</i> , 2021; Antonelli <i>et al.</i> , 2021; Han <i>et al.</i> , 2021; Hodgson <i>et al.</i> , 2021; Jeyanathan <i>et al.</i> , 2020; Krammer <i>et al.</i> , 2020; Kyriakidis <i>et al.</i> , 2021; Sadarangani <i>et al.</i> , 2021; Shrotri <i>et al.</i> , 2021; Soiza <i>et al.</i> , 2020; Wu <i>et al.</i> , 2021.	11 (12,64)
<b>Niños pequeños (0-5 años)</b>	Calvo <i>et al.</i> , 2020; Wibawa <i>et al.</i> , 2021.	2 (2,30)
<b>Jóvenes (12-18 años)</b>	Fanga <i>et al.</i> , 2020.	1 (1,15)

## Discusión

Las investigaciones han demostrado que el SARS-CoV-2 es un buen candidato a vacuna, ya que la mayoría de los pacientes con COVID-19 desarrollan anticuerpos que se dirigen al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico viral después de la infección, capaces de neutralizarlo (Kyriakidis *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021). Por lo tanto, las vacunas que se asemejan a su diana viral y activan con mayor eficacia el sistema inmunitario para producir anticuerpos, pero también es más probable que conserven algún nivel de citopatogenicidad viral (Ella *et al.*, 2021). Además, la vacunación contra la COVID-19 se asoció con probabilidades reducidas de hospitalización (Lai *et al.*, 2021; Moore *et al.*, 2021; Robinson *et al.*, 2021; Sampath *et al.*, 2021; Sherman *et al.*, 2021) o tener más de cinco síntomas en la primera semana de enfermedad después de la primera o segunda dosis, y síntomas de larga duración ( $\geq 28$  días) después de la segunda dosis (Antonelli *et al.*, 2022). Es decir, que para minimizar la infección por SARS-CoV-2, las poblaciones en riesgo deben enfocarse en los esfuerzos para aumentar la efectividad de la vacuna y las medidas de control de infecciones (Jentsch *et al.*, 2021; Kyriakidis *et al.*, 2021).

Ahora bien, la patogenia de la COVID-19, describe la tormenta de citocinas, con activación extensa de las células secretoras de citocinas con mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos, que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla multiorgánica, además la linfopenia provoca un defecto en la inmunidad reguladora antiviral e inmunitaria, los cuales contribuyen a un mal pronóstico, de allí radica la importancia de las vacunas (Schijns *et al.*, 2020). Los niveles de anticuerpos específicos del virus de tipo IgM, IgA e IgG son medidas importantes para predecir la inmunidad de la población contra esta enfermedad y si se está produciendo una reactividad cruzada con otros coronavirus (Azkur *et al.*, 2020; Mohapatra *et al.*, 2021; Mouliou *et al.*, 2021; Tregoning *et al.*, 2021). Sin embargo, existen variables que se deben considerar para la efectividad de las vacunas, como es la terapia inmunosupresora, en donde existe evidencia que muestra la inhibición de la respuesta humoral a las vacunas contra la influenza, el neumococo y la hepatitis B, tal es el caso de los pacientes con tratamiento con metotrexate (MTX) a los que se les sugiere suspender durante dos semanas después de la vacunación para mejorar las respuestas inmunológica (Arnold *et al.*, 2021). Han sido muchas las aristas consideradas en las investigaciones en torno a las vacunas contra la COVID-19, según los resultados acá mostrados,

evidenciaron las principales vacunas objeto de estudios para valorar su eficacia y eficiencia (Poland *et al.*, 2020; Simran, *et al.*, 2020; Tregoning *et al.*, 2020; Yadav *et al.*, 2020; Chung *et al.*, 2021; Mohapatra *et al.*, 2021; Rapaka *et al.*, 2022; Sadarangani *et al.*, 2021; Soleimanpour *et al.*, 2021; Wibawa, 2021; Yang *et al.*, 2021; Zhou, *et al.*, 2021).

BNT162b2 Pfizer/ BioNTech, consiste en el ARNm modificado con nucleósidos BNT162b2 de proteína de pico de SARS-CoV-2 de longitud completa encerrado en una nanopartícula lipídica (Calvo *et al.*, 2020; Grigoruan *et al.*, 2020; Shin *et al.*, 2020; Brillo *et al.*, 2021). Esta vacuna desencadenó títulos de anticuerpos neutralizantes entre 1,8 y 2,8 veces más altos que los títulos observados en pacientes recuperados de COVID-19. Además, los ensayos de Fase I y II revelaron solo efectos secundarios leves a moderados, como fiebre, escalofríos y fatiga, e identificaron un régimen de 2 dosis durante 21 días como el más apropiado para los ensayos posteriores. Los ensayos de fase III demostraron efectividad del 95%. El informe también indicó la falta de preocupaciones graves de seguridad en su grupo de participantes étnicamente diversos y la eficacia constante de la vacuna en la demografía de sexo y raza. La vacuna fue igualmente efectiva en participantes de entre 18 y 85 años. Dado que se determinó empíricamente que BNT162b2 era más estable a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Chung *et al.*, 2020; Poland *et al.*, 2020; Al-Metwali *et al.*, 2021; Krammer, 2020; Moore *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021; Raus, *et al.*, 2021; Sampath *et al.*, 2021; Shrotri *et al.*, 2021; Sauré *et al.*, 2022).

Mientras que la vacuna de AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 (AZD-1222) se fabricó fusionando el gen de pico del SARS-CoV-2 con el adenovirus de chimpancé defectuoso de replicación ChAdOx1 (Arnold *et al.*, 2021; Moore *et al.*, 2021; Nhamo *et al.*, 2021; Sampath *et al.*, 2021). Los resultados del análisis provisional de Fase III, indicaron eficacia del 90 % cuando se administra en 2 dosis (Yadav *et al.*, 2020; Shrotri *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021). Por su parte, la mRNA-1273 Moderna llegó a los ensayos clínicos 63 días después de la selección de su secuencia. La eficacia demostrada en los ensayos clínicos en participantes que recibieron la serie completa de vacunas (2 dosis) y que eran negativos para SARS-CoV-2 al inicio, fue de aproximadamente un 94% sobre la base de una mediana de seguimiento de 9 semanas, se demostró que factores como el sexo, la edad, el embarazo y la vía de infección también pueden influir en la respuesta inmunitaria (Krammer, 2020; Soiza *et al.*, 2020; Calvo *et al.*, 2021; Chung *et al.*, 2020; Cooper *et al.*, 2021; Raus, *et al.*, 2021).

Asimismo, BBIBP-CorV Sinopharm utiliza una plataforma de virus inactivado en cultivos de células Vero con adyuvante de aluminio. Los resultados preliminares del ensayo clínico de Fase III mostraron que después de 14 días de vacunación con un esquema de dos dosis la eficacia contra la COVID-19 fue del 79,34% (Cooper *et al.*, 2021; Heinz *et al.*, 2021; Lai *et al.*, 2021; Nhamo *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021). Similar tecnología empleó Sinovac, la vacuna derivada del coronavirus (cepa CZ02); cultivado en células renales de mono verde africano (Células Vero), posteriormente cosechado, inactivado para evitar su replicación, concentrado, purificado y adsorbido con hidróxido de aluminio que actúa como un agente adyuvante, el cual estimula la respuesta inmune; muestra eficacia general del 83,5% (Fitenborg *et al.*, 2020; Kramer *et al.*, 2020; Boschiero *et al.*, 2021; Han *et al.*, 2021; Heinz *et al.*, 2021; Lai *et al.*, 2021). Por su parte, el Instituto Gamaleya, creó Sputnik V (Gam-COVID-Vac) es una formulación heteróloga que consta de 2 vectores de adenovirus humanos, Ad26 y Ad5, ambos portadores del gen de la espiga del SARS-CoV-2. Se convirtió en la primera vacuna COVID-19 enviada a la OMS para su aprobación, Gamaleya afirmó que su vacuna tenía una eficacia del 92% después de la primera dosis (Soiza *et al.*, 2020; Brillo *et al.*, 2021; Lai *et al.*, 2021; Nhamo *et al.*, 2021; Tregoning *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021).

Datos importantes en destacar en el desarrollo de vacunas en la pandemia por COVID-19, es la introducción de nanotecnología no establecida en los protocolos (Chung *et al.*, 2020; Chauhan *et al.*, 2020), es decir, antes sólo se sintetizaban vacunas inactivadas y atenuadas vivas. A diferencia de las vacunas inactivadas, las que contienen vectores virales tienen un menor riesgo de citotoxicidad. Las vacunas de vectores virales pueden impartir altas capacidades de transducción de genes debido a su capacidad para ingresar a las células utilizando el propio receptor del virus para la infección, y el tráfico intracelular eficiente permite una alta producción de la expresión del gen objetivo (Chauhan *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Chung *et al.*, 2020; Fitenborg *et al.*, 2020; Grigoryan *et al.*, 2020; Boschiero *et al.*, 2021; Chauhan *et al.*, 2021; Ella *et al.*, 2021; Fanga *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2021).

En contraste directo con otros enfoques de vacunas, las basadas en proteínas contienen solo proteínas virales sin ningún material genómico y, por lo tanto, no corren el riesgo de volverse infecciosas. Mientras que las vacunas hechas con subunidades de proteína (fragmentos de la proteína de la superficie viral) (Jeyanathan *et al.*, 2020; Sampath *et al.*, 2021), o partículas similares a virus (nanoestructuras que se asemejan a la envoltura viral externa), contienen proteínas de superficie viral recombinantes empaquetadas de una manera que imita el objetivo viral, suelen ser menos inmunogénicas y requieren un adyuvante para estimular el reconocimiento inmunológico de los antígenos en la vacuna, confieren inmunoprotección pero, estas vacunas también son más sensibles a conformaciones de epítomos inadecuadas. Las nanopartículas tienen la capacidad de ingresar a las células para permitir la expresión de antígenos de los ácidos nucleicos administrados (vacunas de ARNm y ADN) y/o dirigirse directamente a las células inmunitarias para la administración de antígenos (vacunas de subunidades). BioNTech/Pfizer y Moderna encapsulan sus vacunas de ARNm dentro de nanopartículas lipídicas, Astrazeneca incorpora secuencias de codificación de antígenos dentro del ADN transportado por Adenovirus (Calvo *et al.*, 2020; Jeyanathan *et al.*, 2020; Poland *et al.*, 2020; Mohapatra *et al.*, 2020; Shin *et al.*, 2020; Tregoning *et al.*, 2020; Zheng, *et al.*, 2020; Kyriakidis *et al.*, 2021; Lai *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021; Sadarangani *et al.*, 2021; Tregoning *et al.*, 2021; Verdecia *et al.*, 2021; Yadav *et al.*, 2020).

Para mostrar evidencia científica a la población, en cuanto a la seguridad e importancia de la vacunación contra COVID-19, se iniciaron múltiples estudios a nivel mundial, en grupos priorizados con las diversas vacunas; siendo el personal de salud y adultos mayores los más valorados. En este sentido, Antonelli *et al.*, (2022) en estudio de caso y control, determinaron en una muestra de 1.240.009 personas que vacunadas para COVID, después de una primera dosis de vacuna, 6.030 (0,5 %) dieron positivo posteriormente para SARS-CoV-2, y 971.504 reportaron una segunda dosis, de los cuales 2.370 (0,2%) posteriormente dieron positivo para SARS-CoV-2.

En el análisis de factores de riesgo, la fragilidad se asoció con infección posvacunal en adultos mayores ( $\geq 60$  años) después de su primera dosis de vacuna (odds ratio [OR] 1.93, IC 95% 1.50–2.48;  $p < 0.0001$ ), y las personas que vivían en áreas muy desfavorecidas tenían mayores probabilidades de infección posterior a la vacunación después de su primera dosis de vacuna (OR 1.11, IC del 95 % 1.01–1.23;  $p = 0.039$ ). Individuos sin obesidad (IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) tenían menores probabilidades de infección después de su primera dosis de vacuna (OR 0,84, IC del 95 % 0,75–0,94;  $p = 0,0030$ ). Casi todos los síntomas se informaron con menos frecuencia en las personas infectadas vacunadas que en las personas infectadas no vacunadas, y era más probable que los participantes vacunados fueran completamente asintomáticos, especialmente si tenían 60 años o más, similar a lo reportado por Shrotri *et al.*, (2021); Kyriakidis *et al.*, (2021) y Sauré *et al.*, (2022).

Aunque, teóricamente, es probable que las vacunas sean menos efectivas en las personas mayores por el impacto de la inmunosenescencia Soiza *et al.*, (2021) sin embargo, Wu *et al.*, (2021) en una muestra de más de 400 adultos de mayores 60 años ( $65 \pm 8$ ) reportaron títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por la dosis de 3  $\mu$ g de CoronaVac, demostrando tolerabilidad e inmunogenicidad, similar a lo reportado por Zhang *et al.*, (2020) en estudio realizados con adultos sanos de 18 a 59 años con dosis de 3  $\mu$ g de CoronaVac. Por su parte, Xia *et al.*, (2021) en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con personas sanas de 18 a 80 años. Las cuales fueron categorizadas en dos grupos, de 8-59 años y  $\geq 60$  años. Hallaron que BBIBP-CorV, es segura y bien tolerada en todas las dosis probadas en dos grupos de edad. Se indujeron respuestas humorales contra el SARS-CoV-2 en todos los receptores de la vacuna el día 42. La inmunización de dos dosis con 4  $\mu$ g de vacuna los días 0 y 21 o los días 0 y 28 logró títulos de anticuerpos neutralizantes más altos que la dosis única de 8  $\mu$ g o 4  $\mu$ g dosis los días 0 y 14.

Mientras que Han *et al.*, (2021) enfocaron su estudio en la tolerancia de CoronaVac (Sinovac) en niños y adolescentes de 3 a 17 años. Reportaron títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por la dosis de 3,0  $\mu$ g fueron más altos que los de la dosis de 1,5  $\mu$ g; mostrándose buena tolerancia y seguridad e indujo respuestas humorales. Los resultados apoyan el uso de dosis de 3,0  $\mu$ g con un calendario de dos inmunizaciones para estudios posteriores en niños y adolescentes (Azkur *et al.*, 2020; Calvo *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Fanga *et al.*, 2020). Adicionalmente, Bignucolo *et al.*, (2021) estimaron riesgo asociado al sexo, sus resultados describieron evidencia de un papel potencial del sexo en la eficacia de la vacuna COVID-19. Los perfiles de seguridad derivados de los informes de farmacovigilancia parecen indicar una mayor toxicidad en las mujeres, lo que sugiere la necesidad de incluir el sexo como variable central en el diseño de ensayos clínicos de vacunas contra la COVID-19 (Novak *et al.*, 2021).

Por otra parte, las embarazadas han sido grupo de interés en los estudios, Bookstein, (2021) en una investigación de caso-control, con una muestra de 390 embarazadas versus 260 no embarazadas, vacunadas, de la misma edad. Concluyeron que el perfil de efectos adversos y los resultados obstétricos y neonatales a corto plazo entre las mujeres embarazadas que recibieron la vacuna BNT162b2 en cualquier etapa del embarazo no indican ningún problema de seguridad. La vacuna es efectiva para generar una respuesta inmune humoral en mujeres embarazadas, aunque los niveles de IgG contra el SARS-CoV-2 fueron más bajos que los observados en mujeres vacunadas no embarazadas. Datos similares, fueron reportados por Poland *et al.*, (2020); Brillo *et al.*, (2021); Sadarangani *et al.* (2021) y Wu *et al.*, 2021; quienes por estudios clínicos observacionales y experimentales preclínicos sugieren que los riesgos del COVID-19 materno superan los riesgos no documentados e hipotéticos de las vacunas contra el COVID-19 en el embarazo. Toda la orientación ha acordado que todas las vacunas contra la COVID-19 aprobadas podían administrarse durante el embarazo (Fanga *et al.*, 2020; Kaur & Gupta., 2020; Ella *et al.*, 2021; Mohapatra *et al.*, 2020; Mouliou *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021). Sin embargo, la preocupación por la seguridad de las vacunas fue la razón principal de la vacilación (Kerboua *et al.*, 2020; Goncu Ayhan *et al.*, 2021).

Se identificó que la incertidumbre sobre la eficacia y posibles efectos adversos afectaban negativamente la disposición, aceptación y actitud de la población en general para recibir la vacuna COVID-19 (Moore *et al.*, 2021; Robinson *et al.* 2021; Sherman *et al.*, 2021). La vacilación de la vacuna COVID-19, es potencialmente influenciada por la edad, la raza, la educación, la política, la ubicación geográfica y el empleo (İkişik *et al.*, 2021; Lai *et al.*, 2021), la característica de ser trabajadores de la salud favoreció a la confianza en el sistema de atención médica y la actitud hacia la vacuna y sus beneficios (Yılmaz *et al.*, 2021). Se debe brindar educación en salud sobre esta vacuna para mejorar la disposición de la comunidad (Wake *et al.*, 2021).

En conclusión, el SARS-CoV-2 ha obligado a la búsqueda de estrategias para frenar su devastador efecto en la población, se han reformulado los fundamentos social, político, económico y científico con el que históricamente se ha cimentado el mundo. La inmunología y las vacunas anti-COVID-19 han sido clave; la velocidad sin precedentes con la que se desarrollan y autorizan vacunas, en un lapso aproximado de 6 meses, en comparación a los 10 a 15 años típicos,



ha subrayado la importancia de las vacunas y mostrado nuevas tecnologías innovadoras, la nanotecnología, ofreciendo oportunidad en el diseño de vacunas partiendo de la estructura del antígeno, epítomos importantes (vacunas de ARNm y adyuvantes novedosos) para su mayor inmunogenicidad, lo que permitió diversas propuestas de vacunas. Entre las más referenciadas la vacuna Pfizer/ BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Sinovac, Sinopharm y Sputnik V.

Todas con resultados favorables en ensayos clínicos por producir buena respuesta humoral con proyección para generar inmunidad colectiva global. Los beneficios de la vacuna superan los eventos adversos aislados posteriores a la vacunación, lo cual debe seguir siendo objeto de estudios en la población en general, por grupos priorizados, sexo, ideologías religiosas, entre otras. Sin embargo, la incertidumbre sobre la seguridad de las vacunas genera baja aceptación por lo que se necesita abordar la reticencia a la vacunación y promover a través de educación sanitaria la concientización sobre la importancia de la inmunización contra la COVID-19, haciendo referencia en las investigaciones científicas que demuestren las ventajas en pro de la contención de la vigente pandemia.

## Conflicto de intereses

No hubo conflictos de intereses.

## Agradecimientos

Al Dios de la vida, por permitirnos realizar esta investigación, gracias.

## Referencias

- Abu Farha, R. K., Alzoubi, K. H., Khabour, O. F., & Alfaqih, M. A. (2021). Exploring perception and hesitancy toward COVID-19 vaccine: A study from Jordan. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(8), 2415–2420. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1888633>
- Ahsan, M. A., Liu, Y., Feng, C., Zhou, Y., Ma, G., Bai, Y., & Chen, M. (2021). Bioinformatics resources facilitate understanding and harnessing clinical research of SARS-CoV-2. *Briefings in bioinformatics*, 22(2), 714–725. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa416>
- Akarsu, B., Canbay Özdemir, D., Ayhan Baser, D., Aksoy, H., Fidancı, İ., & Cankurtaran, M. (2021). While studies on COVID-19 vaccine is ongoing, the public's thoughts and attitudes to the future COVID-19 vaccine. *International journal of clinical practice*, 75(4), e13891. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13891>
- Al-Metwali, B. Z., Al-Jumaili, A. A., Al-Alag, Z. A., & Sorofman, B. (2021). Exploring the acceptance of COVID-19 vaccine among healthcare workers and general population using health belief model. *Journal of evaluation in clinical practice*, 27(5), 1112–1122. <https://doi.org/10.1111/jep.13581>
- Antonelli, M., Penfold, R. S., Merino, J., Sudre, C. H., Molteni, E., Berry, S., Canas, L. S., Graham, M. S., Klaser, K., Modat, M., Murray, B., Kerfoot, E., Chen, L., Deng, J., Österdahl, M. F., Cheetham, N. J., Drew, D. A., Nguyen, L. H., Pujol, J. C., Hu, C., & Steves, C. J. (2022). Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(1), 43–55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00460-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6)
- Anwar M. M. (2020). Immunotherapies and COVID-19 related Neurological manifestations: A Comprehensive Review Article. *Journal of immunoassay & immunochemistry*, 41(6), 960–975. <https://doi.org/10.1080/15321819.2020.1865400>
- Arnold, J., Winthrop, K., & Emery, P. (2021). COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(8), 3496–3502. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab223>
- Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brüggem, M. C., O'Mahony, L., Gao, Y., Nadeau, K., & Akdis, C. A. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7), 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
- Baker, D., Roberts, C., Pryce, G., Kang, A. S., Marta, M., Reyes, S., Schmierer, K., Giovannoni, G., & Amor, S. (2020). COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clinical and experimental immunology*, 202(2), 149–161. <https://doi.org/10.1111/cei.13495>
- Bignucolo, A., Scarabel, L., Mezzalana, S., Polesel, J., Cecchin, E., & Toffoli, G. (2021). Sex Disparities in Efficacy in COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*, 9(8), 825. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080825>
- Bookstein Peretz, S., Regev, N., Novick, L., Nachshol, M., Goffer, E., Ben-David, A., Asraf, K., Doolman, R., Levin, E. G., Regev Yochay, G., & Yinon, Y. (2021). Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2

- mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 58(3), 450–456. <https://doi.org/10.1002/uog.23729>
- Boschiero, M. N., Palamim, C., & Marson, F. (2021). The hindrances to perform the COVID-19 vaccination in Brazil. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(11), 3989–4004. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1955607>
- Brillo, E., Tosto, V., Gerli, S., & Buonomo, E. (2021). COVID-19 vaccination in pregnancy and postpartum. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 1–20. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1920916>
- Calvo Fernández, E., & Zhu, L. Y. (2021). Racing to immunity: Journey to a COVID-19 vaccine and lessons for the future. *British journal of clinical pharmacology*, 87(9), 3408–3424. <https://doi.org/10.1111/bcp.14686>
- Carpio, C. E., Sarasty, O., Hudson, D., Macharia, A., & Shibia, M. (2021). The demand for a COVID-19 vaccine in Kenya. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(10), 3463–3471. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1938494>
- Chauhan, G., Madou, M. J., Kalra, S., Chopra, V., Ghosh, D., & Martinez-Chapa, S. O. (2020). Nanotechnology for COVID-19: Therapeutics and Vaccine Research. *ACS nano*, 14(7), 7760–7782. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c04006>
- Chauhan, N., Jaggi, M., Chauhan, S. C., & Yallapu, M. M. (2021). COVID-19: fighting the invisible enemy with microRNAs. *Expert review of anti-infective therapy*, 19(2), 137–145. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1812385>
- Chen J. M. (2021). Live unattenuated vaccines for controlling viral diseases, including COVID-19. *Journal of medical virology*, 93(4), 1943–1949. <https://doi.org/10.1002/jmv.26453>
- Chung, Y. H., Beiss, V., Fiering, S. N., & Steinmetz, N. F. (2020). COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS nano*, 14(10), 12522–12537. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c07197>
- Cooper, S., van Rooyen, H., & Wiysonge, C. S. (2021). COVID-19 vaccine hesitancy in South Africa: how can we maximize uptake of COVID-19 vaccines?. *Expert review of vaccines*, 20(8), 921–933. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1949291>
- Dinleyici, E. C., Borrow, R., Safadi, M., van Damme, P., & Munoz, F. M. (2021). Vaccines and routine immunization strategies during the COVID-19 pandemic. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(2), 400–407. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1804776>
- Dong, Y., Dai, T., Wei, Y., Zhang, L., Zheng, M., & Zhou, F. (2020). A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 237. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>
- Ella, R., Reddy, S., Jogdand, H., Sarangi, V., Ganneru, B., Prasad, S., Das, D., Raju, D., Praturi, U., Sapkal, G., Yadav, P., Reddy, P., Verma, S., Singh, C., Redkar, S. V., Gillurkar, C. S., Kushwaha, J. S., Mohapatra, S., Bhate, A., Rai, S., Panda, S., Abraham, P., Gupta, N., Ella, K., Bhargava, B., & Vadrevu, K. M. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(7), 950–961. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00070-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00070-0)
- Espejo, A. P., Akgun, Y., Al Mana, A. F., Tjendra, Y., Millan, N. C., Gomez-Fernandez, C., & Cray, C. (2020). Review of Current Advances in Serologic Testing for COVID-19. *American journal of clinical pathology*, 154(3), 293–304. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa112>
- Fang, B., & Meng, Q. H. (2020). The laboratory's role in combating COVID-19. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 57(6), 400–414. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1776675>
- Filtenborg, L., Zhang, Y., Foged, C., & Thakur, A. (2020). The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Frontiers in immunology*, 11, 1817. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01817>
- Goncu Ayhan, S., Oluklu, D., Atalay, A., Menekse Beser, D., Tanacan, A., Moraloglu Tekin, O., & Sahin, D. (2021). COVID-19 vaccine acceptance in pregnant women. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 154(2), 291–296. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13713>
- Grigoryan, L., & Pulendran, B. (2020). The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. *Seminars in immunology*, 50, 101422. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101422>

- Gursoy, D. Can, A. S., Williams, N., & Ekinci, Y. (2021) Evolving impacts of COVID-19 vaccination intentions on travel intentions, *The Service Industries Journal*, 41(11-12), 719-733 <https://doi.org/10.1080/02642069.2021.1938555>
- Han, B., Song, Y., Li, C., Yang, W., Ma, Q., Jiang, Z., Li, M., Lian, X., Jiao, W., Wang, L., Shu, Q., Wu, Z., Zhao, Y., Li, Q., & Gao, Q. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(12), 1645–1653. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00319-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00319-4)
- Heinz, F. X., & Stiasny, K. (2021). Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ vaccines*, 6(1), 104. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00369-6>
- Henry, D. A., Jones, M. A., Stehlik, P., & Glasziou, P. P. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines: findings from real world studies. *The Medical journal of Australia*, 215(4), 149–151.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.51182>
- Hodgson, S. H., Mansatta, K., Mallett, G., Harris, V., Emary, K., & Pollard, A. J. (2021). What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(2), e26–e35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
- İkişik, H., Akif Sezerol, M., Taşçı, Y., & Maral, I. (2021). COVID-19 vaccine hesitancy: A community-based research in Turkey. *International journal of clinical practice*, 75(8), e14336. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14336>
- Jentsch, P. C., Anand, M., & Bauch, C. T. (2021). Prioritising COVID-19 vaccination in changing social and epidemiological landscapes: a mathematical modelling study. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(8), 1097–1106. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00057-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00057-8)
- Jeyanathan, M., Afkhami, S., Smaill, F., Miller, M. S., Lichty, B. D., & Xing, Z. (2020). Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature reviews. Immunology*, 20(10), 615–632. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>
- Kaur, S. P., & Gupta, V. (2020). COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus research*, 288, 198114. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114>
- Kerboua K. E. (2020). The perplexing question of trained immunity vs adaptive memory in COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(10), 1858–1863. <https://doi.org/10.1002/jmv.26083>
- Kilic, M., Ustundag Ocal, N., & Uslukilic, G. (2021). The relationship of Covid-19 vaccine attitude with life satisfaction, religious attitude and Covid-19 avoidance in Turkey. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(10), 3384–3393. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1938493>
- Kitchenham, B., Pretorius, R., Budgen, D., Pearl Brereton, O., Turner, M., Niazi, M., & Linkman, S. (2010). Systematic literature reviews in software engineering-A tertiary study. *Information and Software Technology*, 52(8), 792–805. <https://doi.org/10.1016/j.infsof.2010.03.006>
- Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(1), 1-12. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3>
- Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). Estrategias de vacunas contra el SARS-CoV-2: una revisión exhaustiva de los candidatos de la fase 3. *Vacunas npj* 6 , 28 <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w>
- Lai, C. C., Chen, I. T., Chao, C. M., Lee, P. I., Ko, W. C., & Hsueh, P. R. (2021). COVID-19 vaccines: concerns beyond protective efficacy and safety. *Expert review of vaccines*, 20(8), 1013–1025. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1949293>
- Mohapatra, R. K., Pintilie, L., Kandi, V., Sarangi, A. K., Das, D., Sahu, R., & Perekhoda, L. (2020). The recent challenges of highly contagious COVID-19, causing respiratory infections: Symptoms, diagnosis, transmission, possible vaccines, animal models, and immunotherapy. *Chemical biology & drug design*, 96(5), 1187–1208. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13761>
- Moore, S., Hill, E. M., Tildesley, M. J., Dyson, L., & Keeling, M. J. (2021). Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(6), 793–802. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00143-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00143-2)
- Mouliou, D. S., & Gourgoulis, K. I. (2021). False-positive and false-negative COVID-19 cases: respiratory prevention and management strategies, vaccination, and further perspectives. *Expert review of respiratory medicine*, 15(8), 993–1002. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1917389>
- Nhamo, G. (2021). COVID-19 Vaccines Development Discord: A Focus on the BRICS and Implications for Africa's Access and Affordability Matters. *Politikon*, 1(1), 1-20. <https://doi.org/10.1080/02589346.2021.1913797>

- Noh, E. B., Nam, H. K., & Lee, H. (2021). Which Group Should be Vaccinated First?: A Systematic Review. *Infection & chemotherapy*, 53(2), 261–270. <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0029>
- Novak, N., Peng, W., Naegeli, M. C., Galvan, C., Kolm-Djamei, I., Brügggen, C., Cabanillas, B., Schmid-Grendelmeier, P., & Catala, A. (2021). SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology - What do we know so far?. *Allergy*, 76(3), 698–713. <https://doi.org/10.1111/all.14498>
- Park, K. S., Sun, X., Aikins, M. E., & Moon, J. J. (2021). Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, 169, 137–151. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.008>
- Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G., Crooke, S. N., & Kennedy, R. B. (2020). SARS-CoV-2 Vaccine Development: Current Status. *Mayo Clinic proceedings*, 95(10), 2172–2188. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.021>
- Rapaka, R. R., Hammershaimb, E. A., & Neuzil, K. M. (2022). Are Some COVID-19 Vaccines Better Than Others? Interpreting and Comparing Estimates of Efficacy in Vaccine Trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 74(2), 352–358. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab213>
- Raus, K., Mortier, E., & Eeckloo, K. (2021). Ethical reflections on Covid-19 vaccines, *Acta Clinica Belgica*, 77(3), 600–605. <https://doi.org/10.1080/17843286.2021.1925027>
- Regehr, C., & Goel, V. (2020). Managing COVID-19 in a large urban research-intensive university. *Journal of Loss and Trauma*, 25(6-7), 523-539. <https://doi.org/10.1080/15325024.2020.1771846>
- Robinson, E., Jones, A., Lesser, I., & Daly, M. (2021). International estimates of intended uptake and refusal of COVID-19 vaccines: A rapid systematic review and meta-analysis of large nationally representative samples. *Vaccine*, 39(15), 2024–2034. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.005>
- Sadarangani, M., Marchant, A., & Kollmann, T. R. (2021). Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nature reviews. Immunology*, 21(8), 475–484. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>
- Sampath, V., Rabinowitz, G., Shah, M., Jain, S., Diamant, Z., Jesenak, M., Rabin, R., Vieths, S., Agache, I., Akdis, M., Barber, D., Breiteneder, H., Chinthrajah, S., Chivato, T., Collins, W., Eiwegger, T., Fast, K., Fokkens, W., O'Hehir, R. E., Ollert, M., & Nadeau, K. C. (2021). Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*, 76(6), 1640–1660. <https://doi.org/10.1111/all.14840>
- Sauré, D., O'Ryan, M., Torres, J. P., Zuniga, M., Santelices, E., & Basso, L. J. (2022). Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(1), 56–63. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00479-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00479-5)
- Schijns, V., & Lavelle, E. C. (2020). Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity. *European journal of immunology*, 50(7), 932–938. <https://doi.org/10.1002/eji.202048693>
- Sherman, S. M., Smith, L. E., Sim, J., Amlôt, R., Cutts, M., Dasch, H., Rubin, G. J., & Sevdalis, N. (2021). COVID-19 vaccination intention in the UK: results from the COVID-19 vaccination acceptability study (CoVAccS), a nationally representative cross-sectional survey. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(6), 1612–1621. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1846397>
- Shin, M. D., Shukla, S., & Chung, Y. H. (2020). Desarrollo de la vacuna COVID-19 y un posible camino a seguir con nanomateriales. *Nat. Nanotecnología*. 15, 646–655. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0737-y>
- Shrotri, M., Krutikov, M., Palmer, T., Giddings, R., Azmi, B., Subbarao, S., Fuller, C., Irwin-Singer, A., Davies, D., Tut, G., Lopez Bernal, J., Moss, P., Hayward, A., Copas, A., & Shallcross, L. (2021). Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(11), 1529–1538. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00289-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00289-9)
- Soiza, R. L., Scicluna, C., & Thomson, E. C. (2021). Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age and ageing*, 50(2), 279–283. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa274>
- Soleimanpour, S., & Yaghoubi, A. (2021). COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go?. *Expert review of vaccines*, 20(1), 23–44. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1875824>
- Stratford, J., MacKenzie, E., & Mockford, E. (2020). Balancing speed and safety: the Authorisation of Covid-19 vaccines and medicines. *Judicial Review*, 25(2), 105-117. <https://doi.org/10.1080/10854681.2020.1780664>
- Tregoning, J. S., Brown, E. S., Cheeseman, H. M., Flight, K. E., Higham, S. L., Lemm, N. M., Pierce, B. F., Stirling, D. C., Wang, Z., & Pollock, K. M. (2020). Vaccines for COVID-19. *Clinical and experimental immunology*, 202(2), 162–192. <https://doi.org/10.1111/cei.13517>



- Tregoning, J. S., Flight, K. E., Higham, S. L., Wang, Z., & Pierce, B. F. (2021). Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature reviews. Immunology*, 21(10), 626–636. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1>
- Verdecia, M., Kokai-Kun, J. F., Kibbey, M., Acharya, S., Venema, J., & Atouf, F. (2021). COVID-19 vaccine platforms: Delivering on a promise?. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(9), 2873–2893. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1911204>
- Wake A. D. (2021). The Willingness to Receive COVID-19 Vaccine and Its Associated Factors: "Vaccination Refusal Could Prolong the War of This Pandemic" - A Systematic Review. *Risk management and healthcare policy*, 14, 2609–2623. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S311074>
- Wan, E., Chui, C., Lai, F., Chan, E., Li, X., Yan, V., Gao, L., Yu, Q., Lam, I., Chun, R., Cowling, B. J., Fong, W. C., Lau, A., Mok, V., Chan, F., Lee, C. K., Chan, L., Lo, D., Lau, K. K., Hung, I., ... Wong, I. (2022). Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(1), 64–72. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00451-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00451-5)
- Wang, Y., Wang, L., Cao, H., & Liu, C. (2021). SARS-CoV-2 S1 is superior to the RBD as a COVID-19 subunit vaccine antigen. *Journal of medical virology*, 93(2), 892–898. <https://doi.org/10.1002/jmv.26320>
- Wibawa T. (2021). COVID-19 vaccine research and development: ethical issues. *Tropical medicine & international health, TM & IH*, 26(1), 14–19. <https://doi.org/10.1111/tmi.13503>
- Wu, S., Huang, J., Zhang, Z., Wu, J., Zhang, J., Hu, H., Zhu, T., Zhang, J., Luo, L., Fan, P., Wang, B., Chen, C., Chen, Y., Song, X., Wang, Y., Si, W., Sun, T., Wang, X., Hou, L., & Chen, W. (2021a). Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(12), 1654–1664. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00396-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00396-0)
- Wu, Z., Hu, Y., Xu, M., Chen, Z., Yang, W., Jiang, Z., Li, M., Jin, H., Cui, G., Chen, P., Wang, L., Zhao, G., Ding, Y., Zhao, Y., & Yin, W. (2021b). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(6), 803–812. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30987-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7)
- Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., Gao, G. F., Tan, W., Wu, G., Xu, M., Lou, Z., Huang, W., Xu, W., Huang, B., Wang, H., Wang, W., Zhang, W., Li, N., Xie, Z., Ding, L., You, W., & Yang, X. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(1), 39–51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
- Yadav, T., Srivastava, N., Mishra, G., Dhama, K., Kumar, S., Puri, B., & Saxena, S. K. (2020). Recombinant vaccines for COVID-19. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 16(12), 2905–2912. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1820808>
- Yang, S., Li, Y., Dai, L., Wang, J., He, P., Li, C., Fang, X., Wang, C., Zhao, X., Huang, E., Wu, C., Zhong, Z., Wang, F., Duan, X., Tian, S., Wu, L., Liu, Y., Luo, Y., Chen, Z., Li, F., & Gao, G. F. (2021). Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(8), 1107–1119. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4)
- Yılmaz, M., & Sahin, M. K. (2021). Parents' willingness and attitudes concerning the COVID-19 vaccine: A cross-sectional study. *International journal of clinical practice*, 75(9), e14364. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14364>
- Young Chung, J. Y., Thone, M. N., & Kwon, Y. J. (2021). COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced drug delivery reviews*, 170, 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.011>
- Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., Han, W., Chen, Z., Tang, R., Yin, W., Chen, X., Hu, Y., Liu, X., Jiang, C., Li, J., Yang, M., Song, Y., Wang, X., Gao, Q., & Zhu, F. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(2), 181–192. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
- Zheng, Y., Li, R., & Liu, S. (2020). Immunoregulation with mTOR inhibitors to prevent COVID-19 severity: A novel intervention strategy beyond vaccines and specific antiviral medicines. *Journal of medical virology*, 92(9), 1495–1500. <https://doi.org/10.1002/jmv.26009>



Zhou, W., & Wang, W. (2021). Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 226. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00644-x>