
Comunicado sobre la tercera dosis de las vacunas COVID-19 (16/09/2021)

Grupo Colaborativo Multidisciplinar para el Seguimiento Científico de la COVID-19 (GCMSC):

Julià Blanco, Adelaida Sarukhan, Quique Bassat, Magda Campins, Robert Güerri, Carles Brotons, Juana Díez, Mireia Sans, Josep M Miró, Silvia de Sanjosé.

Con el apoyo de Antoni Plasència y Josep M. Antó.

Vacunas COVID-19: ¿Necesitamos una dosis de refuerzo en este momento?

Una pregunta clave con respecto a las vacunas COVID-19 es la **duración de la protección conferida**, principalmente contra la enfermedad, pero también contra las infecciones. Recientemente, se ha planteado la posibilidad de que la población general necesite una **dosis de refuerzo** en un futuro próximo, particularmente en el contexto de la variante delta, más transmisible. Sin embargo, esta noción no está del todo respaldada por la evidencia científica hasta la fecha. La **variante** delta ha magnificado la naturaleza no esterilizante de las vacunas COVID-19, revelando su comportamiento dicotómico, es decir, una efectividad decreciente contra la infección por SARS-CoV-2 pero una efectividad alta y sostenida contra la enfermedad grave y la muerte.

¿Qué dice la evidencia científica?

- **La inmunidad frente al SARS-CoV-2 es sólida y, probablemente, de larga duración**

Una cantidad creciente de estudios muestra que **tanto la inmunidad natural como la provocada por la vacuna contra el SARS-CoV-2 son sólidas** y, en ambos casos, la memoria inmunológica probablemente durará varios años.

Para empezar, se han detectado **anticuerpos neutralizantes específicos de Spike** entre 7 y 15 meses después de la infección en la mayoría de los individuos recuperados por COVID-19 (> 90%) [1] [2]. Además, los anticuerpos son solo una parte de la respuesta inmune: mientras que se espera que los anticuerpos disminuyan con el tiempo, las **células B y T de memoria** son clave para garantizar una inmunidad de larga duración. En este sentido, estudios recientes arrojan resultados alentadores. Se detectó la presencia de células plasmáticas (responsables de la secreción de anticuerpos de unión a Spike) de larga vida en la médula ósea de pacientes convalecientes 7-8 meses después de

la infección [3], lo que sugiere una respuesta inmune humoral de larga duración incluso en aquellos pacientes que experimentaron síntomas leves. De manera similar, las células T de memoria, responsables de destruir las células infectadas, también son detectables durante al menos 8-9 meses después de la infección [4].

En **individuos vacunados**, seguidos por períodos más cortos, biopsias de ganglios linfáticos de individuos que recibieron vacunas de ARNm muestran centros germinales activos (lugares donde las células B productoras de anticuerpos se entrenan para reconocer la proteína Spike) hasta 15 semanas después de recibir la segunda dosis de vacuna [5]. Estos hallazgos son indicativos de una **respuesta robusta que producirá un gran número de células B de memoria de larga duración**, a pesar de la disminución documentada en los niveles de anticuerpos [6]. Asimismo, se ha observado una buena inducción de respuestas de las células T tras la inmunización con vacunas basadas en ARN y adenovirus [7].

Además, numerosos estudios muestran que las **personas vacunadas que se recuperaron previamente de COVID-19 tienen títulos de anticuerpos significativamente más altos** que aquellos completamente vacunados sin infección previa y, por lo tanto, estos individuos podrían estar protegidos por un período de tiempo aún más largo [7]. Muchos grupos están tratando de identificar correlatos de la protección de la vacuna, lo que sería muy útil para evaluar si una tercera dosis es necesaria, y cuándo [8] [9].

- **Para la población general, las vacunas siguen siendo eficaces contra las variantes que circulan actualmente**

Varios estudios en el laboratorio apuntan a una disminución en la capacidad de los sueros de individuos vacunados para neutralizar algunas de las variantes de preocupación que circulan actualmente. Cabe destacar que la **variante beta (B1.351)** muestra el mayor potencial de escape inmune, tanto en el laboratorio (hasta una reducción de 10 veces en los títulos neutralizantes) como en la vida real (reducción considerable de la eficacia frente a infecciones sintomáticas). Sin embargo, todas las vacunas aprobadas actualmente en los Estados Unidos y/o Europa siguen siendo altamente efectivas para proteger contra la hospitalización por COVID-19, la admisión en la UCI y la muerte, independientemente de la variante. La **variante delta (B1617.2)**, que se ha vuelto dominante en Europa y muchos otros países del mundo por su alta transmisibilidad, no es una excepción.

Desde el punto de vista epidemiológico, el número de reinfecciones en pacientes recuperados de COVID-19 y el número de **infecciones en individuos completamente vacunados sigue siendo bajo**. Incluso en áreas donde la variante delta se ha vuelto predominante, la mayoría de las infecciones y hospitalizaciones se observan en individuos no completamente vacunados [10].

Estudios en laboratorio [11], así como datos epidemiológicos de Inglaterra [12] muestran claramente que, mientras que una dosis de las vacunas Pfizer o AstraZeneca protege menos eficazmente de la variante delta en comparación con alfa, dos dosis siguen protegiendo contra la infección sintomática (alrededor de 88 % para la vacuna Pfizer y 67% para la vacuna AstraZeneca) y muy eficazmente contra la enfermedad grave o

muerte (más del 90% para ambos). Esto subraya la importancia de la pauta completa de vacunación para lograr una buena protección contra la variante delta.

Hay evidencia sólida indicando que la elevada **protección de las vacunas contra la COVID-19 grave se mantiene**, a pesar de una reducción en la protección contra la infección. Se han generado datos muy consistentes en diferentes países (Bahréin, Qatar, Israel y Estados Unidos), con diferentes vacunas (basadas en ARN o en adenovirus) y en diferentes momentos desde la vacunación (hasta 6 meses). Es importante destacar que el nivel de protección contra la COVID-19 grave es mayoritariamente independiente de la variante infecciosa del SARS-CoV-2 y alcanza más del 90% incluso seis meses después de la vacunación [13-15]. Sin embargo, **la efectividad de las vacunas contra infecciones sintomáticas por delta descende** al 88% y 67% para las vacunas Pfizer/BioNTech y AstraZeneca/Oxford respectivamente, según datos de Inglaterra (2) y al 66% según un estudio en personal sanitario vacunado con vacunas de ARNm [16]. Un estudio nacional en Israel también apunta a una menor eficacia de la vacuna Pfizer / BioNTech contra infecciones asintomáticas y sintomáticas por SARS-CoV-2 [17]. Sin embargo, aún está en discusión la contribución exacta de la inmunidad menguante, las nuevas variantes virales, las medidas no farmacológicas y la circulación del virus a nivel de población a estas observaciones.

Finalmente, aunque se ha demostrado que las dosis de refuerzo producen un aumento transitorio de los anticuerpos neutralizantes sistémicos y, por lo tanto, pueden proteger mejor contra las infecciones por delta, este efecto podría ser de corta duración, con un impacto mínimo en la memoria del compartimento de las células B y T [7].

- **Las personas mayores pueden necesitar una dosis de refuerzo este invierno**

Todavía hay **datos limitados sobre la duración de la protección mediada por la vacuna en la población de edad avanzada** y, hasta la fecha, no se han publicado estudios de efectividad de la vacuna con la variante delta en residencias. Sin embargo, se ha observado que las **personas mayores de 80 años** inmunizadas con vacunas de ARNm muestran una hipermutación somática reducida de las células B, menor respuesta de las células T, y títulos de neutralización más bajos que los participantes más jóvenes [18]. Además, un [estudio aún no publicado](#) con **personas viviendo en residencias en Cataluña**, muestra menores respuestas neutralizantes tras la vacunación, salvo en aquellos individuos que pasaron la infección.

Queda por ver si esto se traduce en una reducción de la eficacia de la vacuna contra COVID-19 grave o muerte, pero un estudio encontró que el **riesgo de infección por SARS-CoV-2 después de la vacunación parece ser mayor en los ancianos frágiles** [13] con una reducción de la protección contra enfermedades graves con el tiempo [17]. Es importante destacar que un estudio reciente en los Estados Unidos muestra que entre los pocos pacientes completamente vacunados ingresados en el hospital con COVID-19 grave (14 de un total de 969 pacientes), la edad promedio fue de 80,5 años [19].

Por lo tanto, es probable que esta población requiera de medidas para reforzar su respuesta inmune en un futuro cercano, y una alternativa sería ofrecer una **dosis de**

refuerzo a las personas de edad avanzada con salud frágil durante la campaña de vacunación contra la gripe el próximo invierno. La **falta de datos a día de hoy no permite definir una priorización clara por edad o fragilidad en la población mayor**. Será necesario vigilar de cerca la frecuencia y la gravedad de las infecciones en personas mayores vacunadas para determinar si se debe a la pérdida de inmunidad o a la propagación de variantes virales con mayor capacidad de evadir el sistema inmune. En Cataluña, por ejemplo, se está monitoreando de cerca a las poblaciones más vulnerables (incluidos las personas mayores viviendo en residencias) mediante pruebas de PCR semanales para identificar y estudiar los casos de infección.

- **Algunos grupos de pacientes inmunodeprimidos necesitan una tercera dosis para alcanzar niveles protectores**

En contraste con el alto nivel de protección alcanzado en la población general, hay ciertos grupos de personas que, debido a un sistema inmune comprometido, pueden requerir esquemas específicos con dosis adicionales de vacunas contra el SARS-CoV-2. Esta situación recuerda a otras vacunas como la hepatitis B o el neumococo, entre otras, que se administran con regímenes específicos en individuos inmunodeprimidos [20].

En estos individuos, las dosis estándar de vacuna, incluidas las vacunas COVID-19, no logran inducir un título adecuado de anticuerpos o respuestas de células T, y una dosis adicional puede aumentarlas [21]. Estos **individuos inmunodeprimidos** incluyen, pero no se limitan a, pacientes con trasplantes de órganos sólidos, neoplasias tratadas, pacientes en hemodiálisis, e individuos con infección avanzada por VIH y no virológicamente suprimidos. En conjunto, representan alrededor del **0,5% de la población en Cataluña** (aproximadamente 40.000 individuos). Por el contrario, la vacunación con dos dosis estándar de vacuna parece ser suficiente en pacientes que han recibido trasplantes de células madre [22] o individuos inmunocompetentes tratados con VIH [23].

- **Otros grupos específicos adicionales**

Otros grupos específicos pueden requerir un seguimiento específico debido a su mayor exposición al virus. En el caso particular del **personal sanitario**, los datos más recientes indican una mayor incidencia de infecciones seis meses después de la vacunación, coincidiendo con la aparición de la variante delta y una posible pérdida de inmunidad [16]. Sin embargo, los casos notificados fueron leves y sin infecciones secundarias, aunque un porcentaje no despreciable de casos (19%) reportó síntomas persistentes [24].

Probablemente esta situación sea similar en nuestro país. Sin embargo, todavía no se dispone de datos definitivos sobre los estudios de seguimiento que se están realizando en los diferentes hospitales de Cataluña. Estos datos serán clave para definir el impacto potencial de fallos vacunales en nuestro Sistema de Salud, tanto para la fuerza laboral como para las y los pacientes.

La eficacia de las vacunas COVID-19 se ha probado en mujeres embarazadas, con tasas de protección comparables a las de la población general [25]. Por tanto, los datos actuales no apoyan cambios en el programa de vacunación en esta población.

• Tipos de vacunas para las dosis de refuerzo

La estrategia de vacunación en Cataluña, y en la mayoría de los países europeos, ha sido diferente en cuanto a tipos de vacuna e intervalos entre dosis según los grupos de edad. Sin embargo, los residentes de hogares de ancianos inmunodeprimidos y los trabajadores de la salud fueron vacunados principalmente con vacunas basadas en ARNm. Las personas entre 60 y 69 años recibieron AstraZeneca/Oxford, y algunas personas menores de 60 años recibieron un régimen heterólogo de AstraZeneca/Oxford seguido por Pfizer/BioNTech. Además, la vacuna monodosis de Janssen también se administró en poblaciones específicas, aunque el número de personas que han recibido esta vacuna en Cataluña es bajo (341.000 individuos).

Con la gama actual de vacunas aprobadas, deberían preferirse las mismas **vacunas basadas en ARNm como dosis de refuerzo** en individuos previamente vacunados con vacunas de ARNm, ya que los datos actuales muestran un perfil de seguridad comparable al de la segunda dosis [26]. La administración repetida de **vacunas basadas en adenovirus** puede ser más compleja, y los datos actuales muestran un buen perfil de seguridad e inmunogenicidad para las combinaciones heterólogas [27,28], lo que sugiere que Pfizer/BioNTech sería la mejor opción para personas previamente vacunadas con AstraZeneca o regímenes heterólogos. No se dispone de datos para **personas vacunadas con Janssen**, aunque se están realizando estudios sobre las dosis de refuerzo de esta vacuna. De hecho, se necesitan con urgencia ensayos clínicos bien diseñados para suplir la falta general de información y ampliar las opciones clínicas para la vacunación de refuerzo.

Por último, pueden abrirse escenarios alternativos para las dosis de refuerzo en un futuro próximo si se aprueban los prototipos de vacunas basados en las nuevas variantes del SARS-CoV-2. [Moderna](#) y [Pfizer/BioNTech](#) están probando vacunas de ARNm adaptadas a variantes en ensayos clínicos de fase I. Otras plataformas de vacuna basadas en proteínas recombinantes también están explorando el panorama de variantes, como la vacuna candidata HIPRA basada en el RBD de las variantes alfa y beta, que también ha iniciado ensayos clínicos de la Fase I. Si bien estas son probablemente las mejores opciones para las dosis de refuerzo, el calendario para su aprobación sigue sin estar claro.

Conclusiones

- Desde un punto de vista inmunológico, todos los estudios hasta la fecha indican que **dos dosis de las vacunas de ARNm o ChAd inducirán memoria inmunológica y protección de larga duración contra COVID-19 grave** en la población general.
- Las infecciones en personas vacunadas son más comunes con la **variante delta** (debido a su alta infecciosidad), pero todos los datos indican que la gran mayoría de estas **infecciones son asintomáticas o leves**. Todas las **vacunas aprobadas por la EMA son altamente efectivas** para proteger contra la hospitalización, la admisión en la UCI y la muerte por delta u otras variantes de preocupación.

- Desde un punto de vista epidemiológico, la menor eficacia contra la infección de las vacunas actuales en el contexto de variantes virales emergentes implica que todavía **se requieren medidas no farmacológicas adicionales** para controlar la propagación viral.
- La pérdida gradual de la eficacia de la vacuna contra la COVID-19 grave en **personas frágiles y ancianas** requiere especial atención. Una **dosis de refuerzo parece ser la estrategia más fácil para aumentar la protección** en personas que viven en residencias y la población mayor en general, con un umbral de edad por definir.
- Ciertos **pacientes inmunodeprimidos necesitan un régimen de vacunación especial** (incluida una pauta de tres dosis) para alcanzar títulos de anticuerpos comparables a los observados después de dos dosis en la población general.
- Se necesitará un **seguimiento estrecho** para determinar si **grupos específicos**, como los trabajadores de la salud, necesitarán una dosis de refuerzo y cuándo.
- Los datos actuales apuntan a que las **vacunas basadas en ARNm son candidatas ideales para dosis adicionales**, tanto en términos de seguridad como de inmunogenicidad, independientemente del régimen de primovacunación.
- **La estrategia más eficaz para hacer frente a las nuevas variantes virales es aumentar la cobertura de la vacuna a nivel nacional** en lugar de proporcionar dosis de refuerzo a la población ya vacunada.
- Para reducir la aparición de nuevas variantes virales y las desigualdades en el acceso a las vacunas, existe una **necesidad urgente de asignar las dosis de vacunas existentes para proteger a los más vulnerables en los países con escaso acceso a las vacunas** lo antes posible.
- En este momento, **no hay evidencia clínica o epidemiológica que respalde la necesidad de una dosis de refuerzo en un futuro próximo para la población general**.

Bibliografía

1. Ortega, N.; Ribes, M.; Vidal, M.; Rubio, R.; Aguilar, R.; Williams, S.; Barrios, D.; Alonso, S.; Hernández-Luis, P.; Mitchell, R.A.; et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat. Commun.* 2021, *12*, 4740, doi:10.1038/s41467-021-24979-9.
2. Pradenas, E.; Trinité, B.; Urrea, V.; Marfil, S.; Tarrés-Freixas, F.; Ortiz, R.; Rovirosa, C.; Rodon, J.; Vergara-alert, J.; Segalés, J.; et al. Clinical course impacts early kinetics and long-term magnitude and amplitude of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies beyond one year after infection. *MedRxiv* 2021, doi:10.1101/2021.08.12.21261921.
3. Turner, J.S.; Kim, W.; Kalaidina, E.; Goss, C.W.; Rauseo, A.M.; Schmitz, A.J.; Hansen, L.; Haile, A.; Klebert, M.K.; Pusic, I.; et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 2021, doi:10.1038/s41586-021-03647-4.

4. Dan, J.M.; Mateus, J.; Kato, Y.; Hastie, K.M.; Yu, E.D.; Faliti, C.E.; Grifoni, A.; Ramirez, S.I.; Haupt, S.; Frazier, A.; et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science (80-)*. 2021, *371*, doi:10.1126/science.abf4063.
5. Turner, J.S.; O'Halloran, J.A.; Kalaidina, E.; Kim, W.; Schmitz, A.J.; Zhou, J.Q.; Lei, T.; Thapa, M.; Chen, R.E.; Case, J.B.; et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature* 2021, *596*, 109–113, doi:10.1038/s41586-021-03738-2.
6. Israel, A.; Shenhar, Y.; Green, I.; Merzon, E.; Golan-Cohen, A.; Schäffer, A.A.; Ruppin, E.; Vinker, S.; Magen, E. Large-scale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2021, 2021.08.19.21262111.
7. Goel, R.R.; Painter, M.M.; Apostolidis, S.A.; Mathew, D.; Meng, W.; Rosenfeld, A.M.; Lundgreen, K.A.; Reynaldi, A.; Khoury, D.S.; Pattekar, A.; et al. mRNA Vaccination Induces Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 with Continued Evolution to Variants of Concern. *bioRxiv* 2021, 2021.08.23.457229.
8. Krammer, F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nat. Med.* 2021, *27*, 1147–1148, doi:10.1038/s41591-021-01432-4.
9. Swanson, P.; Padilla, M.; Hoyland, W.; McGlinchey, K.; Fields, P.A.; Bibi, S.; Faust, S.N.; McDermott, A.; Lambe, T.; Pollard, A.J.; et al. T-cell mediated immunity after AZD1222 vaccination: A polyfunctional spike-specific Th1 response with a diverse TCR repertoire. *medRxiv* 2020, *6*, 1–13, doi:10.1101/2021.06.17.21259027.
10. Fowlkes, A.; Gaglani, M.; Groover, K.; Thiese, M.S.; Tyner, H.; Ellingson, K. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021, *70*, 2–4, doi:10.15585/mmwr.mm7034e4.
11. Planas, D.; Veyer, D.; Baidaliuk, A.; Staropoli, I.; Guivel-Benhassine, F.; Rajah, M.M.; Planchais, C.; Porrot, F.; Robillard, N.; Puech, J.; et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021, *596*, 276–280, doi:10.1038/s41586-021-03777-9.
12. Lopez Bernal, J.; Andrews, N.; Gower, C.; Gallagher, E.; Simmons, R.; Thelwall, S.; Stowe, J.; Tessier, E.; Groves, N.; Dabrera, G.; et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N. Engl. J. Med.* 2021, *385*, 585–594, doi:10.1056/NEJMoa2108891.
13. Antonelli, M.; Penfold, R.S.; Merino, J.; Sudre, C.H.; Molteni, E.; Berry, S.; Canas, L.S.; Graham, M.S.; Klaser, K.; Modat, M.; et al. 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. *Lancet Infect. Dis.* 2021, doi:10.1016/S1473-3099(21)00460-6.
14. AlQahtani, M.; Bhattacharyya, S.; Alawadi, A.; Mahmeed, H. Al; Sayed, J. Al; Justman, J.; El-Sadr, W.M.; Hidary, J.; Mukherjee, S. Morbidity and mortality from COVID-19 post-vaccination breakthrough infections in association with vaccines and the emergence of variants in Bahrain. *Res. Sq.* 2021, doi:10.21203/rs.3.rs-828021/v1.
15. Chemaitelly, H.; Tang, P.; Hasan, M.R.; Coyle, P.; Ayoub, H.H.; Kanaani, Z. Al; Shaik, R.M.; Rahim, H.F.A.; Gheyath, K. Waning of BNT162b2 vaccine protection

- against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *MedRxiv* 2021.
16. Keehner, J.; Horton, L.E.; Binkin, N.J.; Laurent, L.C.; Pride, D.; Longhurst, C.A.; Abeles, S.R.; Torriani, F.J. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *N. Engl. J. Med.* 2021, doi:10.1056/NEJMc2112981.
 17. Goldberg, Y.; Mandel, M.; Bar-On, Y.M.; Bodenheimer, O.; Freedman, L.; Haas, E.J.; Milo, R.; Alroy-Preis, S.; Ash, N.; Huppert, A. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. 2021, 1–20.
 18. Collier, D.A.; Ferreira, I.A.T.M.; Kotagiri, P.; Datir, R.P.; Lim, E.Y.; Touizer, E.; Meng, B.; Abdullahi, A.; Baker, S.; Dougan, G.; et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature* 2021, 596, 417–422, doi:10.1038/s41586-021-03739-1.
 19. Juthani, P. V; Gupta, A.; Borges, K.A.; Price, C.C.; Lee, A.I.; Won, C.H.; Chun, H.J. Hospitalisation among vaccine breakthrough COVID-19 infections. *Lancet Infect. Dis.* 2021, doi:10.1016/S1473-3099(21)00558-2.
 20. Mohme, S.; Schmalzing, M.; Müller, C.S.L.; Vogt, T.; Goebeler, M.; Stoevesandt, J. Immunizations in immunocompromised patients: a guide for dermatologists. *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft* 2020, 18, 699–723, doi:10.1111/ddg.14156.
 21. Kamar, N.; Abravanel, F.; Marion, O.; Couat, C.; Izopet, J.; Del Bello, A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 661–662, doi:10.1056/NEJMc2108861.
 22. Redjoul, R.; Le Bouter, A.; Beckerich, F.; Fourati, S.; Maury, S. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *Lancet* 2021, 398, 298–299, doi:10.1016/S0140-6736(21)01594-4.
 23. Woldemeskel, B.A.; Karaba, A.H.; Garliss, C.C.; Beck, E.J.; Wang, K.H.; Laeyendecker, O.; Cox, A.L.; Blankson, J.N. The BNT162b2 mRNA Vaccine Elicits Robust Humoral and Cellular Immune Responses in People Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin. Infect. Dis.* 2021, doi:10.1093/cid/ciab648.
 24. Bergwerk, M.; Gonen, T.; Lustig, Y.; Amit, S.; Lipsitch, M.; Cohen, C.; Mandelboim, M.; Gal Levin, E.; Rubin, C.; Indenbaum, V.; et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N. Engl. J. Med.* 2021, 1–11, doi:10.1056/nejmoa2109072.
 25. Dagan, N., Barda, N., Biron-Shental, T. et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01490-8>
 26. Espi, M.; Charmetant, X.; Barba, T.; Pelletier, C.; Koppe, L.; Chalencon, E.; Kalbacher, E.; Mathias, V.; Ovize, A.; Cart-Tanneur, E.; et al. Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study. *medRxiv* 2021, 2021.07.02.21259913.
 27. Borobia, A.M.; Carcas, A.J.; Pérez-Olmeda, M.; Castaño, L.; Bertran, M.J.; García-Pérez, J.; Campins, M.; Portolés, A.; González-Pérez, M.; García Morales, M.T.; et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021, 398, 121–130, doi:10.1016/S0140-6736(21)01420-3.

28. Liu, X.; Shaw, R.H.; Stuart, A.S.; Greenland, M.; Dinesh, T.; Probstgaard-Morys, S.; Clutterbuck, E.; Ramasamy, M.N.; Aley, P.K.; Farooq Mujadidi, Y.; et al. *Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vected and mRNA COVID-19 Vaccine*; 2021; ISBN 2020005085.
-

Sobre el Grupo Colaborativo Multidisciplinar para al Seguimiento Científico de la COVID-19 (GCMSC)

El GCMSC es una plataforma independiente de científicos promovida conjuntamente por el Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), centro impulsado por la Fundación la Caixa” y el Col·legi de Metges de Barcelona (CoMB), con la colaboración de la Associació Catalana de Centres de Recerca (ACER).

Está formado por un grupo de personas expertas de diferentes disciplinas y trayectorias en investigación, las especializaciones de las cuales resultan relevantes en el contexto de la COVID-19. Reunido per primera vez en septiembre de 2020, el grupo tiene como objetivo llevar a cabo un seguimiento continuado de la evidencia científica directamente relacionada con el control de la pandemia para impulsar las decisiones técnicas y políticas que implica la respuesta a la COVID-19 a través de informes que puedan ser consultados por las administraciones, las entidades privadas y el conjunto de la sociedad.

Más información: <https://www.isglobal.org/es/gcmsc>