

Avances en el desarrollo de inmunización contra el coronavirus: del SARS COVID-19

Advances in the development of immunization against the coronavirus: from SARS COVID-19

Jennifer Pamela Picón Rodríguez

Consultorio particular, jennifer2436@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-4264-6208>

Erika Aracely Pinos Vélez

Consultorio particular, eapv0612@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-0932-9991>

Jessica Johana Álvarez Toapanta

Hospital Básico La Guadalupeana-Ambato,
md.jessicaalvarez@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-5692-2459>

Juan Gonzalo Salinas Villacís

Hospital IESS de Ambato, juansv93@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-3736-0926>

Dayana Lisette Miranda Espín

Centro de salud Sociovivienda 1,
dra.dayimiranda@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-5073-3892>

Guayaquil - Ecuador
<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American health
Julio - Diciembre vol. 4. Num. 2 - 2021
24-33

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

RECIBIDO: 12 DE OCTUBRE 2020
ACEPTADO: 23 DE FEBRERO 2021
PUBLICADO: 4 DE JULIO



Scan this QR
code with your
smart phone or
mobile device to
read more papers

RESUMEN

La pandemia de COVID-19 está cambiando permanentemente y demanda diferentes estrategias para proteger los servicios de prevención clínica y epidemiológica, esto incluye la inmunización. Todas las vacunas contra el COVID-19 autorizadas y recomendadas actualmente: son seguras, son efectivas y sobre todo es que reducen su riesgo de enfermarse gravemente, incluida la hospitalización o reducen el riesgo de infección. La dosis varía además del tiempo de la administración respecto a intervalo de semanas debe administrarse la segunda dosis lo más cerca posible del intervalo recomendado de 3 semanas o 4 semanas. hay ensayos clínicos a gran escala (fase 3) en curso o previstos para vacunas contra el COVID-19. El CDC no recomienda una vacuna más que otra, sin embargo, existen factores que pueden afectar la efectividad de la vacuna como la población no incluida en los ensayos clínicos que pueden responder de manera diferente a la vacuna, variantes o factores virales, cumplimiento de los horarios de dosificación o almacenamiento, manipulación de vacunas. La transmisión continua del virus se debe principalmente a la insuficiencia de las medidas de control de la infección y a la presencia de vacunas en fase III. El objetivo de esta revisión fue actualizar, conocer los referentes teóricos sobre las vacunas que actualmente están en estudios de Fase III y describir los avances en el desarrollo de la vacuna contra el coronavirus del Sars, COVID-19 a través de una revisión bibliográfica.

Palabras clave: vacunas, Sars, COVID 19, inmunización

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic is constantly changing and demands different strategies to protect epidemiological and clinical prevention services, this includes immunization. All currently licensed and recommended COVID-19 vaccines: They are safe, they are effective and above all, they reduce your risk of becoming seriously ill, including hospitalization, or reduce the risk of infection. The dose varies in addition to the time of administration with respect to interval of weeks, the second dose should be administered as close as possible to the recommended interval of 3 weeks or 4 weeks. there are large-scale (phase 3) clinical trials underway or planned for COVID-19 vaccines in. The CDC does not recommend one vaccine over another. However, there are factors that can affect the effectiveness of the vaccine such as the population not included in clinical trials that

may respond differently to the vaccine, variants or viral factors, adherence to dosing or storage schedules, handling of vaccines. The continuous transmission of the virus is mainly due to the insufficiency of the infection control measures and the presence of vaccines in phase 3. The objective of this review was to update, know the theoretical references on the vaccines that are currently in Phase III studies and describe the advances in the development of the vaccine against coronavirus: Sars, COVID-19 through a bibliographic review.

Key words: vaccines, Sars, COVID 19, immunization

INTRODUCCIÓN

La insuficiente producción global, debilidades de los sistemas de salud nacionales y la corrupción, así como la desconfianza sobre las vacunas, alimentada por la epidemia de desinformación, es una limitante para el desarrollo de un programa adecuado en contra del covid-19 (1), no obstante, es la esperanza en ámbitos de prevención primaria o secundaria al menos evitar complicaciones por esta grave crisis de salud, conociendo que la enfermedad se manifiesta ahora con nueva sintomatología, mayor contagio, inclemencia y variación en el número de fallecimientos. (2)

Las vacunas de nueva generación, incluidas las vacunas de proteína recombinantes y las vacunas basadas en vectores, solo incorporan un antígeno o antígenos específicos del patógeno, en lugar del patógeno completo, dan un mejor perfil de seguridad (3). Se basan en la introducción en el organismo de un microorganismo modificado para que el sistema inmunitario se defienda de él y genere 'memoria' inmunitaria. En este sentido cuando aparece la verdadera infección, el organismo podrá luchar de manera efectiva sin que llegue a desarrollarse la enfermedad. (4)

Se han trazado diferentes enfoques para diseñar y desarrollar vacunas contra COVID-19, que incluyen las que contienen péptidos basados en epítomos, las de proteínas recombinantes, de vectores virales, basadas en ácidos nucleicos y las inactivadas (5). Situaciones como limitaciones en los sistemas de salud, pobreza, ha generado que los confinamientos estrictos no se cumplan, además, las comorbilidades como la obesidad, diabetes e hipertensión tienen una alta prevalencia en la región siendo estos factores de riesgo para complicaciones y muerte por COVID-19.

En este contexto, la necesidad de generar inmunidad protectora y, sobre todo, el desarrollo de una vacuna que pueda proteger a la población mundial contra la infección en el menor tiempo posible, es un reto que se está abordando en distintos países utilizando diversas estrategias en múltiples ensayos clínicos. (6)

El objetivo de esta investigación es proporcionar una revisión actualizada de los conceptos más importantes sobre los avances en el desarrollo de la vacuna contra el coronavirus: COVID-19 a través de una revisión bibliográfica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica mediante búsquedas electrónicas en las principales bases de datos para identificar informes o estudios publicados en PubMed y Scielo, Scopus de los últimos 2 años previos a publicación también se revisaron sitios web de organizaciones internacionales, institutos de salud e investigación, Google y referencias de estudios identificados. Incluyen estudios de revisión narrativa o sistemática sobre el desarrollo de la vacuna contra el coronavirus: del SARS y COVID-19 redactados en idioma inglés o español. Se excluyeron los artículos sobre cartas a los editor y memorias de congresos. Obteniendo 40 artículos, de los cuales se seleccionaron 30 investigaciones completas. De estos, 8 artículos no eran elegibles, ya que no contenían descripción de epidemiología, etiología, fisiopatología o evaluación diagnóstica y, por lo tanto, se excluyen, así como los que examinaban los mecanismos de infección, inmunopatología y genómica.

RESULTADOS

Producir una vacuna es un proceso que generalmente requiere años de investigación y la realización rigurosa de pruebas clínicas. Durante el año pasado, muchos países y sus equipos científicos iniciaron el diseño para la producción de vacunas contra el covid-19 seguras y efectivas (7).

Desde el desarrollo de una vacuna en el laboratorio hasta su aplicación en humanos puede pasar una década. Esto es debido a la gran cantidad de pruebas y regulaciones que deben aprobarse hasta su uso. En una pandemia como ésta, se puede acelerar este proceso destinando muchos recursos (8).

En primer lugar, debido a los avances que la vacunología ha presentado en los últimos años. Por otra parte, el desarrollo no partió de cero: varias de las plataformas tecnológicas habían sido previamente exploradas para los coronavirus del SARS-CoV-1 y MERS (9).

Si bien la inequidad de distribución de las vacunas contra COVID19 es un denominador común para los países en desarrollo, por ende, la disponibilidad escasa, no existe duda alguna del beneficio que proporcionan comparativamente al riesgo de adquirir la enfermedad (10). El conocimiento de la estructura viral y su interacción con las células huésped, es decir la proteína Spike y el receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) humana, juegan un rol fundamental en las propuestas de las vacunas. (11)

Las vacunas contra el SARS-CoV-2 son las primeras vacunas que han sido usadas en humanos contra coronavirus y su desarrollo se ha producido en un tiempo récord. En los análisis de seguridad de los ensayos clínicos previos a su aprobación y en la fase post-autorización en la población, se han descrito efectos secundarios dermatológicos. (12)

La rápida identificación de la estructura viral, la identificación de la proteína espiga que se une a los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina, ha permitido acelerar el desarrollo de las vacunas (13). Entre ellas destacan las vacunas RNA, vacunas basadas en vectores virales, vacunas de virus inactivados y vacunas de subunidades proteicas (14).

Para el desarrollo de las vacunas se requieren de pruebas en laboratorios en animales para corroborar la respuesta inmunológica, luego dan paso a los ensayos clínicos en humanos, que se dan a través de tres fases: La Fase I respuesta, dosificación y la seguridad de las vacunas en un mínimo de voluntarios; la fase II con cientos de personas, en que se prueba la seguridad en los distintos grupos de edad, las que pasen esta fase seguirán a la III, que involucra a miles de personas voluntarias divididas al azar en dos grupos: uno usando placebo, y al otro, la vacuna real; los científicos esperan observar la eficacia y las reacciones adversas, es decir cuántas personas se enferman en cada grupo; se ha logrado la aprobación para uso en emergencias de 12 vacunas iniciando el 2021, y hay decenas de vacunas más en el proceso de ensayos clínicos (1);

Por lo general, los ensayos de fase 3 se realizan en muchos países y en numerosos lugares de cada país, con el fin de asegurar que las conclusiones respecto de la eficacia de la vacuna sean válidas respecto a otras poblaciones diferentes. Toda vez disponibles los resultados de todos esos ensayos clínicos, las autoridades de cada país examinarán minuciosamente los datos del estudio y decidirán si autorizan la vacuna para su uso, datos se usan para modificar las políticas concernientes al uso de la vacuna con el fin de optimizar sus efectos, y permiten el estricto seguimiento de la vacuna mientras se la utilice. (15)

Actualmente en Fase III hay 4 tipos vacunas: inactivadas; en base a proteínas purificadas o recombinantes, en base a ácidos nucleicos ADN/ARN y en base a vectores virales (16). La reciente disponibilidad de vacunas contra el SARS-CoV-2 ha suscitado dudas en determinados colectivos de pacientes, como los que padecen esclerosis múltiple. (17)

En pacientes en tratamiento con fingolimod, cladribina, alemtuzumab, ocrelizumab y rituximab, sería recomendable la vacunación antes del inicio de la administración del medicamento siempre que sea posible (18); al encontrarse en Fase III han cumplido con los criterios requeridos que permiten nuestros conocimientos actuales. (19).

Existe registro de efectos secundarios locales menores, como dolor, enrojecimiento e hinchazón se han observado con más frecuencia con las vacunas que con los placebos y síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, dolor de cabeza, músculos y articulaciones también han sido algo más comunes con las vacunas que con el placebo, y la mayoría han ocurrido durante las primeras 24 a 48 horas después de la vacunación. (20)

Algunas Investigaciones concluyen que las vacunas de Pfizer o BioNTech con el 95% de efectividad y la moderna con el 94% de efectividad, siendo garantizadas para batallar contra SARS-CoV-2 y evitar enfermedades futuras en el ser humano (21).

De acuerdo con la información accesible hasta el 14 de diciembre, más de 26.000 voluntarios fueron vacunados en 29 centros médicos en Rusia como parte de los ensayos clínicos en curso y a esa fecha no se identificaron eventos adversos inesperados como parte de la investigación. Algunos de los vacunados tuvieron eventos adversos menores a corto plazo, como dolor en el punto de inyección y síntomas similares a los de la gripe, como fiebre, debilidad, fatiga y dolor de cabeza (22).

Respecto a la administración de la segunda dosis lo más cerca posible del intervalo recomendado de 3 semanas o 4 semanas. Sin embargo, su segunda dosis puede administrarse hasta 6 semanas (42 días) luego de la primera dosis, si es necesario (23,24,25). Sobre los casos de miocarditis y pericarditis en adolescentes y adultos jóvenes después de la vacunación contra el COVID-19. Los beneficios conocidos y potenciales de la vacunación contra el COVID-19 superan los riesgos conocidos y potenciales, incluidos el posible riesgo de miocarditis o pericarditis. EL CDC continua recomendando la vacuna contra el COVID-19 a las personas de 12 años de edad o más (26-28).

En relación con las mujeres embarazadas y vacuna existe un estudio vigente Estudio observacional de vacunación materna COVID-19 que inicio en mayo 2021 y culmina 24 de mayo de 2021 con 350 participantes embarazadas adultas de 18 a 45 años con <34 semanas de gestación que planean recibir la vacuna COVID-19 durante el embarazo actual de acuerdo con las recomendaciones nacionales del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (30,31).

DISCUSIÓN

La tecnología para el desarrollo de estas vacunas se puede clasificar como tecnología tradicional, en la cual la vacuna está basada en administrar al paciente las proteínas del virus para que el sistema inmunológico desarrolle los anticuerpos virales (24). La efectividad de una vacuna depende de su capacidad de inducir una respuesta inmune protectora, pero, por otro lado, se debe asegurar que la vacuna no induzca una enfermedad más severa (25)

Algunos cuestionamientos se han realizado como ¿es posible que ocurra la infección por covid-19 incluso después de vacunarse? efectivamente y esto se debe a que algunos pacientes no desarrollaron inmunidad, pudiendo generar consecuencias serias a largo plazo que todavía no podemos descartar, por ejemplo, la reactivación de la enfermedad cuando la inmunidad disminuya, aparición de variantes más agresivas, además de complicaciones como parálisis, convulsiones y enfermedades autoinmunes (26). El inicio de la vacunación poblacional masiva ha incrementado la preocupación sobre el posible impacto de estas variantes en la eficacia de las diferentes vacunas (27).

Leticia A. Baraja en su investigación sistemática sobre el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2 publicada en el febrero del 2021, concluye que los desarrolladores de vacunas, los organismos internacionales de salud y los tomadores de decisiones de políticas de salud deben realizar una cooperación conjunta para enfrentar los diferentes desafíos y garantizar el desarrollo de una vacuna eficaz ya que pese de los esfuerzos invertidos en el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2, aún se requiere más investigación (28).

Actualmente se ha aceptado ampliamente que las estrategias de vacunación preventiva son las medidas de salud pública para contrarrestar esta pandemia. Avances en la genómica, patrón de replicación, patogénesis e inmunopatología de la infección por SARS-CoV-2, conceptos que podrían usarse en el desarrollo de vacunas. Según las publicaciones disponibles hasta junio 2021 fecha, podemos decir que la miocarditis que ocurre después de la vacunación con COVID-19 es rara, detectándose 4 casos de miocarditis a esa fecha, en EE. UU se estimaron que podrían esperarse de 0 a 8 casos de miocarditis según los datos, y en Israel tasa de incidencia bruta de aproximadamente 24 casos por millón después de una segunda dosis en este subconjunto de sus vacunados. Población. (17) (29), otras consideraciones son las trombosis del seno venoso cerebral con trombocitopenia después de la vacunación y detectó 21 casos de anafilaxia después de la administración de 1.893.360 primeras dosis reportadas de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (11.1 casos por millón de dosis), si embargo las investigación sugieren que aún no se ha demostrado definitivamente una asociación causal, lo que se sigue investigando.

Por esta y más razón se han notificado eventos adversos relacionados con la ansiedad después de la vacunación contra el COVID-19 de Janssen: de hecho, cinco sitios de vacunación masiva informaron 64 eventos relacionados con la ansiedad, incluidos 17 eventos de síncope (desmayos) después de recibir la vacuna Janssen COVID-19. Las tasas de notificación de síncope al VAERS después de Janssen COVID-19 y las vacunas contra la influenza (2019-20) fueron de 8.2 y 0.05 por 100,000 dosis, respectivamente. (30), Los signos y síntomas notificados con más frecuencia fueron aturdimiento o mareo (56%), palidez o diaforesis (sudoración excesiva) (31%), síncope (27%), náuseas o vómitos (25%) e hipotensión (16%). . Trece (20%) pacientes informaron a los miembros del personal de un historial de desmayos asociados con recibir inyecciones o aversión a las agujas.

Por otro lado, el abordaje médico legal, ético y deontológico de la negativa a la vacunación de COVID-19 en profesionales sanitarios avalan el deber de dicha vacunación, una vez consideradas las razones de salud pública y el contexto actual de excepcionalidad por la pandemia por COVID-19, teniendo en cuenta la evidencia científica actual de la que

disponemos respecto a la eficacia y la seguridad de las vacunas disponibles. Sería importante promover aquellas acciones para favorecer la vacunación de los profesionales, antes de llegar a un curso de acción extremo (31), sin embargo, también es importante respetar la libre elección de los individuos frente a la vacunación. Garantizar el derecho de las personas a tomar decisiones libres, responsables e informada sobre su salud garantizándose al menos el consentimiento informado que comprende la autorización que realiza una persona para la aplicación o procedimiento de salud respetando el principio de autonomía del paciente.

Por último la OMS concluye que “estar vacunados no significa tirar por la borda las medidas preventivas y arriesgar nuestra salud y la de los demás, sobre todo porque todavía desconocemos el grado en que las vacunas protegen no solo contra la enfermedad sino también contra la infección y la transmisión”, hay más de 200 vacunas experimentales en desarrollo, de las cuales más de 60 están en fase clínica.

CONCLUSIONES

Las vacunas contra el COVID-19 son seguras y efectivas, millones de personas en los Estados Unidos y en mundo se vacunaron contra el COVID-19 bajo el monitoreo de seguridad exigente. En este sentido la CDC recomiendan que se vacune contra el COVID-19 lo antes posible.

Según los datos disponibles hasta la fecha, podemos decir que la miocarditis que ocurre después de la vacunación con COVID-19 es rara, la trombosis venosa, anafilaxias y otros eventos como la ansiedad posterior a la vacunación por esto, los proveedores de vacunas deben estar al tanto de los eventos relacionados con la ansiedad después de la vacunación y observar a todos los receptores de la vacuna COVID-19 por cualquier reacción adversa durante al menos 15 minutos después de la administración de la vacuna.

En la actualidad se ha admitido considerablemente que las estrategias de vacunación preventiva son las medidas de salud pública para contrarrestar esta pandemia. Progresos en la genómica, patrón de replicación, patogénesis e inmunopatología de la infección por SARS-CoV-2, conceptos que podrían usarse en el desarrollo de vacunas.

El abordaje médico legal, ético y deontológico de la negativa a la vacunación de COVID-19 en profesionales sanitarios avalan el deber de dicha vacunación, toda vez consideradas las razones de salud pública y el contexto actual de excepcionalidad por la pandemia por COVID-19, teniendo en cuenta la evidencia científica actual de la que disponemos respecto a la eficacia y la seguridad de las vacunas disponibles, sin embargo, los gobiernos deben garantizar y respetar la libre elección de los individuos frente a la vacunación.

REFERENCIAS

1. Dreser A. Salud UIS. [Online].; 2021. Available from: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/12024>.

2. Pacheco-Romero J. La incógnita del coronavirus – Variantes y vacunas - La gestante y su niño. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2021.
3. Alexis GP. Investigación y desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2 en tiempos de pandemia. *Acta Cient Estud*. 2021; 13(4): p. 98-100.
4. Corias MAPRJAMPAdAD. Desarrollo de Vacunas frente al SARS-CoV-2. 2020 Marzo 27.
5. Ximena León-Lara FOM. Desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex*. 2020;; p. S23-S26.
6. León-Rodríguez SGD, Hernández-Rico B, Olmo-Vázquez GD, Cruz-Dávalos I, Bonifaz LC. SARS-CoV-2: previous coronaviruses, immune response, and development of vaccines / SARS-CoV-2: coronavirus previos, respuesta inmune y desarrollo de vacunas. *Bol. méd. Hosp. Infant. Méx*. 2020 septiembre-octubre;; p. 251-261.
7. Fernández JH. Vacunas y vacunación contra el covid-19. *MUTIS*. 2020 julio-diciembre; 10(2): p. 5-9.
8. Cassataro Juliana MBMERME. El camino hacia el desarrollo de una posible vacuna contra el coronavirus. *Repositorio Digital UNC*. 2020 marzo 26.
9. Pujadas M. Manejo de la resistencia a las vacunas contra COVID19 en el consultorio pediátrico. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2021 junio; 92(1).
10. Fernández SA. El indudable beneficio de las Vacunas en la Pandemia COVID19. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2021 abril; 19(1): p. 3_5.
11. Ventosilla Bejar RL. Desarrollo actual y tipos de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2. *Universidad Privada Antenor Orrego*. 2021.
12. C.Galván-CasasaA.CatalàbC.Muñoz-Santos. Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021 mayo.
13. Huamán-Saavedra. Vacunas contra el COVID-19. *Rev méd Trujillo*. 2020; 15(4).
14. R. Ortiz de Lejarazu Leonardo ISM. Estado actual de las vacunas frente a la COVID-19. *Adolescere*. 2021; 1: p. 90-101.
15. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2021 [cited 2021 Julio 20. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>.
16. Carolina Ibáñez Guelfenbein JPTTMESdP. Vacunas SARS CoV-2, estudios en fase III. *Revista chilena de infectología*. 2021 febrero.
17. Costa-Frossard França L GDJMTIFAJVLMLV. Vacunación frente al SARS-CoV-2 en pacientes con esclerosis múltiple. *MedEs*. 2021;; p. 250-260.
18. L Costa Frossard-França 1 JMGD2IMT3JF4LMV1VML5. Vacunación contra el SARS-CoV-2 en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2021 abril 01;; p. 250-260.
19. Jorge Enrique Gomez Marín1 2JCCOWVG. Una hoja de ruta para la Vacuna COVID 19 en Colombia, un reto posible. *Infectio*. 2020.
20. Mariana C. Castells MD,PDyEJPMd. Manteniendo la seguridad con las vacunas de SARS-CoV-2. 2020.
21. Paredes Soto GK. Estado actual de las vacunas para SARS-CoV-2. *UPAO*. 2021.

22. Hozbor D. La vacuna Sputnik, bisagra en nuestro país. Desde el Conocimiento. 2020 diciembre 30.
23. CDC. CDC. [Online].; 2021. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines.html>.
24. Ramírez JA. Vacunas para COVID-19. Respirar. 2020; 12(1): p. 1-3.
25. Sergio George MO. Pandemia y vacunas, ¿quimera o realidad? Rev Med Chile. 2020;: p. 427-428.
26. Rementería CG. Las vacunas arnm para covid-19. DermatologíaCMQ. 2021;: p. 85-86.
27. SARS-CoV-2 Idlvgdleelvfa. J. Reina y P. Fraile-Ribot. Vacunas. 2021.
28. Barajas L. Desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2. Unidad de Investigación de Medicina Basada en Evidencias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico. 2021 Febrerp 24; 78(1).
29. David K. Shay MM, Tom T. Shimabukuro MMM, Frank DeStefano MM. Miocarditis que se presenta después de la inmunización con vacunas COVID-19 basadas en ARNm. JAMA Cardiol.. 2021 Junio.
30. all AMHe. Grupos de eventos adversos relacionados con la ansiedad después de la vacunación contra el COVID-19 de Janssen: cinco sitios de vacunación masiva en EE. UU., Abril de 2021. 2021 Mayo; 70(18).
31. Fumadóa Carles LAMEA. Reflexiones médico-legales, éticas y deontológicas de la vacunación. Elsevier. 2021 abril ; MEDCLI-5642(S/D): p. 9.