

Europar Batasunean merkaturatutako SARS-CoV-2 birusaren aurkako txertoen onura/arrisku orekaren ebaluazioa

Benefit/risk assessment of SARS-CoV-2 vaccines approved in the European Union

Oumayma Boujediane¹, Amaia Maite Erdozain^{1,2}, Jorge Emilio Ortega^{1,2,3}

¹UPV/EHU, Farmakologia Saila. Leioa, Bizkaia

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM

³Biocruces Bizkaia, Barakaldo, Bizkaia.

oboujediane001@ikasle.ehu.eus

Laburpena

SARS-CoV-2ak eragindako pandemiak osasunean eragina izan du batez ere adineko helduen eta lehendik osasun-arazoak dituztenen artean. Premiaz garatu behar izan dira txerto profilaktikoak COVID-19 deritzon gaixotasunari eusteko. Hori dela eta, COVID-19aren aurkako txertoak aurrekaririk gabeko abiaduran garatu dira. Txerto horien eraginkortasuna eta segurtasuna ahalik eta lasterren ebaluatzea eta konparatzea ezinbesteko bihurtu da, eta hori izan da lan honen helburua. Horretarako, bilaketa bibliografikoa egin da Pubmed, Google Scholar, Europako Medikamentuen Agentziaren (EMA) eta Medikamentuen eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren (AEMPS) txostenak bezalako iturri eta datu-baseetan 2021eko abendura arte. EMAk onartutako txerto guztien (Comirnaty Bio NTech-Pzifer, COVID-19 Vaccine Moderna, Vaxzevria edo AstraZeneca, eta COVID-19 Vaccine Janssen, alegia) entsegu pibotalak aztertu dira, hau da, agentzia erregulatzailerik erabili dituztenak baimena emateko eta datu teknikoaren fitxaren oinarri direnak.

Gako-hitzak: COVID-19, SARS-CoV-2aren aurkako txertoa, SARS-CoV-2aren aurkako txertoen segurtasuna eta eraginkortasuna.

Abstract

The pandemic caused by SARS-CoV-2 has produced a significant impact on health, especially among elderly individuals and those with pre-existing health problems. The development of prophylactic vaccines has been urgently needed to combat the pandemic caused by this virus. Therefore, vaccines against SARS-CoV-2 have been developed at an unprecedented speed. It has become essential to evaluate and compare the efficacy and safety of these vaccines as soon as possible and that has been the objective of this work. For this purpose, a literature search was performed in sources and databases such as Pubmed, Google Scholar, European Medicines Agency (EMA) and Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) until December 2021. The pivotal trials of all vaccines approved by the EMA (those used by the regulatory agencies for authorization and the basis of the technical datasheet) have been analyzed (ComirnatyBioNTech-Pzifer, COVID-19 Vaccine Moderna, Vaxzevria or AstraZeneca and COVID-19 Vaccine Janssen).

Oumayma Boujediane, Amaia Maite Erdozain, Jorge Emilio Ortega

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 vaccine, safety and efficacy of SARS-CoV-2 vaccines.

Bidalia: 2021/07/28

Onartua: 2021/12/14

<https://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2021.409>

1. Sarrera

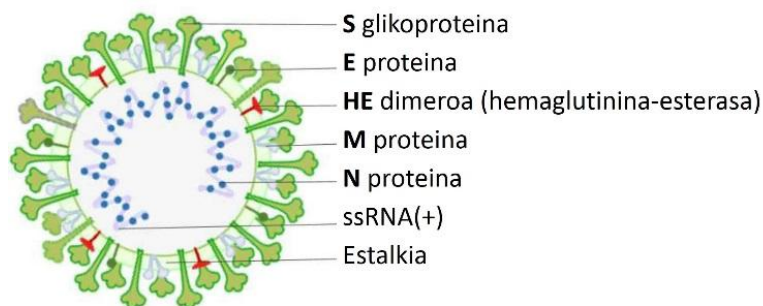
2019ko abenduan Wuhanen (Txinan) jatorri ezezaguneko arnas sindrome akutuko kasu larriak jakinarazi ziren, eta 2020ko urtarrilean haien eragilea arnas sindrome akutua eragiten duen koronabirus berri bat zela jakin zen. Hortaz, hasieran 2019-n CoV izena jaso zuen (*newcoronavirus-etik*), baina otsailean SARS-CoV-2 izendatu zen, eta hori da gaur egun erabiltzen den izendapena. Azken urte honetan hainbat laborategiri esker, informazio asko lortu da, birusaren karakterizazioetik haren aurkako txerto ugariaren garapenera arte (1).

1.1. Birusaren ezaugarri nagusiak

Koronabirusa lau generotan banatzen da: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* eta *Deltacoronavirus*(2). SARS-CoV-2a mende honetan gizakiengan agerraldia eragin duen hirugarren *Betacoronavirusa* da (1).

2020ko urtarrilaren 24an SARS-CoV-2aren identifikazio eta karakterizazioa lortu zen gaixoen laginetatik abiatuta. Koronabirusa, koroaren estalduraren ondorioz izendatua izan dena, 4 egiturazko proteina dituen RNA positibo birus bat da. Egiturazko proteinak S (pikoa, *spike-etik*), E (estaldura), N (nukleokapsidea), eta M (mintza) dira (3) (ikus 1. irudia).

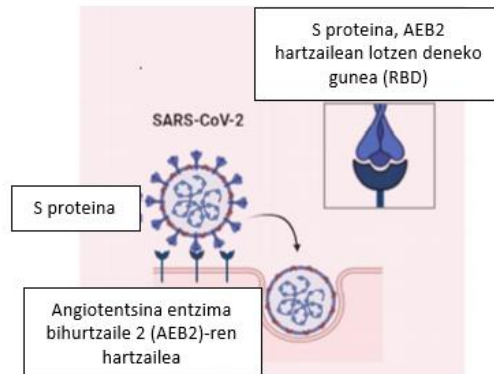
1.irudia. SARS-CoV-2aren egitura. Iturria: Collía MG eta lankideak (4).



1.2. Transmisioa eta patogenia

SARS-CoV-2a arnasbidetik igortzen diren jariakinen bidez transmititzen da, jariakin horiek beste pertsona batzuen mukosa eta konjuntiboetara iristen direnean, hain zuzen ere. Partikula txikiak airean esekita egon daitezke aerosol gisa. Halaber, posible izan daiteke transmisio zuzena eta zeharkakoa (5). 2020ko otsailean angiotentsinaren entzima bihurtzailea 2 (AEB2) SARS-CoV-2rako giza zelulen sarrera hartzaile gisa identifikatu zen. Koronabirusaren S glikoproteinak sarrera horretan funtzio garrantzitsua betetzen du, ostalariaren tropismoa eta transmisio-ahalmena zehazten baitu(6) (ikus 2. irudia).

2. irudia.SARS-CoV-2aren sarrera-mekanismoa. Iturria: Chatterjee SK, Saha S, Munoz MNM (6).



SARS-CoV-2 bidezko infekzioaren garapena gizabanakoaren immunologia-sistemaren eta birusaren arteko interakzioaren mende dago nagusiki. Infekzioa gertatzean, zelula ostalariak ondo koordinaturiko erantzun immune azkarra aktibatzen du, hau da, sortzetiko eta moldaerazko erantzun immunea. Kutsatutako pertsona batzuegan, SARS-CoV-2ak zitozina/kimiozinen erantzun muturrekoak eta luzeak eragiten ditu, "zitozina-ekaitza" izenekoak. Zitozina-ekaitz hori organo ugariren disfuntzioarekin lotuta dago, gaixoa narriadura fisiologikora eta heriotzara eraman dezakeelarik(7).

1.3. Infekzioaren sintomatologia klinikoa

Gaur egun onartzen da COVID-19aren sintomak organo eta sistema ezberdinetan ager daitezkeela(8). COVID-19 gaixotasuna, bere forma arinetan, hotzeria edo gripe-koadro baten antzekoa izan daiteke. Bitarteko egoera oxigeno terapiarik behar ez duen pneumonia litzateke. Gaixotasun larriak, aldiz, ospitalizazioa behar du, eta hutsegite organiko edo hemodinamiko garrantzitsuen hainbat koadro eragin ditzake. Sarritan agertzen diren adierazpen klinikoen artean, sukarra (% 83), eztula (% 60) eta nekea (% 38) nabarmentzen dira; ondoren mialgiak (% 29), karkaxaren produkzioa (% 27) eta disnea (% 25) daude. Urdail-hesteetako sintomen prebalentzia, oro har, % 17,6koa izaten da (9).

1.4. Datu epidemiologiko nagusiak

2021eko abendura arte, 5.174.775 COVID-19 kasu identifikatu dira Espainian, 76.431.000 Europan eta 266.777.000 kasu mundu mailan(10,11). Espainian, kasuen % 8,5 ospitaleratu dituzte, % 0,8 zainketa intentsiboetako unitatean (ZIU) onartu dituzte eta % 1,7 hil egin dira. COVID-19a duten ospitaleratzeen eta heriotzen ehunekoak gora egiten du adinarekin, eta hurrenez hurren % 37ra eta % 18ra iristen da 79 urtetik gorakoen artean(10). Espainia mailan, momentura arte (2021eko abendua) txertoei dagokienez, 81.907.344 entregatu dira, 77.541.843 dosi administratu dira eta 37.677.168 pertsonak osatu dute jarraibide osoa(12).

1.5. Aldaerak

SARS-CoV-2aren aldaera ugari deskribatu dira, birusaren jatorrizko sekuentziarekiko desberdintasun genetikoak erakusten dituztenak. Osasun publikorako garrantzitsuak direnak kutsagarrienak, bortitzenak, edota infekzio naturalaren edo txertaketaren ondorioz eskuraturiko erantzun immuneari ihes egin diezaioketenak dira. Momentura arte (2021eko abendua) osasun publikoan eragin handiena izan dutenak hauek dira: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1),Delta (B.1.617.2) eta Omicron (B.1.1.529). Aipatutakoez gain beste aldaera batzuk daude, interesekoak ere, baina momentuz ezin da aurrean zer eragin izan dezaketen osasun publikoan eta horregatik

Oumayma Boujediane, Amaia Maite Erdozain, Jorge Emilio Ortega

gomendagarria da une honetan haien egoera epidemiologikoaren jarraipena egitea. Horien artean, Epsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota, Kappa eta Lambda dira(13).

1.6. SARS-CoV-2aren aurkako txertoak

2020. urtearen amaieran hasi ziren txertaketa-kanpaina masiboak. Momentu honetara arte (2021eko abendua), Europako Medikamentuen Agentziak(EMA) 4 txerto onartu ditu jada: Comirnaty (Pfizer/BioNTech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford) eta COVID-19 Vaccine Janssen. Lehenengo biak RNAm teknologian oinarrituriko txertoak dira eta azkenengo biek, aldiz, eraldatutako adenobirus teknologia erabiltzen dute(14).

1.7. Farmakozaintza Espainian

Txertoen garapena oso prozesu konplexua da, batez beste lau eta zazpi urte bitartekoa. SARS-CoV-2aren aurkako txertoarekin, komunitate zientifikoak mundu osoko estatuen laguntzarekin urtebete baino gutxiagoko epean lortu du. Izan ere, estatuak, gobernuz kanpoko erakunde eta koalizio internazionalekin batera ikerketa hauek finantzatu dituzte. Gainera, komunitate zientifikoak ez da lehenengo pausotik hasi, txertoen garapenean esperientzia zabala dauka eta kasu honetan RNA teknologia jada garatuta zegoen. Beraz, bete beharreko pauso guztiak bete dira, baina arrazoi hauek eta beste batzuk direla eta, denbora askoz laburragoan lortu da txerto hauen merkaturatze-baimena. SARS-CoV-2aren aurkako txertoentzako farmako zaintza-plan berezia martxan jarri da, jasotzen den informazio guztia modu oso azkarrean aztertze eta argitaratzeko(15).

2. Helburuak

Aurrekari horiek guztiak kontuan izanik, lan honen helburuak hauek dira:

- 1- Argitaratuta dauden entsegu klinikoak eta EMAREN txostenak aztertzea.
- 2-Baimendutako txertoen onura/arrisku oreka alderatzea.

3. Material eta metodoak

Erabilitako metodologia formatu digitaleko artikulu eta aldizkarietan oinarritu da. Informazio hori aurkitzeko bilaketa bat egin da Pubmed, Google Scholar, EMAREN eta AEMPSren txostenak bezalako iturri eta datu-baseetan. Bilaketa-estrategia aurrera eramateko PICO metodoa kontuan eduki da. Metodo horri jarraituz lehenik eta behin galdera egituratu bat egin behar da, azpiataletan banatuta egongo dena. P (Patient, gaixoa): nola deskribatzen da interesekoa den gaixo-taldea edo biztanleria. I (Intervention, esku-hartzea): zer esku-hartze ikertu nahi da? C (Comparison, konparazioa): zerekin alderatu nahi da aztergaia? O (Outcome, emaitzak): zer emaitza neurgarri bilatzen dira?

Lan honen bilaketa bibliografikoaren kasuan honela zehaztu dira lau alderdi horiek: P: 16 urte edo gehiagoko heldu osasuntsuak; I: COVID-19aren aurkako txertoen eraginkortasuna eta segurtasuna; C: Plazeboak; O: COVID-19 kasuak, konplikazio larriengatiko ospitaleratzeak, lan-absentismoa. Bilaketa hau egiteko, kontzeptu nagusi bezala "COVID-19" hitza erabili da, ondoren ikerketa hau murriztu egin da "COVID-19 and treatment", "COVID-19 and Vaccines", "Safety and Efficacy of SARS-CoV-2 vaccines" bezalako hitz zehatzagoak sartzean.

4. Emaidzak

4.1. Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

RNA mezulariaren txerto bat da, nanopartikula lipidikoetan kapsulatutako S gainazaleko glikoproteina (pikoa) kodetzen duena. Txertoa jasotzen denean, zelula batzuek RNAm-aren jarraibideak irakurriko dituzte eta aldi baterako S glikoproteina sortuko dute. Sistema immuneak glikoproteina hori ezezaguntzat hartuko du, eta antigorputzak eta T zelulak ekoiztuko ditu. Eraginkortasuna eta segurtasuna aztertzeko Pfizerrek Biontech laborategiarekin batera entsegu pibotala burutu du, *The New England of Medicine* aldizkarian argitaratua izan dena. Entsegu kliniko hori nazioartekoa (Estatu Batuak, Argentina, Brasil, Hegoafrika, Alemania eta Turkia), plazebo-kontrolatua eta itsu bikoitza izan da, eta parte-hartzaileak modu errandomizatuan (1:1) esleitu dira (16).

Populazioaren deskribapena

Entsegu klinikoan sartzeko irizpideak: 16 urte edo gehiago edukitzea, osasuntsu edo baldintza kroniko egonkorrean egotea (besteak beste giza immunoeskasiaren birusa, B hepatitis edo C hepatitisaren birusaren infekzioa). Baztertzeko irizpideak: COVID-19aren aurrekari medikoa, haurdun egotea, terapia immunosupresorearekin tratamenduan edo egoera immunokonprometituan egotea.

Guztira 43.448 parte-hartzailek jaso zituzten injekzioak: 21.720k BNT162b2 (Comirnaty txertoa) jaso zuten eta 21.728k plazeboa. 2020ko urriaren 9ko datuen mozketan, 37.706 parte-hartzailearen segurtasun-datuak jaso ziren 2 hilabetez gutxienez. 37.706 parte-hartzaile horien artean, % 49 emakumeak ziren, % 83 zuriak, % 28 beltzak edo afroamerikarrak, % 28 hispanoak edo latinoak. Adin-mediana 52 urtekoa izan zen, eta parte-hartzaileen % 42 55 urtetik gorakoak ziren (16).

Eraginkortasuna

Aurretik SARS-CoV-2aren infekzioaren ebidentziarik ez zuten 36.523 parte-hartzailearen artean, bigarren dositik 7 egun geroago 8 COVID-19 kasu eman ziren txertoa jaso zutenen artean eta plazeboa jaso zutenen artean, berriz, 162. Txertoaren eraginkortasuna % 95ekoa izanik. Gainera, azterketa osagarriek adierazi zuten txertoaren eraginkortasuna, oro har, bat zetorrela biztanleria orokorrean behatutakoarekin (16).

Segurtasuna

BNT162b2 jaso zutenek (txertoa), plazebo-hartzaileek baino erreakzio lokal gehiago jakinarazi zituzten (ikus 1. taula). BNT162b2 jaso zutenen artean, injekzio-tokian izandako min arina edo ertaina izan zen gehien informatu zen erreakzioa lokala, zeinak 1-2 egun irauten zuen. Mina gutxiagotan jakinarazi zen 55 urtetik gorako parte-hartzaileen artean. Tokiko erreakzioak jakinarazi zituzten parte-hartzaileen proportzioa ez zen handitu bigarren dosiaren ondoren. Gertakari sistemikoen berri maizago agertu ziren 16-55 urte bitartekoetan eta 2. dosiaren ondoren (17).

Oumayma Boujediane, Amaia Maite Erdozain, Jorge Emilio Ortega

1. taula. Comirnaty txertoaren eragin desiragaitzak. Iturria: Comirnaty txertoaren fitxa teknikoaren AEMPS (17).

MedDRA (SOC) sistemako organoen sailkapena	Maiztasuna	Eragin desiragaitzak
Odolaren eta sistema linfatikoaren asaldurak	$\geq 1/1.000$	Linfadenopatia
Immunologia-sistemaren asaldurak	Ezezaguna	Hipersentikortasuna
	$\geq 1/1.000$	Anafilaxia
Nerbio-sistemaren asaldurak	$\geq 1/10$	Zefalea
	$\geq 1/1.000$	Logura
	$< 1/10.000$	Aurpegiko paralisi periferiko akutua
Urdail-hesteko asaldurak	$\geq 1/10$	Beherakoa
	$\geq 1/100$	Gorakoa Goragalea
Muskulu-hezurretako eta ehun konjuntiboko asaldurak	$\geq 1/10$	Mialgia Artralgia
Asaldura orokorrak eta alterazioak injekzio-tokian	$\geq 1/10$	Mina, hantura injekzio-tokian. Nekea, ondoeza. Sukarra. Hotzikarak
	$\geq 1/100$	Eritema injekzio-tokian

4.2. Spikevax (Moderna)

RNA mezulariaren txerto bat da, nanopartikula lipidikoetan kapsulatutako gainazaleko S glikoproteina kodetzen duena. Nanopartikula hauek lipido kationiko ionizagarri patentatuak dira (SM-102) eta ez dira Comirnaty txertoan erabiltzen direnen berdinak. Eragin-kortasuna eta segurtasuna aztertzeko entsegu errandomizatua burutu zen, behatzailearentzat itsua eta plazeboarekin kontrolatua, Estatu Batuetako 99 zentrotan. Parte-hartzaileak 1:1 proportzioan esleitu dira ausaz RNAm-1273 edo plazebo 2 injekzio jasotzeko, 28 eguneko aldearekin. *The New England of Medicine* aldizkarian argitaratua izan da(18).

Populazioaren deskribapena

Entsegu klinikoan sartzeko irizpide nagusiak: 18 urte edo gehiago edukitzea, osasuntsu edo baldintza kroniko egonkorrean. Baztertzeko irizpide nagusiak: COVID-19aren aurrekari medikoa eta haurdun egotea, aldez aurretik koronabirusaren aurkako txertoa jasota edukitzea, terapia immunosupresorearekin tratamenduan edo egoera immunokonprometituan egotea.

Guztira 28.207 parte-hartzailek jaso zituzten injekzioak: 14.134k txertoa jaso zuten eta 14.073k plazeboa. Parte-hartzaileetatik % 47,4 emakumeak ziren eta % 52,6 gizonak. Parte-hartzaileen % 79,5 zuriak (% 19,7 hispanoamerikar edo latinoamerikar arrazakoak zirelarik), % 9,7 afroamerikarrak, % 4,6 asiarrak eta % 6,2 bestelakoak ziren. Subjektuen adin-mediana 53 urtekoa izan zen (18 eta 94 urte bitartekoa).

Eraginkortasuna

Aurretik SARS-CoV-2aren infekzioaren ebidentziarik ez zuten 28.207 parte-hartzailearen artean, bigarren dositik 14 egun geroago 11 COVID-19 kasu eman ziren txertoa jaso zutenen artean eta plazeboa jaso zutenen artean, berriz, 185. Horrek adierazten du RNAm-1273 txertoa % 94,1ean eraginkorra dela, SARS-CoV-2 bidezko infekzio sintomatikoa prebenitzeko, plazeboarekin alderatuta. Ez zen COVID-19 kasu larririk jakinarazi txertoaren taldean, plazeboaren taldean jakinarazitako 30ekin alderatuta. Txertoa COVID-19a prebenitzeko eraginkorra dela ikusi da estratifikatutako azpitalde guztietan (18).

Segurtasuna

Orokorrean albo-eragin lokalak eta sistemikoak maizago gertatu ziren RNAm-1273 taldean, plazeboaren taldean baino, lehen dosiaren ondoren (% 84,2 eta % 19,8 hurrenez hurren) eta bigarren dosiaren ondoren (% 88,6 eta % 18,8 hurrenez hurren) (ikus 2. taula).

Injekzio-lekuko albo-ondorioak eta gertaera sistemikoak ohikoagoak izan ziren 18-65 urteko parte-hartzaileen artean, nagusien artean baino (65 urtetik gorakoak) (19).

2. taula. Spikevax txertoaren eragin desiragaitzak. Iturria: Spikevax txertoaren fitxa teknikoa AEMPS (19).

MedDRA (SOC) sistemako organoen sailkapena	Maiztasuna	Eragin desiragaitza
Odolaren eta sistema linfatikoaren asaldurak	$\geq 1/1.000$	Linfadenopatia
Immunologia-sistemaren asaldurak	Ezezaguna	Anafilaxia Hipersentikortasuna
Metabolismoaren eta nutrizioaren asaldura	$\geq 1/1.000$	Jangura murriztua
Nerbio-sistemaren asaldurak	$\geq 1/10$	Zefalea, goragalea, gorakoa
	$\geq 1/10.000$	Aurpegiko paralisi periferiko akutua
Urdail-hesteko asaldurak	$\geq 1/10$	Goragalea
	$\geq 1/100$	Gorakoa Beherakoa
Larruazalaren eta larruazalpeko ehunaren asaldurak	$\geq 1/1.000$	Hiperhidrosia Pruritoa Exantema
Muskulu-hezurretako eta ehun konjuntiboko asaldurak	$\geq 1/10$	Mialgia Artralgia
Asaldura orokorrak eta alterazioak injekzio-tokian	$\geq 1/10$	Sentsibilitatea, mina, beroa eta pruritoa injekzio-tokian. Nekea, ondoeza. Sukarra. Hotzikarak
	($\geq 1/100$)	Hantura eta eritema injekzio tokian

Oumayma Boujediane, Amaia Maite Erdozain, Jorge Emilio Ortega

4.3. Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford)

S glikoproteina genea txinpantzearen adenobirus ez-erreplikante batean bideratzen den txerto bat da. Vaxzevriaren txertoak bi dosiko txertaketa-sistemari jarraitzen dio, bigarren dosia 4 eta 12 aste bitartean eman behar delarik. *The Lancet* aldizkarian argitaraturiko artikulua Erresuma Batuan, Brasilen eta Hegoafrikan egindako lau entsegu kontrolaturen datuak biltzen ditu. Hala ere, eraginkortasun klinikoa ebaluatzeko, bi entsegu errandomizatu, itsu eta kontrolaturen datuak aztertu dira aldi berean ahalik eta denbora laburrenean emaitza fidagarriak lortzeko: II/III. faseko entsegu klinikoa (COV002), 18 urte edo gehiagoko helduengan Erresuma Batuan, eta III. faseko entsegu klinikoa (COV003), 18 urte edo gehiagoko helduengan Brasilen. Parte-hartzaileak ausaz esleitu ziren 1:1 proportzian. Talde batek ChAdOx1 nCoV-19 txertoa jaso zuen eta beste taldeak, aldiz, kontrola (A, C, W eta Y taldeetako meningokokoaren aurkako txerto konjugatua edo gatz-soluzioa) (20).

Populazioaren deskribapena

Azterlanak baztertu egin zituen bihotz-hodietako gaixotasunak, urdail-hestekoak, hepatikoak, giltzurrunetakoak, endokrinoak/metabolikoak eta neurologiko larriak eta/edo kontrolatu gabeak dituzten parte-hartzaileak, bai eta immunozabatze larria dutenak, haurdun dauden emakumeak eta SARS-CoV-2aren infekzio-aurreakiak dituzten parte-hartzaileak ere.

Eraginkortasuna aztertzeko egindako entsegu konbinatuan (n=10.468), parte-hartzaileen % 87k 18-64 urte zituen, % 13k 65 urte edo gehiago, eta % 2,8k 75 urte edo gehiago. Bestetik, subjektuen % 55,1 emakumeak ziren; % 76,2 arraza zurikoak, % 6,4 arraza beltzekoak eta % 3,4 arraza asiarrekoak(20).

Eraginkortasuna

Aurretik aipatu den bezala eraginkortasuna aztertzeko 2 entsegu kliniko burutu dira Erresuma Batuan eta Brasilen, Erresuma Batuko entseguaren azpimultzo batek dosi erdia jaso zuen lehen dosi gisa (dosi baxua) eta dosi estandar bat bigarren dosi gisa. Eraginkortasunari dagokionez, emaitza nahiko ezberdinak lortu ziren entsegu batean eta bestean. Erresuma batuan dosi baxua/dosi estandarra jaso zuten artean % 90eko eraginkortasuna behatu zen; 2 dosi estandar jaso zituzten artean, aldiz, % 60,3koa (orain arte populazio orokorrean baimendutako pautak: 2 dosi estandar). Brasilen egindako entseguan (2 dosi estandar) eraginkortasuna % 64,2koa zela kalkulatu zen. Eraginkortasuna, beraz, zehazteko entseguen arteko mediana egin da, eraginkortasuna % 70,4koa dela determinatuz(20).

Segurtasuna

Vaxzevriako segurtasun orokorra Erresuma Batuan, Brasilen eta Hegoafrikan egindako lau entsegu klinikoaren datu konbinatuen tarteko analisisian oinarritzen da. Azterketa egin zen unean 23.745 parte-hartzailek 18 urte zituzten. Lehen dosiaren aldean, bigarren dosiaren ondoren jakinarazitako kontrako erreakzioak arinagoak izan ziren eta gutxiagotan jakinarazi ziren. Erreaktogenizitatea, oro har, arinagoa izan zen, eta gutxiagotan jakinarazi zen adineko helduen artean (≥ 65 urte) (21). 3. taulan jasotzen dira txerto honek sor ditzakeen albo-eraginak.

3. taula. Vaxzevria txertoaren albo-eraginak. Iturria: Vaxzevria txertoaren fitxa teknikoa AEMPS (21).

MedDRA (SOC) sistemako organoen sailkapena	Maiztasuna	Eragin desiragaitza
Odolaren eta sistema linfatikoaren asaldurak	$\geq 1/100$	Tronbozopenia
	$\geq 1/1.000$	Linfadenopatia
Immunologia-sistemaren asaldurak	Ezezaguna	Anafilaxia Hipersentikortasuna
Metabolismoaren eta nutrizioaren asaldurak	$\geq 1/1.000$	Jangura murriztua
Nerbio-sistemaren asaldurak	$\geq 1/10$	Zefalea
	$\geq 1/1.000$	Zorabioa Logura
Asaldura baskularrak	$< 1/10.000$	Tronbosia
	Ezezaguna	Jario kapilar sindromea
Urdail-hesteko asaldurak	$\geq 1/10$	Goragalea
	$\geq 1/100$	Gorakoa Beherakoa
Larruazalaren eta larruazalpeko ehunaren asaldurak	$\geq 1/1.000$	Hiperhidrosia Pruritoa Exantema
	Ezezaguna	Angioedema
Muskulu-hezurretako eta ehun konjuntiboko asaldurak	$\geq 1/10$	Mialgia Artralgia
Asaldura orokorrak eta alterazioak injekzio-tokian	$\geq 1/10$	Sentsibilitatea, mina, beroa eta pruritoa injekzio-tokian. Nekea, ondoeza. Sukarra. Hotzikarak
	$\geq 1/100$	Hantura eta eritema injekzio-tokian

4.4. COVID-19 Vaccine Janssen

S glikoproteina genea giza adenobirus ez-erreplikante batean bideratzen den txertoa da. 18 urte edo gehiagoko helduetan COVID-19 Vaccine Janssen dosi bakar baten eraginkortasuna ebaluatzeko 3. faseko entsegu klinikoa egin da, multizentrikoa, errandomizaturia, itsu bikoitza eta plazeboaren aurrean kontrolatua Estatu Batuetan, Hegoafrikan eta Latinoamerikako herrialdeetan (22).

Oumayma Boujediane, Amaia Maite Erdozain, Jorge Emilio Ortega

Populazioaren deskribapena

Azterlanak baztertu egin zituen gaixotasun akutu klinikoki esanguratsuak zituzten parte-hartzaileak, alergia ezaguna/susmagarria, anafilaxia-aurrekariak, txertoekiko edo horien eszipienteeekiko erreakzio larriak pairatu izan dituzten parte-hartzaileak, immunologia-sistemaren funtzio anormala zuten parte-hartzaileak eta haurdun zeuden emakumeak eta SARS-CoV-2aren infekzio-aurrekariak zituzten parte-hartzaileak ere.

44.325 pertsona aleatorizatu ziren 1:1 proportzioan, COVID-19 VaccineJanssen edo plazeboaren muskulu barneko injekzio bat jasotzeko. Guztira 21.895 helduk jaso zuten COVID-19 VaccineJanssen, eta 21.888 helduk plazeboa.

Txertoa jaso zuten pertsonen artean, batez besteko adina 52,0 urtekoa izan zen (tartea: 18-100 urte); parte-hartzaileen % 79,7k 18 eta 64 urte bitartean zituen; % 20,3k 65 urte edo gehiago zituen (≥ 65 urte), eta % 3,8k 75 urte edo gehiago. Pertsonen % 44,3 emakumeak ziren; % 46,8 Ipar Amerikakoak (Estatu Batuak), % 40,6 Latinoamerikakoak eta % 12,6 Hegoafrikakoak. Parte-hartzaileen % 39,9k aurretiko komorbilitate bat zuen gutxienez (22).

4. taula. Janssen txertoaren albo-eraginak. Iturria: Janssen txertoaren fitxa teknikoa AEMPS (23).

MedDRA (SOC) sistemako organoen sailkapena	Maiztasuna	Eragin desiragaitza
Immunologia-sistemaren asaldurak	Ezezaguna	Anafilaxia
	$< 1/10.000$	Hipersentikortasuna (urtikaria)
Metabolismoaren eta nutrizioaren asaldurak	$\geq 1/1.000$	Jangura murriztua
Nerbio-sistemaren asaldurak	$\geq 1/10$	Zefalea
	$\geq 1/1.000$	Dardara
Asaldura baskularrak	$< 1/10.000$	Tronbosia tronbozitolopeniarekin batera
Arnas sistemaren, sistema torazikoaren eta sistema mediastinikoaren asaldurak	$>1/100$	Eztula
	$>1/1000$	Doministikua, min orofaringeo
Urdail-hesteko asaldurak	$\geq 1/10$	Goragale
Larruazalaren eta larruazalpeko ehunaren asaldurak	$\geq 1/1.000$	Larruazaleko erupzioa Hiperhidrosia
Muskulu-hezurreta eta ehun konjuntiboko asaldurak	$\geq 1/10$	Mialgia
	$>1/100$	Artralgia
	$>1/1000$	Muskuluen ahultasuna; mina gorputz-adar batean; bizkarreko mina
Asaldura orokorrak eta alterazioak injekzio-tokian	$\geq 1/10$	Nekea eta mina injekzio-tokian
	$\geq 1/100$	Hantura eta eritema injekzio-tokian. Pirexia, hotzikarak

Eraginkortasuna

Aurretik SARS-CoV-2aren infekzioaren ebidentziarik ez zuten 39.321 parte-hartzailearen artean, txerto/kontrol administratibotik 14 egunetara gutxienez, 116 COVID-19 kasu detektatu ziren txertoa jaso zutenen artean, eta plazeboa jaso zutenen artean, berriz, 348. Horrek adierazten du txertoa % 66,9an eraginkorra dela, SARS-CoV-2 bidezko infekzio sintomatikoa prebenitzeko, plazeboarekin alderatuta. Azpitaldeen araberako analisiek antzeko eraginkortasuna erakutsi zuten gizonentzat eta emakumeentzat, bai eta COVID-19 larria izateko arrisku handia duten edo ez duten pertsonentzat ere (22).

Segurtasuna

COVID-19 VaccineJanssen jaso zuten 11.948 heldutan burutu zen segurtasun-jarraipena. Txertoaren hartzailerek plazebo-hartzailerek baino albo-eragin gehiago jakinarazi zituzten, eta 18 eta 59 urte bitarteko parte-hartzailerek 60 urte edo gehiagokoek baino gehiago jakinarazi zituzten albo-eragin hauek. Kontrako erreakzio gehienak txertoa hartu eta 1-2 eguneko epean gertatu ziren, eta intentsitate arinekoak edo moderatukoak eta iraupen laburrekoak izan ziren (23). 4. taulan jasotzen dira txerto honek sor ditzakeen albo-eraginak eta haien agerpen-maiztasuna.

4.5. Farmakozaintza

SARS-CoV-2aren aurkako txertoentzako farmakozaintza-plan berezia martxan jarri zenetik, mundu mailan jasotako segurtasun-datuak aztertu dira eta herrialde desberdinetako agentziek informazioa argitaratu dute. Gure inguruan, AEMPSk hainbat txosten argitaratu ditu:

Farmakozaintzako lehenengo (2021eko urtarrilak 25), bigarren (2021eko otsailak 9) eta hirugarren txostenak (2021eko martxoak 9):

-Ez da identifikatu momentura arte Espainian edo Europar Batasunean ezezaguna eta kezkatzekoa izan daitekeen erreakzio kaltegarririk.1. txostena argitaratu zen datarako 494.799 pertsonak jaso zuten txertoa Espainian(24); 2. txostenaren datarako, 1.131.805 pertsonak (25) eta 3.erako, 3.058.776 pertsonak (26).

Farmakozaintzako laugarren txostena (2021eko apirilak 9):

-Comirnaty (Pfizer/BioNTech): txertoa emandako tokian espero baino hantura zabalagoa ager daiteke. Aurretik azalaren azpian betegarri-injekzioak (azido hialuronikoa kasu) aplikatuak izan diren kasuetan aurpegiko eremuetan hantura ager daitekeen aztertzen ari da.

-Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford): oso gutxitan agertu diren garuneko sinu benosen tronbosi-kasuak egon dira, plaketa-maila baxuekin batera. Ikertzen jarraituko da. Fitxa teknikoan anafilaxiaren eta hipersentikortasunaren erreakzio alergikoak gehitu dira albo-ondorio gisa.

- Tronbozitemia immunearen agerpenaren eta orain arte erabilitako txertoen arteko balizko lotura ikertzen ari da.

- Data horretan 6.125.119 pertsonak jaso zuten txertoa Espainian(27).

Farmakozaintzako bosgarren txostena (2021eko maiatzak 7):

-Comirnaty (Pfizer/BioNTech): azaleko erupzioa eta pruritoa eta urtikaria gehitu dira fitxa teknikoan eta erabilera-orrian kontrako ondorio posible gisa. Halaber, hantura lokalizatua ager daitekeela adieraziko da, betegarri-injekzioak jaso dituzten pertsonen dagokienez.

-Vaxzevria(AstraZeneca/Oxford): tronbosi tronbozitemiarekin batera agertzea txertoaren kontrako erreakzio posible bat izan daiteke. Maiztasun oso arrarokoa. Kasu gehienak txertaketaren ondorengo 14 egunetan aurkeztu ziren, 60 urtetik beherakoan artean. Era berean, fitxa teknikoan eta prospektuan sartu da tronbozitemia isolatua agertzeko aukera.

-COVID-19 VaccineJanssen: tronbosi tronbozitemiarekin batera agertzea txertoaren kontrako erreakzio bat izan daiteke. Maiztasun oso arrarokoa da. Jakinarazitako kasuak txertaketaren ondorengo 21 egunen barruan aurkeztu ziren, eta, batez ere, 60 urtetik beherako emakumeen artean.

Oumayma Boujediane, Amaia Maite Erdozain, Jorge Emilio Ortega

-Momentura arte 10.425.631 pertsonak jaso dute txertoa Espainian(28).

Farmakozaintzako seigarren txostena (2021eko uztailak 9):

-COVID-19aren aurkako txertoak: txertaketa ondoren egon diren miokarditis- eta/edo perikarditis-kasu gutxi batzuk jakinarazi ondoren, sortutako seinalea ebaluatzen ari da.

-Spikevax (Moderna): fitxa teknikoan eta erabilera-orrian, beherakoa eta agerpen atzeraturiko erreakzio lokalak gehitu dira albo-ondorio gisa. Oraindik ere azterketan daude tronbozitemia immunearen kasuak.

-Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford): kontraindikaturatuta dago Vaxzevriaren bigarren dosia ematea lehen dosiaren ondoren tronbosi-sindromea tronbozitemiarekin jasan izan duten pertsonetan eta informazio gehigarria sartu da fitxa teknikoan eta erabilera-orrian. Gainera, kontraindikaturatuta dago txerto hau ematea jario kapilar sistemiko sindromearen (SFCS) aurrekariak dituzten pertsonetan. SFCS, urtikaria eta angioedema kontrako erreakzio gisa identifikatu dira.

-Momentura arte 17.761.507 pertsonak jaso dute txertoa Espainian (29).

Farmakozaintzako zazpigarren txostena (2021eko uztailak 27):

- Miokarditis/perikarditis: Comirnaty (BioNTech/Pfizer) o Spikevax (Moderna) txertoak eman ondoren miokarditis/perikarditisa ager daiteke, baina oso maiztasun arraroarekin. Kasu gehienek onera jotzen dute, eta batez ere gizonezko gazteetan agertzen da 2. dosiaren ondoren. Beste bi txertoekin ez da arrisku hau antzeman.

-Spikevax (Moderna): orain arte lortutako informazio guztia kontuan izanda, ezin da kausazko erlaziorik ezarri txertoaren eta tronbozitemia immunearen artean.

- Comirnaty (Pfizer/BioNTech): astenia, letargia, gosearen murrizpena eta gaueko izerditzea agertzeko arriskua aztertzen ari dira.

-Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford): muturretako mina, sabeleko mina eta gripearen antzeko sintomakerreakzio kaltegarri posible gisa identifikatu dira. Guillain-Barré sindromearen, entzefalitis eta entzefalomielitis hedatu akutuari, tronbozitemia immunearen eta neuroretinopatia makular akutuari eta txertoaren arteko balizko lotura ikertzen ari da.

-COVID-19 VaccineJanssen:isuri kapilarren sindromea txerto honen balizko erreakzio kaltegarri gisa ezarri da, eta hortaz, horren administrazioa kontraindikatu da aurretik sindrome hau jasandako pertsonetan. Era berean, Guillain-Barré sindromea oso gutxitan ager daitekeen erreakzio kaltegarri posible gisa identifikatu da.

-Momentura arte 28.128.536 pertsonak jaso dute txertoa Espainian(30).

Farmakozaintzako zortzigarren txostena (2021eko irailak 16):

- Txerto guztiek honako arriskuekin izan dezaketen balizko erlazioa aztertzen ari dira: hantura-sindrome multisistemikoa eta hilekoaren nahasmenduak. RNAm txertoek (Comirnaty, Spikevax) eritema multiformearen agerpenarekin, glomerulonefritisarekin eta sindrome nefrotikoarekin izan dezaketen erlazioa ere ebaluatzen ari da. Gainera, Vaxzevria eta Janssen txertoekin tronbozitemiarik gabeko zainetako tronbosi/tronboembolismoaren kasuak aztertuko dira.

- Txerto hauetarako dagoeneko identifikatutako arriskuei buruz, txosten honek RNAm txertoetarako miokarditis/perikarditisaren kasuei buruzko informazioa eguneratzen du. Guillain-Barré sindromeari, isuri kapilarren sindromeari eta tronbozitemia duen tronbosi sindromeari buruzko informazioa ere eguneratzen da sektore birikoak erabiltzen dituzten txertoetarako (Vaxzevria, COVID-19 VaccineJanssen).

- Balizko erreakzio kaltegarri batzuk hauteman dira: Spikevax txertorako beherakoa, eta Janssen txertorako linfadenopatia, parestesia, tinnitusa, okak eta beherakoa ere.

-Momentura arte 36.877.329 pertsonak jaso dute txertoa Espainian(31).

Farmakozaintzako bederatzigarren txostena (2021eko urriak 20):

-Spikevax (Moderna):eritema multiformea erreakzio kaltegarri posible gisa identifikatu da. Eskura dagoen informazioa aztertu ondoren, ondorioztatu da ezin dela erlazio kausala ezarri txerto honen administrazioaren eta glomerulonefritis/sindrome nefrotikoaren edo hilekoaren nahasteen garapenaren artean.



- Comirnaty (Pfizer/BioNTech):erreakzio kaltegarri posible gisa identifikatu dira honako hauek: eritema multiformea, parestesia/hipoestesia, astenia, letargia, gosea gutxitzea eta gaueko izerdiak. Eskura dagoen informazioa ebaluatu ondoren, ondorioztatu da ezin dela erlazio kausala ezarri txerto honen administrazioaren eta glomerulonefritis/sindrome nefrotikoaren edo hilekoaren nahasteen garapenaren artean.

-Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford):trombozitemia immunea balizko erreakzio kaltegarri gisa identifikatu da.

-COVID-19 VaccineJanssen:trombozitemia immunea, zainetako tronboembolismoa eta mielitisa transbertsoa balizko erreakzio kaltegarri gisa identifikatu dira.

- Momentura arte37.882.884 pertsonak jaso dute txertoa Espainian(32).

Farmakozaintzako hamargarren txostena (2021eko azaroak 24):

- Espainian RNAm txertoekin lotutako miokarditis/perikarditisarenkasuen datuak eguneratzen dira (Comirnaty eta Spikevax).

- Eskura dagoen informazioa ebaluatu ondoren, uste da ez dagoela froga nahikorik COVID-19aren aurkako txertoren bat hantura-sindrome multisistemikoarekin edota hilerokoaren nahasmenduarekin lotuta dagoela baieztatzeko (azken hau Janssen txertorako plazaratzen da momentu honetan, besteetarako dagoeneko baztertuta dagoelako balizko arrisku hori).

- Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford): trombozitemiarik gabeko garuneko zainetako tronbosia aurkako erreakzio posible gisa identifikatu da.

- Momentura arte38.329.299 pertsonak jaso dute txertoa Espainian(33).

5. Eztabaida

5.1. Txertoen arteko alderaketa eraginkortasunari dagokionez

Eraginkortasunari dagokionez, orokorrean Comirnaty (Pfizer/BioNTech) eta Spikevax (Moderna) txertoek erakutsi dute eraginkortasun handiena (% 95 eta % 94,1 hurrenez hurren), atzetik Vaxzevriak (AstraZeneca/Oxford) (% 70,4)eta azkenik COVID-19 VaccineJanssen-ek (% 66,9) (ikus 5. taula).

5. taula.COVID-19aprebenitzeko eraginkortasunaren alderaketa.

++++ → eraginkortasuna ≥ % 95; +++ → eraginkortasuna ≥ % 85; ++ → eraginkortasuna ≥ % 75; + → eraginkortasuna < % 75. *Vaxzevria txertoaren kasuan 18-55 bitarteko adina eta Comirnaty txertoaren kasuan 16-64 bitarteko adina.

	Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	Spikevax (Moderna)	Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford)	COVID-19 VaccineJanssen
Orokorra	(% 95) ++++	(% 94,1) +++	(% 70,4) +	(% 66,9) +
18-64 bitarteko adina*	(% 95,6) ++++	(% 95,6) ++++	(% 70,4) +	(% 64,9) +
≥ 65 urte	(% 94,7) +++	(% 86,4) +++	(ez da kuantifikatu, 65 urtetik gorako parte-hartzaile gutxitan baloratu baita)	(% 71,2) ++
COVID19 larria izateko arriskua	(% 88,9) +++ <small>(*Comirnaty taldean kasu bat identifikatu zen eta 9 kasu plazebo taldean)</small>	(% 100) ++++	(% 100) ++++	(% 85,4) +++

Oumayma Boujediane, Amaia Maite Erdozain, Jorge Emilio Ortega

4.1. Txertoen arteko alderaketa segurtasunari dagokionez

Segurtasunari dagokionez, txerto guztiek albo-ondorio lokal eta sistemikoak eragiten dituzte populazioaren ehuneko batean, gehienetan arinak eta denbora gutxira desagertzen direnak. Hala ere, tronbozitolopeniarekin batera agertzen diren tronbosi-kasuak (maiztasun oso baxuko albo-ondorioa) identifikatu dira. 6. taulan jasotzen dira txerto ezberdinekin ager daitezkeen eragin desiragaitzen eta haien agerpen-maiztasunen arteko konparaketa.

6. taula. Segurtasun-alderaketa.

++++ → ≥1/10 ; +++ → ≥1/100; ++ → ≥1/1000; + → <1/10000; ? → ezezaguna; - → ez da deskribatua izan

	Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	Spikevax (Moderna)	Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford)	COVID-19 VaccineJanssen
Tronbozitolopenia	-	-	+++	-
Linfadenopatia	++	++	++	-
Anafilaxia	++	?	?	?
Hipersentikortasuna	?	?	?	+
Jangura murriztua	-	++	++	++
Zefalea	++++	++++	++++	++++
Dardara	-	-	-	++
Logura	++	-	++	-
Tronbosi tronbozitolopeniarekin	-	-	+	+
Aurpegiko paralisi periferiko akutua	+	+	-	-
Goragalea	+++	++++	++++	++++
Gorakoa	+++	+++	+++	+++
Beherakoa	++++	+++	+++	-
Eztula	-	-	-	+++
Doministikua, min orofaringeo	-	-	-	++
Hiperhidrosia	-	++	++	++
Pruritoa	-	++	++	-
Exantema	-	++	++	++
Mialgia	++++	++++	++++	++++
Artralgia	++++	++++	++++	+++
Sentsibilitatea, mina, beroa eta pruritoa injekzio-tokian.	++++	++++	++++	++++
Nekea, ondoeza. Sukarra. Hotzikarak	++++	++++	++++	+++
Hantura eta eritema injekzio-tokian	+++	+++	+++	+++

6. Ondorioak

Eraginkortasunari dagokionez, orokorrean Comirnaty BioNTech-Pzifer txertoak erakutsi du eraginkortasun handiena, jarraian Spikevax (Moderna) txertoak, atzetik Vaxzevria AstraZenecak eta azkenik COVID-19 VaccineJanssenek. Ebaluatutako entsegu klinikoak txertoek COVID-19 gaixotasunaren prebentzioan duten eraginkortasuna ebaluatzeko diseinatu dira. Hala ere, datu partzialek adierazten dute sintomatologia klinikorik gabeko infekzio birala duten pazienteen kopurua murriztu daitekeela. Infekzio asintomatikoaren prebentzioak birusaren transmisioa mugatuko luke. Horrela, modu zeharkakoan babes daitezke osasun-arazoak dituzten pertsonak, txertaketari erantzuten ez diotenak, osasun-arrazoiengatik txertoa jarri ezin dutenak eta txertorik hartu nahi ez dutenak, osasun publikoan onura handiagoa eraginez. Beraz, nabarmendu beharra dago txerto guztiek erakusten duten eraginkortasuna oso erabilgarria dela SARS-CoV-2ak sortutako pandemiari aurre egiteko eta aukera ezin hobea dela talde-immunitatea sortzeko. Bestalde, nahiz eta aurretiko datuak argitaratuta izan, orain arte eraginkortasuna ez dago guztiz finkatuta populazio-azpitaldeen artean. Hala ere, oraindikzaila da auresatea zer txerto den komenigarriena adin-tarte bakoitzerako. Gainera, oraindik ez da ikertu nola aldatu/mantentzen den eraginkortasuna denboran zehar; ikertzeke dagoen puntu garrantzitsu bat da hau ere.

Segurtasunari dagokionez, txerto guztiek kontrako efektu lokal eta sistemikoak eragiten dituzte populazioaren ehuneko handi batean. Albo-ondorio hauek gehienetan arinak dira eta egun gutxi batzuetara desagertzen dira. Hala ere, azken hilabete hauetan txertatutakoaren artean albo-ondorio larri batzuk deskribatu dira, horien artean alarma handia piztu duen tronbosien agerpena tronbozitolopeniarekin batera.

Ezohiko lokalizazioetan agertu diren tronbosi-kasu arraro hauek, Vaxzevriarako eta COVID-19 Vaccine Janssen txertoentzat identifikatuak izan dira (bi hauek, S glikoproteina adenobirus ez-erreplikante batean bideratzen duten txertoak dira), baina ez RNAm-an oinarritutako txertoentzat, Espainian eta aztertutako epean. Gai honen inguruan eztabaida handia sortu da. Hasiera batean AstraZenecako txertoa 55 urtetik beherakoentzat erabiltzen hasi zen. Geroago, EMAk, txertoarekin lotutako gertakari tronbotiko ezohiko baina larri hauek aztertu ondoren, txertaketa eten egin zuen adin-talde horretan. 60 urtetik beherakoaren artean txertatzen ez jarraitzeko erabakiak bigarren dosiei ere eragiten die (34). Hori dela eta, AstraZenecako lehenengo dosia jaso dutenek txertaketa-pauta betetzeko Comirnatyren txertoa administratzea proposatu da. Erabaki hori hartzeko AEMPSk COVID-19aren aurkako txertoak konbinatzen dituen lehen entsegu kliniko baimendu du, Carlos III Osasun Institutuak sustatutakoa. Entsegu hori populazio oso txiki batean (600 pertsona inguru) burutu da, oso denbora laburrean (35).

Hala ere, hain intzidentzia baxuko albo-ondorioak aztertzeke saio klinikoetan erabilitako laginaren tamainak (pertsonek kopurua) oso altua izan beharko luke. Ondorioz, kasu honetan, ikerketaren emaitzak ez lirateke esanguratsuak izango, hartutako erabakiaren oinarria ikuspuntu zientifiko batetik guztiz kritikagarria izanik.

Amaitzeko, ondoriozta daiteke RNAm-an oinarritutako teknologia berria erabiltzeak ez duela arrisku handigorik eragin, txerto klasikoekin alderatuta, ez segurtasunaren ikuspegitik, ezta eraginkortasunaren ikuspegitik ere. Hala ere, ondo egituratutako entsegu kliniko independente, kohorte eta kasu-kontrol ikerketa gehiagoren beharra dago, txertoen eraginkortasuna eta segurtasuna bermatzeko, sortzen ari diren aldaera berrien kontra immunitatea sortzeko bereziki.

7. Erreferentzia bibliografikoak

1. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(4):245-246.
2. Xu Y, Bai Y, Xu W. Advances in SARS-CoV-2: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.2020;24:9208-15.
3. Noorimotlagh Z, Karami C, Mirzaee SA, Kaffashian M, Mami S, Azizi M. Immune and bioinformatics identification of T cell and B cell epitopes in the protein structure of SARS-CoV-2: A systematic review. *International Immunopharmacology*. 2020;86:106738.
4. García M, Carbajal de Lara J.A, Albert M, Al Kassam D, García D, Salinas M. Diagnóstico por el laboratorio del virus SARS-CoV-2 agente de la infección covid-19 [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: https://www.cofib.es/fitxers_pagines/diagnostico_laboratorio_covid.pdf.
5. Ministerio de Sanidad, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias: ¿Cómo se transmite el Coronavirus SARS-Cov2? [Internet]. Madrid: Secretaria de Estado de Sanidad, Dirección General de Salud Pública. AEMPS; 2020 dic. [Konstsulta: 2021-12-13].Eskuragarri: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Preguntas_respuestas_2019-nCoV2.pdf
6. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, Guo L, Yang J, Wang C, Jiang S, Yang D, Zhang G, Li H, Chen F, Xu Y, Chen M, Gao Z, Yang J, Dong J, Liu B, Zhang X, Wang W, He K, Jin Q, Li M, Wang J.. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):883-890.e2.
7. Chatterjee SK, Saha S, Munoz MNM. Molecular Pathogenesis, Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Strategy Against COVID-19. *Front Mol Biosci* 2020; 11;7:196.
8. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Información básica sobre la COVID-19. ¿Cuáles son los síntomas de la COVID-1? [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>.
9. Terceiro D, Vietto V. COVID-19: Presentación clínica en adultos. *Evid Actual Pract Ambul* 2020;23(2):e002042-e002042.
10. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.Informe nº 107. Situación de COVID-19 en España: informe COVID-19. 1 de diciembre de 2021 [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología; 2021. [Kontsulta: 2021-12-13] Eskuragarri: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20n%C2%BA%20107%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%201%20de%20diciembre%20de%202021.pdf>

11. COVID-19 Global Tracer Reuters [Internet]. Toronto: Thomson Reuters; 2021 [Kontsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/>.
12. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Estrategia de vacunación COVID-19 en España [Internet]. [Kontsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>.
13. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2021. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2; 2021. [Kontsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
14. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica: enfermedad por coronavirus, COVID-19, actualización del 15 enero 2021. Madrid. [internet]. Ministerio de Sanidad, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitaria; 2021. 111 or. [Kontsulta:2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
15. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Departamento de medicamentos de uso humano: Vigilancia de la Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 [internet]. Madrid: División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. 2021. [Kontsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/>
16. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck Jr RW, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC, C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020; 31;383(27):2603-2615.
17. Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Comirnaty 30 microgramos/dosis concentrado para dispersión inyectable [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [Kontsulta:2021-12-13]. Eskuragarri: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1201528001>
18. Baden LR, Sahly HME, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Roupheal N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. New England Journal of Medicine. 2021;384(5):403-416.
19. Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Anexo I: ficha técnica o resumen de las características del producto Spikevax [Internet]. Madrid: AEMPS, 2021. 35 or. [Kontsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf

Oumayma Boujediane, Amaia Maite Erdozain, Jorge Emilio Ortega

20. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ, Mallory R, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujadidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbald AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson MEE, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vaxzevria suspension inyectable [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1211529001>
22. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, Goepfert PA, Truyers C, Fennema H, Spiessens B, Offergeld K, Scheper G, Taylor KL, Robb ML, Treanor J, Barouch DH, Stoddard J, Ryser MF, Marovich MA, Neuzil KM, Corey L, Cauwenberghs N, Tanner T, Hardt K, Ruiz-Guiñazú J, Le Gars M, Schuitemaker H, Van Hoof J, Struyf F, Douoguih M; ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(23):2187-2201.
23. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Covid-19 vaccine janssen suspension inyectable [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [2or.]. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1201525001>
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 1^{er} Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021.[Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/10-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19-25-01-2021/>
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2^o Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021.[Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri:: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/20-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 3^{er} Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/30-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>

27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 4º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/4o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 5º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/5o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 6º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/6o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 7º Informe de farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/7o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>.
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 8º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/8o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 9º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/9o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>.
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 10º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/10o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>.
34. Ministerio de Sanidad, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información para las personas menores de 60 años que han recibido una dosis de vacuna Vaxzevria de AstraZeneca [internet]. Madrid: Secretaria de Estado de Sanidad, Dirección General de Salud Pública. 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Nota_AZ_Informacion_personas_menores_60anos_vacunadas_una_dosis.pdf

Oumayma Boujediane, Amaia Maite Erdozain, Jorge Emilio Ortega

35. La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico que combina diferentes vacunas frente a la COVID-19 en España [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021. [Konstsulta: 2021-12-13]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2021-2/la-aemps-autoriza-el-primer-ensayo-clinico-que-combina-diferentes-vacunas-frente-a-la-covid-19-en-espana/>