

La vacunación contra COVID-19. Desarrollo y perspectivas

Vaccination against COVID-19. Development and perspectives

José Luis Cabrera-Rivero ¹, Alfredo Guerreros-Benavides ²

RESUMEN

La pandemia del SARS-CoV-2 representa la crisis sanitaria más grande de la última centuria, con repercusiones sanitarias, económicas, sociales y en diversas actividades humanas. La introducción de las vacunas representa un rol crucial para controlar la COVID-19 y restaurar la normalidad en la vida cotidiana. Fue necesario recurrir a los avances tecnológicos científicos y fondos de ayuda económica para promover la investigación científica en este campo. De esta manera pudieron desarrollarse vacunas de diversas plataformas con una rapidez nunca vista y, sobre todo, asegurando efectividad y seguridad, mediante el método científico y los principios éticos que su desarrollo implica. En el presente trabajo hacemos una revisión de los mecanismos de las vacunas desarrolladas contra el SARS-CoV-2, la evidencia que soportó sus aprobaciones, la obtenida por estudios de vida real, y las perspectivas de su uso.

Palabras clave: vacunas, COVID-19, SARS-CoV-2, efectividad, mundo real.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic represents the biggest health crisis of the last century, with health, economic, and social repercussions, and in diverse human activities. The introduction of vaccines plays a crucial role in controlling COVID-19 and restoring normalcy to everyday life. It was necessary to resort to scientific technological advances and financial funds to promote scientific research in this field. In this way, vaccines from various platforms could be developed with a speed never seen before and, above all, effective and safe, using the scientific method and the ethical principles that their development implies. In this paper we review the mechanisms of the vaccines developed against SARS-CoV-2, the evidence that supported their approvals, the evidence obtained from real-life studies, and the prospects for their use.

Key words: vaccines, COVID-19, SARS-CoV-2, effectiveness, real-world.

¹ Médico Neumólogo, Jefe del Departamento de Medicina de Clínica Internacional

² Médico Neumólogo, Director Médico Corporativo de Clínica Internacional

Citar como: Cabrera-Rivero J, Guerreros-Benavides A. La vacunación contra COVID-19. Desarrollo y perspectivas. *Interciencia méd.* 2023;13(2): 51-61. DOI: <https://doi.org/10.56838/icmed.v13i2.141>

Recibido: 12/04/2023 **Aprobado:** 09/05/2023 **Publicado:** 08/07/2023



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

Hasta la existencia de las vacunas, el mundo era mucho más inseguro. Su desarrollo fue producto de un conocimiento empírico que demoró mucho tiempo en consolidarse mediante el método científico, para llegar a transformarse en la más exitosa y costo-efectiva estrategia médico-preventiva tecnológica creada por el ser humano.¹

Las vacunas son productos biológicos que contienen antígenos que inducen una inmunización activa sin desarrollar la enfermedad. Sus principios datan de hace más de 10 siglos en la China milenaria como una forma temprana de inmunización llamada variolización.² No fue hasta las postrimerías del siglo 18 cuando un médico inglés, Edward Jenner, realizó el primer experimento en humanos como prueba de concepto de su vacuna contra la viruela. Muchos años después, en 1980, la viruela fue declarada erradicada de la humanidad, a la vez que la vacunación contra sarampión, poliomielitis, tétanos, entre otras, redujeron

significativamente su morbilidad, lo que permitió incrementar la expectativa de vida en la última centuria de los 47 a 80 años,³ previniendo cientos de millones de infecciones, hospitalizaciones, muertes prematuras y ahorrando trillones de dólares en costos directos e indirectos.⁴

¿Cómo funcionan las vacunas?

Las vacunas estimulan el sistema inmunológico simulando una infección natural y gatillando una respuesta adaptativa inmunológica que nos protegerá contra infecciones subsecuentes. Se estimula la respuesta humoral y celular, principalmente induciendo anticuerpos neutralizantes dirigidos contra proteínas virales, en caso del SARS-CoV-2 contra el dominio de unión del receptor (RBD) de la proteína S.⁵ Este proceso bloquea la unión del virus con el receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), evitando la infección. El desarrollo de los candidatos vacunales empleó una decena de plataformas entre las cuales destacan 4 como se muestra en la Figura 1.^{6,7}

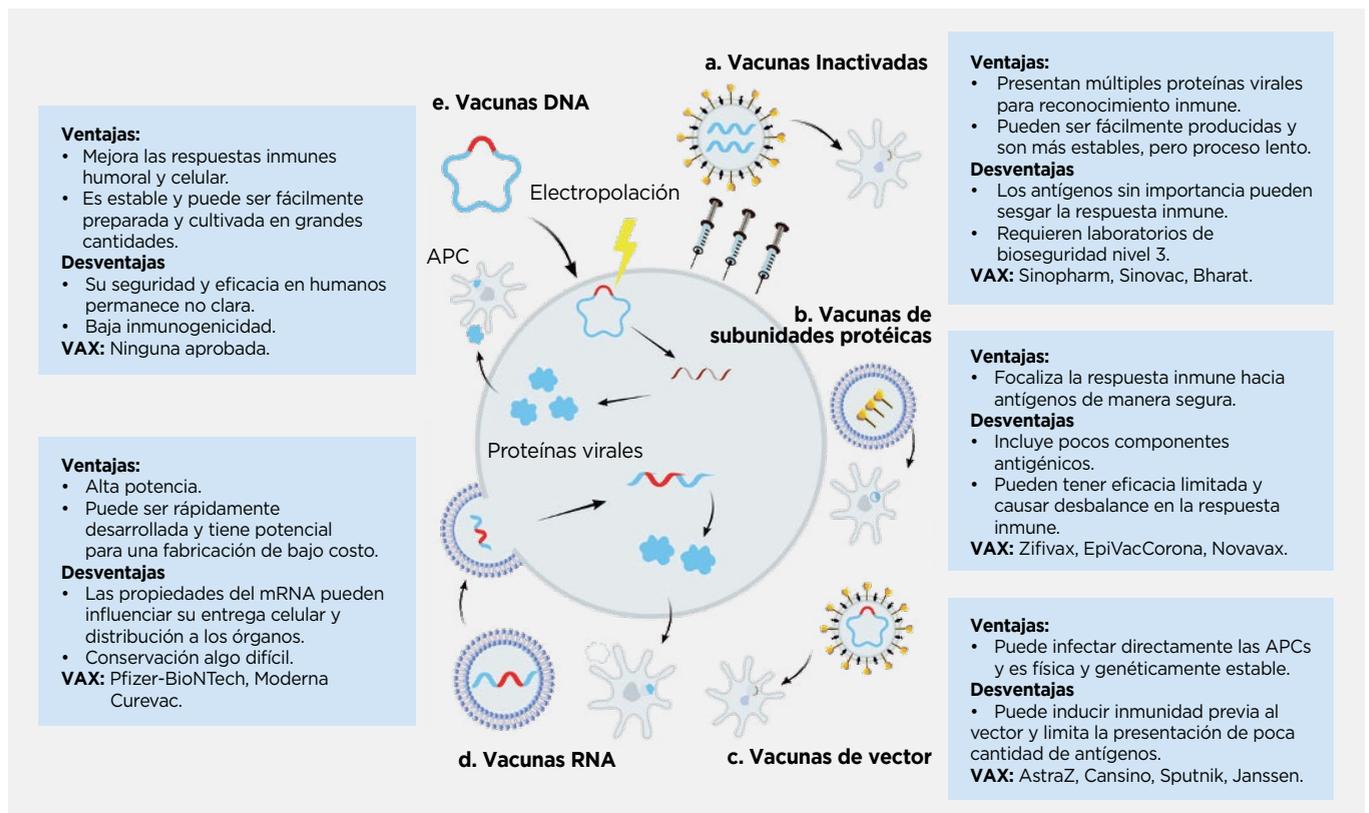


Figura 1. Tipos de plataformas más relevantes, ventajas, desventajas y ejemplos de las vacunas disponibles. Modificado de Dong, et al.⁷

La eficacia de una vacuna representa la reducción porcentual de las infecciones entre los vacunados en comparación con los que recibieron placebo, es un concepto medido por los ensayos clínicos controlados, responde la pregunta ¿la vacuna funciona?, y difiere con el concepto de la efectividad. Esta última más bien mide cuán bien protege la vacuna para prevenir infecciones, enfermedad sintomática, hospitalizaciones y muerte, en comparación con los no inmunizados, responde la pregunta ¿la vacuna ayuda a la gente?, y suele evaluarse en estudios retrospectivos, de vida real.⁸

En base a estudios de eficacia, las primeras vacunas contra COVID-19 recibieron autorización de emergencia en EEUU en diciembre de 2020. La vacuna de Pfizer-bioNTech, Comirnaty® (Tozinameran o BNT162b2), recibió su aprobación completa en agosto del 2021, mientras que la segunda, Spikevax® (mRNA-1273) del laboratorio Moderna, en enero de 2022.⁹ Estas y otras tantas fueron autorizadas en diferentes partes del mundo, encontrándose en uso 24 vacunas de diversas plataformas. Entre las más usadas, están la de AstraZeneca (182 países), la de Pfizer-BioNTech, Moderna y Sinopharm (115, 68 y 66 países, respectivamente).¹⁰ Además, existen 9 vacunas en desarrollo preclínico y 183 en fases clínicas, en 11 plataformas distintas.¹¹

Para el 12 de marzo de 2023, han sido administradas en el mundo 13 billones de vacunas, 5.5 billones de personas han recibido al menos 1 dosis y 5 billones recibieron el esquema básico de dos dosis, lo que equivale al 63% de la población mundial. Sin embargo, se reconoce claramente la inequidad en la vacunación: solo el 28% de personas en países de bajos ingresos ha recibido al menos 1 dosis.¹²

Beneficios de la vacunación antiCOVID-19

La vacunación permite reducir el riesgo de infección asintomática y sintomática, al disminuir la carga viral y el tiempo de aclaramiento viral, así como el tiempo de enfermedad,¹³ sin embargo, el mayor beneficio está dirigido contra las formas severas de enfermedad al disminuir el riesgo de hospitalización y muerte sobre todo en personas vulnerables como los que padecen de enfermedades crónicas debilitantes, pacientes con

medicamentos inmunosupresores, cáncer, gestantes o madres lactantes.¹⁴⁻¹⁶

Los primeros estudios de eficacia fueron publicados en diciembre de 2020. El estudio pivotal de fase 2/3 de Pfizer-BioNTech¹⁷ registró una eficacia del 95.3% en prevenir enfermedad. Tres semanas después, Moderna publicó su estudio de fase 3,¹⁸ con eficacia contra COVID-19 sintomático del 94.1%. Ambas vacunas probaron ser efectivas y seguras a pesar de ser desarrolladas en menos de 1 año. Este extraordinario logro fue posible gracias a que la comunidad científica estuvo preparándose por años para el desarrollo de vacunas utilizando esta plataforma, y porque fueron establecidos fondos con gran envergadura para desarrollar dicha línea de investigación para COVID-19.¹⁹

En diciembre de 2020 también se publicó un reporte interino de los estudios de fase 2/3 del candidato de AstraZeneca-Universidad de Oxford, AZD1222 (Vaxzevria® o Covishield®), vacuna tipo vector viral de adenovirus del chimpancé que contiene genes de la proteína S, con una eficacia de 70.4% en prevenir enfermedad sintomática. En ese mismo estudio, un subgrupo de pacientes que recibió una menor dosis en la primera de las dosis, alcanzó una eficacia del 90%, mayor del 62% de los que recibieron la dosis completa.²⁰ Tres meses después se publicó un análisis combinado de 4 ensayos randomizados, con un 55% de eficacia para evitar infección sintomática con 2 dosis con 6 semanas de intervalo, y de 81% con más 12 semanas, así como 100% de eficacia contra hospitalización.²¹ Otro reporte particularmente importante para nuestra Institución, ya que fuimos una sede del estudio, fue el resultado preliminar del estudio de fase 3 conducido en Estados Unidos, Chile y Perú, con dos dosis con 4 semanas de intervalo. Se reportó eficacia de 75% contra enfermedad sintomática (85% en > 65 años) y del 100% contra enfermedad severa y hospitalización.²²

Por otro lado, encontramos la vacuna BBIBP-CorV del laboratorio Sinopharm, del tipo virus inactivado, con buen perfil de inmunogenicidad en estudios preclínicos y en ensayos fase I y II.²³ Su estudio de fase III publicado mostró una eficacia de 78.1% contra infección sintomática y del 79% contra hospitalización por COVID-19.²⁴

Con el transcurrir de los meses, fueron conducidos estudios con eficacia entre el 60-94% con diferentes vacunas,²⁵ diferencias del diseño de estudio, población estudiada, etc., lo que no permite realizar comparaciones *head-to-head* entre las diferentes plataformas. La data sugiere una mayor respuesta humoral de las vacunas mRNA en comparación a las de vectores virales y

virus inactivados.²⁶ Los estudios de eficacia vacunales mostrados en la Tabla 1 fueron de suma importancia para obtener las autorizaciones de emergencia, pero no necesariamente reflejan en impacto de la vacunación en el mundo real.²⁶ Para ello fue necesario realizar estudios de efectividad que contemplen los distintos factores de vida real que determinan la protección vacunal.²⁶

Tabla 1
Eficacia vacunal de vacunas para COVID-19 (estudios de fase 3)^{26,78}

Laboratorio farmacéutico (nombre de vacuna)	Plataforma vacunal	Objetivo antigénico	Inmuno-genicidad	Tamaño de la muestra	Eficacia	Resultado final (end-point)	Dosis e intervalo	Resultado por severidad
Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	ARN, modificación nucleósida del mRNA	Proteína S	Humoral y celular	43,548	95%; 88% (contra Delta); 93% (contra Alfa)	COVID sintomático y pCR positivo	2 dosis separadas por 3 semanas	95.3-100% eficacia contra enfermedad severa
Moderna (mRNA-1273)	ARN, modificación nucleósida del mRNA	Proteína S	Humoral y celular	30,420	94.1%; 100% (contra Alfa); 96.4% (contra Beta)	COVID sintomático y pCR positivo	2 dosis separadas por 4 semanas	100% eficacia contra enfermedad severa
AstraZeneca-University of Oxford (AZD1222)	Vector viral	Proteína S	Humoral y celular	17,178	55% (74% reporte interino); 74% (contra Alfa); 67% (contra Delta)	COVID sintomático y pCR positivo	2 dosis separadas <6 meses	100% eficacia contra hospitalización
					81%		2 dosis separadas >12 meses	
Sinopharm (BBIBP-CorV)	Virus inactivado	Virus entero	Humoral	45,000	78.1% (WHO)	Ocurrencia de COVID-19	2 dosis separadas por 3 semanas	79% eficacia contra hospitalización
Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S)	Vector viral	Proteína S	Humoral y celular	44,325	67%	COVID sintomático y pCR positivo	Dosis única	85.4% de eficacia contra enfermedad severa

Los primeros estudios de efectividad surgieron en Israel. En febrero de 2021, se publicó los resultados de una cohorte de 600 mil vacunados con BNT162b2, con 92% para evitar enfermedad severa y del 72% para prevenir muerte.²⁷ Otro estudio de 4.7 millones de vacunados con BNT162b2, reportó una efectividad 97.2% para hospitalizaciones, 97.5% contra COVID-19 severo, y del 96.7% contra muerte.²⁸ Además, un hallazgo

relevante fue la disminución marcada y sostenida de la incidencia del SARS-CoV-2 conforme aumentaba la cobertura vacunal.

Estudios de vida real en los EEUU, con data obtenida en febrero 2022, con dominancia de ómicron, muestran que los no vacunados padecían 3 veces más riesgo de infectarse y 10 veces mayor riesgo de

morir por COVID-19.⁹ Asimismo, se demostró que mientras mayores intervalos entre las 2 dosis de un esquema primario con vacunas mRNA, se obtendrían significativamente mayores títulos de anticuerpos protectores.²⁹

Un beneficio adicional de la vacunación es la prevención de la variedad de manifestaciones del Síndrome PostCovid. La población vacunada podría tener hasta 50-70% menor frecuencia de síntomas persistentes después de la infección aguda.^{30,31}

Los estudios tradicionales de efectividad suelen ser costosos y solo pueden ser realizados cuando existe una transmisión significativa de una determinada variante en una población parcialmente vacunada. Así, el estudio de los títulos de anticuerpos neutralizantes puede ser usados como un subrogado de los estudios de efectividad, de manera más rápida y costo-efectiva.³²⁻³⁴

Eventos adversos y seguridad

Los eventos adversos suelen ser comunes, leves y autolimitados, presentándose dentro de los 3 días luego de la aplicación (dolor en el sitio de inyección, fiebre, dolor corporal, artralgias, fatiga, etc.). Se ha identificado que factores como recibir las dos dosis, la marca de la vacuna, edad más joven, género femenino y haber padecido COVID-19 antes de la vacuna, estuvieron asociados a mayor probabilidad de eventos adversos sistémicos no severos.³⁵

En contraparte, los eventos adversos severos son muy raros y recién evidenciados con las campañas de vacunación masivas. Ocurren entre 3 - 7 casos por millón de vacunados e incluye anafilaxis, trombosis trombocitopénica, Guillain Barré, miocarditis, pericarditis, entre otros. Resulta claro que los beneficios de la vacunación sobrepasan con creces los riesgos, sobretodo en la población vulnerable. Algunos de esos eventos como la miocarditis o la trombosis cerebral son 11 veces más probable que ocurran con la misma COVID en no vacunados.^{26,36}

Un aspecto importante ha sido descrito como el efecto “nocebo”: una fracción de participantes en ensayos clínicos reportan haber experimentado

eventos adversos a pesar de haber recibido placebo, y representa el 76% de todos los eventos adversos sistémicos y el 24% de los efectos locales totales registrados en los ensayos clínicos analizados.³⁷

¿Una mayor reactogenicidad post-vacunal se relaciona con mayor protección inmunológica? Un estudio de una cohorte de 928 vacunados del Framingham Heart Study concluyó que tener síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos y náusea se relaciona con una mayor producción de anticuerpos protectores que los que no presentaron ninguna reacción o la presentaron solo a nivel local, a pesar de que en ambos grupos los niveles de inmunogenicidad fueron adecuados.³⁸

La necesidad de los refuerzos vacunales

La expectativa inicial que se generó por la vacunación fue diluyéndose cuando se constató la disminución de su eficacia luego de 20 semanas de completado el esquema primario de vacunación, en especial en mayores de 65 años y población vulnerable, siendo necesario la aplicación de un primer refuerzo.^{16,39} Por otro lado, variantes como Alpha (B.1.17), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), la identificada en Perú, Lambda (C.37), y Ómicron, dominante desde diciembre de 2021, incrementaron la transmisión y disminuyeron la efectividad de las vacunas al adquirir mutaciones en el gen de la proteína S.²⁶ Sin embargo, un primer refuerzo tiene la capacidad de restaurar la protección contra formas severas y muerte por COVID-19, sin comprometer en lo absoluto su seguridad.⁴⁰

La temprana experiencia israelí en un escenario previo al de ómicron, demostró que un refuerzo aplicado 5 meses después de la segunda dosis de Pfizer, tuvo 90% menos mortalidad por COVID-19 que los que no lo recibieron.⁴¹ Un segundo estudio realizado entre julio y octubre de 2021,⁴² con más de 4 millones de pacientes, encontró 10 veces menos frecuencia de infección por SARS-CoV-2 y 20 veces menor riesgo de COVID-19 severo en los que recibieron un primer refuerzo. También se ha demostrado en un escenario ómicron que un primer refuerzo reduce entre 91-95% el riesgo de enfermedad severa/crítica o muerte,^{43,44} lo cual se hace extensivo a sus diferentes linajes (BA.1,

BA.2, BA.2.12.1 y BA.4/5).⁴⁵ Sin embargo, la inmunidad brindada ante las nuevas variantes no parece durar mucho y disminuye rápidamente.⁴⁶

Afortunadamente, existe evidencia que respalda un segundo refuerzo para > 60 años y personas vulnerables, aunque parece dar solo beneficios marginales en personas jóvenes sin factores de riesgo.⁴⁷⁻⁴⁹ El segundo refuerzo fue adoptado por muchos países; sin embargo, en enero de 2022, un grupo asesor de la OMS advirtió que los refuerzos repetidos basados en vacunas monovalentes no constituyen una estrategia sostenible contra las variantes emergentes y pidieron nuevas formulaciones que brinden una protección amplia, potente y duradera.⁵⁰

Las vacunas bivalentes

La formulación de vacunas de segunda generación dirigidas hacia las nuevas variantes parece ser el horizonte más recomendable.⁵¹ Las vacunas bivalentes contienen componentes mRNA de la cepa salvaje del SARS-CoV-2 así como componentes de los linajes BA.4 y BA.5.⁵²

Pfizer/BionNTech publicó un estudio con su refuerzo bivalente, en el que se generó 4 veces más títulos de anticuerpos neutralizantes contra BA.4 y BA.5 que los que recibieron la vacuna mRNA original.⁵³ Poco después, un estudio en vida real demostró que la bivalente provee una protección adicional, significativamente superior a cualquier refuerzo con monovalentes, con eficacia entre 20-56% contra infección sintomática, protección que se extiende contra las subvariantes derivadas de BA.5 y BA.2, demostrando ser más inmunogénica que la original.⁵⁴ Asimismo, se ha reportado una reducción del 81% de hospitalizaciones, y entre 86-93% en la mortalidad con la vacuna bivalente en mayores de 65 años, en comparación con los que no la recibieron.^{55,56}

En enero de 2023, el comité de expertos de la FDA recomendó la vacunación regular con una dosis anual basada en las variantes dominantes de SARS-CoV-2, retirando progresivamente las monovalentes, con énfasis en que los adultos mayores o inmunosuprimidos deberían recibirla

con mayor frecuencia. Asimismo, recomendó que todas las vacunas y refuerzos sean bivalentes.⁵⁷ Estas recomendaciones se basan en evidencia que indica que la respuesta de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2, luego de una segunda exposición a antígenos, desarrolla una continua maduración con mayor potencia vista luego de aplicarse a intervalos extendidos. De esta manera, podría esperarse hasta un año entre cada dosis de refuerzo para obtener la mayor inmunidad posible.⁵⁸

La vacunación en el Perú

La escasez global de vacunas condujo a un retraso en las campañas de vacunación de la mayoría de países de Latinoamérica.⁵⁹ En Perú, la primera vacuna usada fue la de Sinopharm. La alianza Covax Facility, una iniciativa colaborativa mundial multilateral, permitió que arriben dosis de las vacunas desarrolladas por AstraZeneca y Pfizer-BioNTech. Al no cumplirse con el lote comprometido, el gobierno gestionó paralelamente la compra con dichos laboratorios y además con Moderna.

Perú inició su campaña en febrero de 2021, aplicando una estrategia de priorización dirigida a trabajadores sanitarios y fuerzas de seguridad, luego la población vulnerable (> 60 años y con comorbilidades), y a continuación con los más jóvenes. Existieron cuestionamientos a la vacuna de Sinopharm; sin embargo, estudios locales lograron documentar en trabajadores de salud que la recibieron, una reducción del 67% en prevenir hospitalización y entre 90-94% de muerte, así como 5 veces menor frecuencia de hospitalización y 18 veces menos muertes en comparación con los no vacunados.^{60,61}

Otro estudio local en pacientes hospitalizados que recibieron Sinopharm, Pfizer-BioNTech o AstraZeneca entre febrero de 2020 y octubre de 2021, encontró un 80% de efectividad en prevenir muerte, siendo la tasa de letalidad entre hospitalizados vacunados del 17.5% vs 78.8% en los no vacunados.⁶² Así, el estado de no vacunado se transformó en el principal factor de riesgo para enfermedad severa y muerte por COVID-19. A diferencia de la letalidad del 9% de las

primeras 2 olas, en la tercera, con una población vacunada, la mortalidad fue de solo 0.8% a pesar de un repunte exponencial de 5.6 veces más casos que el pico de la segunda ola.⁶³

Para mediados de marzo de 2023 han sido administradas 87.4 millones de dosis en el país, que representa 265 dosis por 100 habitantes. La cobertura del esquema básico de 2 dosis es de 90%, 74% para 3 dosis, y solo de 26% para 4 dosis.⁶⁴ No deja de ser preocupante que la aplicación diaria, sobre todo de los refuerzos, esté disminuyendo.¹²

Retencia a la vacunación y Vacunagate

La pandemia ha permitido enfocar la atención a la retencia a la vacunación, un fenómeno que desde el 2019 es considerado entre las 10 principales amenazas a la salud pública.⁶⁵ Sus causas, temores infundados, desinformación, noticias falsas, publicaciones pseudocientíficas, grupos antivacunas, barreras asistenciales o culturales. En la era COVID-19, se agregaron factores como el desconocimiento de los eventos adversos y complicaciones, la falta de confianza en el proceso de desarrollo de vacunas y algunos mitos como la inserción de chips, uso de tejidos fetales, teorías conspirativas, entre otros.

Un estudio peruano basado en encuestas de intención de vacunarse contra COVID-19, realizado entre diciembre de 2020 y enero de 2021, encontró que el 70% planeaba vacunarse, el 20% no lo sabía o lo dudaba, y el 10% no lo deseaba. Además, evidenció que los que se infectaron de SARS-CoV-2, aquellos con mayor nivel educativo, trabajadores de salud y adultos mayores fueron los que más aceptan la vacunación.⁶⁶⁻⁶⁸ En un estudio basado en más de 23,000 encuestas en 23 países del mundo, la aceptación de la muestra tomada en Perú fue del 89.6%, una de las más altas.⁶⁹

Un acontecimiento muy resonante en nuestro país fue el conocido por Vacunagate, que involucró a 470 personas, muchas de ellas figuras públicas, autoridades y del mundo académico, quienes accedieron a la inoculación fuera del ámbito del ensayo clínico con la vacuna Sinopharm. Este escándalo político, ético y mediático sin duda

impactó en la vacunación y los ensayos clínicos al generar desconfianza y ligarlo a la corrupción.^{70,71}

Presente y futuro de la vacunación contra COVID-19

Los avances iniciales en el esquema básico de vacunación han sufrido una ralentización con las dosis de refuerzo. Una falsa sensación de seguridad al conocerse una menor virulencia de la variante ómicron y la disminución de su incidencia influyen sobre ello. La mejor conducta será aceptar que el SARS-CoV-2 convivirá con nosotros y acelerar la vacunación y aplicar refuerzos en quienes aún no los tienen, para mitigar contagios futuros, más transmisión del virus y potencialmente, la generación de nuevas variantes. Al mismo tiempo, debe reforzarse el concepto de que la vacunación está dirigida para evitar enfermedad grave y muerte por COVID-19, sobretodo en población vulnerable en quienes la COVID-19 sigue siendo potencialmente peligrosa.

Por otro lado, necesitamos resolver la inequidad en el acceso de vacunación antiCOVID-19, haciéndola accesible para los países de bajos ingresos o regiones con limitada accesibilidad.¹

Debemos resaltar que la inmunidad en los vacunados con infección previa por SARS-CoV-2 (inmunidad híbrida) es más efectiva y duradera (hasta > 1 año) que en los vacunados sin antecedente de infección, y podrían requerir su refuerzo no tan temprano.⁷² Además, en los vacunados que se reinfectan, este segundo episodio será menos sintomático,²⁹ todo lo cual es muy importante en esta etapa de la pandemia caracterizada por altos niveles de inmunidad y también por una menor severidad de enfermedad comparada por las variantes iniciales.

Con altos niveles de protección inmunológica de hasta 97%, ya sea por inmunidad híbrida o vacunación,⁷³ se hace necesario analizar y replantear las estrategias futuras de vacunación, más aún cuando se estima que el número necesario para vacunar (NNV) para prevenir una hospitalización en la era Ómicron es de 800 personas mayores de 70 años, de 8000 para las personas entre 50-59 años sin comorbilidad, y de 92,500 para aquellos

entre 40-49 también sin comorbilidad. Así mismo, se ha descrito que un segundo refuerzo parece ser de utilidad solo para pacientes vulnerables y no para la población general. La evidencia disponible muestra que luego de una cuarta dosis, el riesgo de mortalidad por COVID-19 disminuye un 80% en población mayor de 60 años luego de una 4ta dosis;⁷⁴ sin embargo, la utilidad en población joven sería marginal.³⁶

Como corolario, el grupo de expertos en inmunización de la OMS emitió el 28 de marzo último unas recomendaciones dirigidas a priorizar el uso de las vacunas de refuerzo para los grupos de alto riesgo de complicaciones por COVID-19, así como valorar la colocación de refuerzos en personas con mediano o bajo riesgo, siempre considerando la situación epidemiológica, costo/efectividad, disponibilidad de las vacunas contra COVID-19 y el impacto sobre la vacunación contra otras enfermedades.⁷⁵

Conclusiones

La evidencia científica acumulada en los ensayos clínicos y en los grandes estudios de vida real han permitido demostrar que las vacunas disponibles son seguras y efectivas, y que su desarrollo se basó en conocimientos adquiridos de manera muy dinámica, como se requirió ante la emergencia de las nuevas variantes, sin prescindir de los preceptos éticos. Gracias a ello, las vacunas bivalentes constituyen la herramienta más importante en este periodo de transición epidemiológica.

Los beneficios de la vacunación contra la COVID-19 son palpables. Se ha estimado que por cada dólar invertido en vacunación, se produce un ahorro de USD 10.19 en costos directos e indirectos.⁷⁶ Lo más importante, no solo ha permitido prevenir millones de muertes en el mundo, un estimado de 19.8 millones de muertes en el primer año de vacunación (aproximadamente el 60% de muertes totales estimadas), sino que ha contribuido a mejorar la inmunidad individual y colectiva contra el virus y recuperar gran parte de nuestra vida cotidiana.⁷⁷

Es necesario resaltar la preocupación que debe generar en el mundo el efecto perjudicial de la inequidad y acceso a las vacunas, que es una amenaza aún mayor

que la reticencia a vacunarse. Deben incrementarse los suministros de vacunas, los centros de manufacturas calificados, los fondos de ayuda, resolverse nudos en la regulación y garantizar continuas y efectivas campañas informativas sobre los efectos beneficiosos de la vacunación.

En base a lo planteado, corresponde fortalecer las campañas de vacunación sobre todo para personas vulnerables y fomentar la aprobación completa de las vacunas empleadas en cada país, incluyéndolas en los esquemas nacionales.

Bibliografía

- Berkley S. Improving access to vaccines through tiered pricing. *Lancet*. 2014;383(9936):2265-7.
- Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2005;18(1):21-5.
- Rappuoli R. Science, health, longevity, and wealth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:12282.
- Whitney CG, Zhou F, Singleton J, Schuchat A. Benefits from immunization during the vaccines for children program era-United States, 1994-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(16):352-5.
- Jin P, Li J, Pan H, Wu Y, Zhu F. Immunological surrogate endpoints of COVID-2019 vaccines: the evidence we have versus the evidence we need. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:1-6.
- Yap C, Ali A, Prabhakar A, Prabhakar A, et al. Comprehensive literature review on COVID-19 vaccines and role of SARS-CoV-2 variants in the pandemic. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2021;9:1-21.
- Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:237.
- Fedson DS. Measuring protection: efficacy versus effectiveness. *Dev Biol Stand*. 1998;95:195-201.
- Zimmer C, Corum J, Wee SL, Kristoffersen M. Coronavirus Vaccine Tracker. *The New York Times*. Updated August 31, 2022. [Internet]. [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
- Rashedi R, Samieefar N, Masoumi N, Mohseni S, Rezaei N. COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts. *J Med Virol*. 2022;94(4):1294-9.
- World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Global Change Data Lab. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [Internet]. [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Viral Dynamics of SARS-CoV-2 Variants in Vaccinated and Unvaccinated Persons. *N Engl J Med*. 2021;385(26):2489-91.
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. *N Engl J Med*. 2021;385:585-94.
- Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, et al. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1337-43.
- Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Duration of protection against mild and severe disease by COVID-19 vaccines. *N Engl J Med*. 2022;386(340-350).
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15.
- Baden LR, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16.
- Haynes BF. A new vaccine to battle Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:470-1.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, et al. 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;397:99-111.
- Voysey M, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021;397:881-91.
- AZD1222 Vaccine met Primary Efficacy Endpoint in Preventing COVID-19. 2021. Available online: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222hlr.html> (accedido 25 febrero 2021).
- Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):39-51.
- Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(1):35-45.
- McDonald I, Murray SM, Reynolds CJ, Altmann DM, Boyton RJ. Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *NPJ Vaccines*. 2021;6:1-14.
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):626-36.
- Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. Published on line on Feb 24, 2021. *N Engl J Med*. 384:1412-23.
- Haas E, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data [published correction appears in *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212]. *Lancet*. 2021;397(10287):1819-29.
- Hall V, Foulkes F, Insalata F, et al. Protection against SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination and Previous Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(13):1207-20.
- UK Health Security Agency. The effectiveness of vaccination against long COVID. A rapid evidence briefing. [Internet]. 2022. Disponible en: https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?i_d=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff

31. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, et al. Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. *MedRxiv*. 17 de enero de 2022;2022.01.05.22268800.
32. Gardner BJ, Kilpatrick AM. Third doses of COVID-19 vaccines reduce infection and transmission 251 of SARS-CoV-2 and could prevent future surges in some populations: a modeling study. *medRxiv*. 2021;2021.10.25.21265500.
33. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205-11.
34. Cohen JA, Stuart RM, Rosenfeld K, Lyons H, et al. Quantifying the role of naturally- and vaccine-derived neutralizing antibodies as a correlate of protection against COVID-19 variants. *medRxiv*. 2021;2021.05.31.21258018.
35. Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2140364.
36. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation*. 2022;146(10):743-54.
37. Haas JW, Bender FL, Ballou S, et al. Frequency of Adverse Events in the Placebo Arms of COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2143955.
38. Hermann EA, Le B, Balte PP, et al. Association of Symptoms After COVID-19 Vaccination With Anti-SARS-CoV-2 Antibody Response in the Framingham Heart Study. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2237908-e2237908.
39. Aldridge RW, Yavlinsky A, Nguyen V, Eyre MT, Shrotri M, Navaratnam AMD, et al. Waning of SARS-CoV-2 antibodies targeting the Spike protein in individuals post second dose of ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and risk of breakthrough infections: analysis of the Virus Watch community cohort. *medRxiv*. 1 de enero de 2021;2021.11.05.21265968.
40. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, et al. Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence — 25 U.S. Jurisdictions, April 4–December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:132-8.
41. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, et al. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:2413-20.
42. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med*. 385(26):2421-30.
43. Stowe J, Andrews N, Kirsebom F, Ramsay M, Lopez Bernal J. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation: test negative case-control study. UK Health Security Agency. [Internet]. [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: <https://khub.net/documents/135939561/430986542/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+Omicron+and+Delta+hospitalisation+-+test+negative+case-control+study.pdf/d0e803c0-3dd2-0c1b-03b8-0a12fd211980>
44. Tenforde MW, Self WH, Gaglani M, et al. Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death — United States, March 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep EPub*. 18 de marzo de 2022;
45. Bowen JE, Addetia A, Dang HV, Stewart C, Brown JT, Sharkey WK, et al. Omicron spike function and neutralizing activity elicited by a comprehensive panel of vaccines. *Science*. 2022;377(6608):890-4.
46. Collie S, Nayager J, Bamford L, Bekker LG, Zylstra M, Gray G. Effectiveness and Durability of the BNT162b2 Vaccine against Omicron Sublineages in South Africa. *N Engl J Med*. 2022;387(14):1332-3.
47. Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Bucahn SA, et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ*. 2022;378:e071502.
48. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1377-80.
49. Arbel R, Sergienko R, Friger M, et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nat Med*. 2022;28:1486-90.
50. World Health Organization. Interim Statement on COVID-19 vaccines in the context of the circulation of the Omicron SARS-CoV-2 Variant from the WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC) [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/11-01-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-cov-2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition>
51. Organización Mundial de la Salud. Declaración provisional sobre las vacunas contra la COVID-19, en el contexto de la circulación de la variante ómicron del SARS-CoV-2, del Grupo Consultivo Técnico de la OMS sobre la Composición de las Vacunas contra la COVID-19 (TAG-CO-VAC) [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/11-01-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-cov-2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition>
52. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose- August 31, 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>
53. Pfizer Press release. Pfizer and BioNTech Announce Updated Clinical Data for Omicron BA.4/BA.5-Adapted Bivalent Booster Demonstrating Substantially Higher Immune Response in Adults Compared to the Original COVID-19 Vaccine. 4 noviembre 2022 [Internet]. Pfizer Press release. 2022. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-updated-clinical-data-omicron>
54. Zou J, Patel S, Tompkins K, Muik A. Neutralization of BA.4-BA.5,

- BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent Vaccine. *N Engl J Med.* 2023;388(9):854-7.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID Data Tracker. Rates of COVID-19 Cases and Deaths by Vaccination Status [Internet]. [citado 31 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#rates-by-vaccine-status>
 56. Arbel R, Perets A, Sergienko R, Friger M, et al. Effectiveness of the Bivalent mRNA Vaccine in Preventing Severe COVID-19 Outcomes: An Observational Cohort Study. Posted Jan 3, 2023. SSRN Preprints Lancet [Internet]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4314067>
 57. Mandavilli A. F.D.A. Outlines a Plan for Annual Covid Boosters. The New York Times January 23, 2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2023/01/23/health/covid-boosters-fda.html>
 58. Bates TA, Leier HC, McBride SK, Schoen D, et al. An extended interval between vaccination and infection enhances hybrid immunity against SARS-CoV-2 variants. Published January 26, 2023. *JCI Insight.* 2023;8(5):e165265.
 59. The Lancet. COVID-19 in Latin America—emergency and opportunity. *The Lancet.* 2021;398(10295):93.
 60. Solís ME, Jaramillo A, Gonzalez RV, Janampa N, et al. Effectiveness of the Inactivated SARS-CoV-2 (Vero Cell) Vaccine in Peruvian Health Workers. *Life.* 2022;12:1318.
 61. Silva J, Soto P, Escobar S, Fernandez M, Moscoso M, Solari L, Mayta P. Efectividad de la vacuna BBIBP-CorV para prevenir infección y muerte en personal de salud, Perú 2021 [Internet]. Instituto Nacional de Salud. Repositorio Científico; Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/handle/20.500.14196/1318>
 62. López L, Portugal W, Huamán K, Obregón C. Efectividad de vacunas COVID-19 y riesgo de mortalidad en Perú: un estudio poblacional de cohortes pareadas. *Fac Med Internet.* 2022;83(2):87-94.
 63. Ministerio de Salud. Despacho Ministerial. Resumen Ejecutivo de Trazadores COVID-19 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus180322.pdf>
 64. Ministerio de Salud del Perú. Reporte: Sala situacional COVID-19 Perú. Vacuna COVID-19 en el Perú. Acceso el 16 de marzo de 2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/vacunas-covid19.asp>
 65. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. Acceso 02 de marzo de 2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
 66. Caycho-Rodríguez T, Carbajal-León C, Vivanco-Vidal A, Saroli-Aranibar D. Intention to vaccinate against COVID-19 in Peruvian older adults. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2021;56:245-6.
 67. Vizcardo D, Figueroa L, Nole-Vara A, Pizarro K, et al. Sociodemographic Predictors Associated with the Willingness to Get Vaccinated against COVID-19 in Peru: A Cross-Sectional Survey. *Vaccines.* 2022;10:48.
 68. Corrales C, Alberto JM. Percepciones de la Aceptación de la Vacuna contra el COVID-19 en Personas Que Acuden a un Mercado Popular en Arequipa 2021. *Univ Nac San Agustín Arequipa Perú* [Internet]. 2021 [citado 15 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.unsa.edu.pe/items/1c1864cf-e543-4fa9-9f2c-1a2795e64eaa>
 69. Lazarus JV, Wyka K, White TM, Picchio C, et al. A survey of COVID-19 vaccine acceptance across 23 countries in 2022. *Nat Med.* 2023;29(2):366-75.
 70. Mayta-Trsitán P, Aparco JP. Use of experimental vaccine outside of clinical trial: The “Vacunagate” case. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021;38:203-5.
 71. Kenyon G. Vacuna-gate escalates in Peru. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:463.
 72. Karachaliou M, Moncunill G, Espinosa A, Castaño-Vinuales G, et al. SARS-CoV-2 infection, vaccination, and antibody response trajectories in adults: a cohort study in Catalonia. *BMC Med.* 2022;20(1):347.
 73. Department of Health & Social Care. United Kingdom. Independent report. JCVI statement on the COVID-19 vaccination programme for 2023: 8 November 2022. Updated 27 January 2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-programme-for-2023-jcvi-interim-advice-8-november-2022/jcvi-statement-on-the-covid-19-vaccination-programme-for-2023-8-november-2022>
 74. Arbel R, Sergienko R, Friger M, et al. Second Booster Vaccine and Covid-19 Mortality in Adults 60 to 100 Years Old. Published on March 24, 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1478439/v1>
 75. World Health Organization. SAGE updates COVID-19 vaccination guidance [Internet]. 2023 [citado 30 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance>
 76. Meagan C. Fitzpatrick et al. Two Years of U.S. COVID-19 Vaccines Have Prevented Millions of Hospitalizations and Deaths [Internet]. To the Point (blog), Commonwealth, Dec. 13. 2022; Disponible en: <https://doi.org/10.26099/whsf-fp90>
 77. Watson OJ, Barmsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1293-302.
 78. Rahman MM, Masum MHU, Wajed S, Talukder A. A comprehensive review on COVID-19 vaccines: development, effectiveness, adverse effects, distribution and challenges. *Virus Dis.* 2022;33(1):1-22.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

José Luis Cabrera Rivero

Clínica Internacional Sede San Borja,

Av. Guardia Civil 421 - 433. Lima - Perú

E-mail: jcabrera@cinternacional.com.pe