

Vacunación Covid-19: ¿Cuál es la evidencia para extender en intervalo entre las dosis?

Gareth Iacobucci, Elisabeth Mahase

BMJ, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n18>, 6 de enero, 2021.

El 30 de diciembre, los cuatro directores médicos del Reino Unido anunciaron que las segundas dosis de las vacunas covid deberían administrarse hacia el final de las 12 semanas, en lugar de las 3-4 semanas recomendadas anteriormente. Gareth Iacobucci y Elisabeth Mahase analizan las preguntas que esto ha planteado.

¿Por qué el gobierno ha dado el paso de retrasar la segunda dosis?

En una carta enviada al personal sanitario el 30 de diciembre, el NHS de Inglaterra dijo que se había tomado la decisión de priorizar la administración de las primeras dosis de vacuna (ya sea la de Pfizer y BioNTech o la de la Universidad de Oxford y AstraZeneca) al mayor número posible de personas en la lista de prioridad para "proteger al mayor número de personas en riesgo en general, en el menor tiempo posible".¹ Retrasar la segunda dosis significa que el proceso de priorización "tendrá un mayor impacto en la reducción de la mortalidad, de la enfermedad grave, en las hospitalizaciones, y en la protección del NHS y de los servicios de salud equivalentes", dijo.

¿Por qué se tomó esta decisión?

En una carta a los profesionales enviada el 31 de diciembre, en la que exponía el "fundamento científico y de salud pública" del cambio en el programa de dosificación,² los jefes médicos dijeron que la escasez de vacunas era una de las principales razones del cambio de enfoque. "Tenemos que asegurarnos de maximizar el número de personas elegibles que reciben la vacuna. Actualmente, la principal barrera para esto es la disponibilidad de vacunas, un problema mundial, y seguirá siendo así durante varios meses y, lo que es más importante, durante el período crítico de invierno. La disponibilidad de la vacuna AZ [AstraZeneca] reduce, pero no elimina, este gran problema. La escasez de vacunas es una realidad que no se puede desestimar".

¿Cuál es la evidencia para cambiar el esquema?

No hay mucha para la vacuna Pfizer-BioNTech, ya que los ensayos no compararon diferentes intervalos de dosis ni compararon una con dos dosis. Los ensayos de la vacuna Oxford-AstraZeneca incluyeron diferentes espaciamientos entre las dosis, y encontraron que una brecha más larga (dos a tres meses) conducía a una mayor respuesta inmune, pero el número total de participantes fue pequeño. En el estudio del Reino Unido, el 59% (1407 de 2377) de los participantes que recibieron dos dosis estándar recibieron la segunda dosis entre nueve y 12 semanas después de la primera. En el estudio de Brasil, solo el 18,6% (384 de 2063) recibió una segunda dosis entre nueve y 12 semanas después de la primera.³ Los resultados del ensayo combinado, publicados en The Lancet,⁴ encontraron que la eficacia de la vacuna 14 días después de una segunda dosis fue mayor en el grupo que tuvo más de seis semanas entre las dos dosis (65,4%) que en el grupo que tuvo menos de seis semanas entre las dosis (53,4%).

En su declaración conjunta, los directores médicos dijeron que los datos proporcionados a la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) mostraban que, aunque se logró una eficacia óptima a través de dos dosis, ambas vacunas “ofrecen una protección considerable después de una sola dosis, al menos en término corto.”

Stephen Evans, profesor de farmacoepidemiología en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, dijo: “En un mundo ideal, las decisiones sobre los tratamientos solo se tomarían dentro de los parámetros exactos de los ensayos que se han realizado. En el mundo real, esto nunca es así. . . Sabemos que vacunar solo a la mitad de una población vulnerable supondrá un aumento notable de los casos de covid-19, con todo lo que ello conlleva, incluidas las muertes. Cuando los recursos de dosis y personas a vacunar son limitados, entonces vacunar a más personas con potencialmente menor eficacia es demostrablemente mejor que una eficacia más completa en solo la mitad ”.

¿Qué tan efectiva es una sola dosis?

Un artículo publicado en el New England Journal of Medicine, declaró que la eficacia de la vacuna Pfizer-BioNTech fue del 52,4% entre la primera y la segunda dosis (con 21 días de diferencia).⁵ Sin embargo, Public Health England (PHE) dijo en su "libro verde" que, durante el ensayo de fase III, la mayoría de los fallos de la vacuna se produjeron en los días inmediatamente posteriores a la primera dosis, lo que indica que la protección a corto plazo comienza alrededor del día 10.⁶ Al observar los datos del día 15 al 21, se calculó que la eficacia contra el covid-19 sintomático fue de alrededor del 89% (intervalo de confianza del 95% del 52% al 97%). Mientras tanto, Pfizer ha dicho que no tiene pruebas de que la protección dure más de 21 días.

En el caso de la vacuna Oxford-AstraZeneca, PHE dijo: “Se observó una alta protección contra la hospitalización desde 21 días después de la primera dosis hasta dos semanas después de la segunda dosis, lo que sugiere que una sola dosis proporcionará una alta protección a corto plazo contra la enfermedad grave. . . Un análisis exploratorio de los participantes que habían recibido una dosis estándar de la vacuna sugirió que la eficacia contra el covid-19 sintomático fue del 73% (IC del 95%: 48,79-85,76%)”.

¿Qué dicen los fabricantes?

En una declaración conjunta, Pfizer y BioNTech dijeron: “La seguridad y eficacia de la vacuna no se ha evaluado en diferentes programas de dosificación, ya que la mayoría de los participantes del ensayo recibieron la segunda dosis dentro de la ventana especificada en el diseño del estudio. . . No hay datos que demuestren que la protección después de la primera dosis se mantenga después de 21 días ”.

La Agencia Europea de Medicamentos ha dicho que la brecha entre la primera y la segunda dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech no debe exceder los 42 días. “Cualquier cambio en esto requeriría una variación de la autorización de comercialización, así como de más datos clínicos para respaldar dicho cambio; de lo contrario, se consideraría como un 'uso no indicado en la etiqueta'”, dijo la agencia.⁷

AstraZeneca no respondió a una solicitud de comentarios de The BMJ.

¿Cómo han respondido los médicos?

La BMA (British Medical Association) ha calificado la decisión del gobierno de "irrazonable y totalmente injusta" y dijo que podría causar "enormes problemas logísticos" para las prácticas generales y los centros de vacunación.⁸ Los médicos de cabecera y los líderes clínicos han dicho a la BMA que retrasar las segundas dosis ya prometidas "tendrá un impacto en el bienestar emocional de sus pacientes más vulnerables y en riesgo".

Richard Vautrey, presidente del Comité de Médicos Generales de la BMA, dijo: "La decisión de pedir a los médicos de cabecera, con tan poco tiempo de antelación, que vuelvan a programar a los pacientes a tres meses, también causará enormes problemas logísticos para casi todos los lugares y prácticas de vacunación. Por ejemplo, para hacer contacto incluso con solo 2000 pacientes ancianos o vulnerables, se necesitará un equipo de cinco personas en una consulta aproximadamente una semana, y eso es simplemente insostenible".

Dijo que se deberían respetar las reservas para los miembros más antiguos y vulnerables.

¿Seguirán siendo válidos los formularios de consentimiento?

Los médicos de cabecera le dijeron a el BMJ que los pacientes dan su consentimiento a las dos dosis de la vacuna durante su cita para la primera dosis, pero no podían especificar qué significarían estos cambios para ese consentimiento. Dijeron que los pacientes estaban comprensiblemente preocupados por el cambio y pidieron al gobierno que les brindara una explicación clara de por qué había sucedido.

¿Qué se les dice a los pacientes sobre su comportamiento después de una dosis?

Los pacientes reciben un folleto cuando asisten a las citas de vacunación,⁹ y este se ha actualizado para reflejar los últimos cambios en la dosificación. Les dice a los pacientes que se necesitan de una a dos semanas para que la protección se acumule después de la primera dosis. Aconseja: "Como todos los medicamentos, ninguna vacuna es completamente eficaz, por lo que debe continuar tomando las precauciones recomendadas para evitar infecciones. Algunas personas aún pueden contraer covid-19 a pesar de recibir una vacuna, pero esto debería ser menos grave".

¿Cómo ven otros países el cambio de política?

El sitio de noticias estadounidense STAT se refirió a la medida como "convertir efectivamente [al Reino Unido] en un laboratorio viviente".¹⁰ Acusó al Reino Unido de basar su nuevo calendario de vacunación "en pequeñas porciones de evidencia extraídas de 'subconjuntos de subconjuntos' de participantes en ensayos clínicos . . . y en los principios generales de la vacunación en lugar de hacerlo en la investigación real de las vacunas específicas que se

utilizan ". Añadió: "Si los esfuerzos tienen éxito, el mundo habrá aprendido mucho. Si fallan, el mundo también habrá obtenido información importante, aunque algunos temen que pueda tener un alto costo".

Pero Andrew Pollard, director del Grupo de Vacunas de Oxford e investigador principal del ensayo de esta vacuna, dijo que ampliar la brecha entre las vacunas tiene sentido biológico. "Generalmente, una brecha más larga entre las dosis de la vacuna conduce a una mejor respuesta inmune, y la segunda dosis provoca un mejor refuerzo. (Con la vacuna contra el VPH para niñas, por ejemplo, la brecha es de un año y da mejores respuestas que una brecha de un mes). Según los ensayos de la vacuna de Oxford, hay un 70% de protección después de la primera dosis hasta la segunda dosis, y las respuestas del sistema inmunológico fue aproximadamente tres veces mayor después de la segunda dosis, cuando la segunda dosis se retrasó, comparando la segunda dosis después de cuatro semanas con la segunda dosis después de 2-3 meses", dijo a BMJ, refiriéndose al resumen de las características del producto de la MHRA.¹¹

"Con la vacuna Pfizer, no hay datos publicados que comparen intervalos más cortos y más largos entre las dosis, porque todos los participantes recibieron la segunda dosis a las 3-4 semanas. Sin embargo, la biología es sencilla y será la misma que con todas las vacunas. . . El sistema inmunológico recuerda la primera dosis y responderá si la última dosis es a las tres semanas o a los tres meses".

En un comunicado, la Sociedad Británica de Inmunología dijo: "La mayoría de los inmunólogos estarían de acuerdo en que retrasar una segunda dosis de 'refuerzo' de una vacuna antigénica proteica (como las dos vacunas covid-19 aprobadas) en ocho semanas probablemente no tendría un efecto negativo sobre la respuesta inmunitaria general posterior al refuerzo. Tampoco esperaríamos que surgieran problemas de seguridad específicos para el individuo debido a la demora de la segunda dosis, aparte de un mayor riesgo potencial de enfermedad durante el período extendido debido a una protección reducida".

Sin embargo, en un artículo de BMJ Opinion, John Robertson, profesor de cirugía en la Universidad de Nottingham, y sus colegas, advirtieron que se sabía menos sobre el comportamiento de la vacuna Pfizer debido a la nueva tecnología de ARNm que utiliza.¹² "Maximizar la cobertura con la primera dosis según lo previsto por los CMO (Chief Medical Officer), podría representar un mayor riesgo para los grupos que ya son de alto riesgo / prioridad", dijeron. Pidieron que la segunda dosis de esta vacuna se suministre el día 21 "hasta que la MHRA y / o el JCVI [Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización] pongan a disposición del público los datos en los que se basa la recomendación del JCVI para una revisión científica independiente" y para ensayos controlados aleatorios para comparar los esquemas de dosificación.

Un portavoz del Departamento de Salud y Asistencia Social de Inglaterra dijo: "Según lo acordado por los cuatro directores médicos del Reino Unido y los expertos médicos del Comité Conjunto independiente de Vacunación e Inmunización, los datos proporcionados por los fabricantes demostraron que ambas vacunas ofrecen una considerable protección para los pacientes después de la primera dosis.

"Esta medida tendrá el mayor impacto en la reducción de la mortalidad, las enfermedades graves y las hospitalizaciones, ayudando a proteger el NHS y salvar vidas".

¿Algún otro país va a hacer lo mismo?

Según los informes, el ministro de salud alemán, Jens Spahn, pidió al Instituto Robert Koch, la agencia de control de enfermedades del país, que estudiara la posibilidad de ampliar el período entre la primera y la segunda dosis de vacuna, según The Guardian.¹³ Mientras tanto, en Dinamarca, el Instituto de Enfermedades Infecciosas ha dicho estaba siguiendo de cerca la situación del Reino Unido y que estaba considerando un intervalo de tres a seis semanas entre las dosis.

¿Podría la brecha conducir a la aparición cepas de SARS-CoV-2 resistentes a las vacunas?

Paul Bieniasz, un retrovirologo de la Universidad Rockefeller, que está estudiando cómo el virus puede adquirir mutaciones, advirtió que el Reino Unido estaba corriendo el riesgo de fomentar formas de virus resistentes a las vacunas. Le dijo al sitio de noticias STAT: "Mi preocupación, como virólogo, es como si quisieras hacer una cepa resistente a las vacunas, lo que harías es crear una cohorte de individuos parcialmente inmunizados entre los dientes de una infección viral altamente prevalente."¹⁴

Cuando se le preguntó acerca de esta preocupación, un portavoz del Departamento de Salud y Asistencia Social no respondió directamente a la pregunta, sino que dijo que era "vital que hagamos todo lo posible para proteger de forma rápida y segura a la mayor cantidad posible de personas vulnerables de este virus" y que los datos de los fabricantes mostraron una protección considerable para los pacientes después de la primera dosis.

¿Cuáles son las implicaciones de este movimiento para la adopción de las vacunas?

A algunos expertos les preocupa que tener un gran número de personas solo parcialmente protegidas durante varios meses podría llevar a que algunas personas contraigan covid mientras esperan la segunda dosis, lo que podría afectar la confianza de las personas en la efectividad de las vacunas.

La Sociedad Británica de Inmunología ha pedido al comité asesor sobre vacunas del gobierno que ponga a disposición de inmediato la "evidencia completa de las decisiones sobre las vacunas covid-19" para generar confianza pública. "Es importante tener acceso a la evidencia y la justificación detrás de las decisiones de salud pública que se toman", dijo en un comunicado.¹⁵ "El gobierno ha confirmado que la apertura y la transparencia son vitales. La Sociedad Británica de Inmunología continuará monitoreando y defendiendo esto".

References

1. [↵](#)
NHS. Letter to chief executives of all NHS trusts and foundation trusts. 30 Dec 2020. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/12/C0994-System-letter-COVID-19-vaccination-deployment-planning-30-December-2020.pdf>.
2. [↵](#)
Department for Health and Social Care. Letter to the profession from the UK chief medical officers regarding the UK covid-19 vaccination programmes. 31 Dec 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/letter-to-the-profession-from-the-uk-chief-medical-officers-on-the-uk-covid-19-vaccination-programmes/letter-to-the-profession-from-the-uk-chief-medical-officers-regarding-the-uk-covid-19-vaccination-programmes>.
3. [↵](#)
Supplementary appendix. [https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1/attachment/4fb6f146-1b38-48e0-89cb-213bc4dca7ec/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(20)32661-1/attachment/4fb6f146-1b38-48e0-89cb-213bc4dca7ec/mmc1.pdf).
4. [↵](#)
Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al., 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. Lancet2020;S0140-6736(20)32661-1. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1. pmid:33306989[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
5. [↵](#)
Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al., C4591001 Clinical Trial Group . Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. N Engl J Med2020;383:2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577. pmid:33301246 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
6. [↵](#)
Greenbook chapter 14a: Covid-19—SARS-CoV
2. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948757/Greenbook_chapter_14a_v4.pdf.
7. [↵](#)
EU says interval between Pfizer vaccine doses should be respected. Reuters. 4 Jan 2020. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-ema-pfizer-idUSKBN2991Z3>.
8. [↵](#)
Mahase E. Covid-19: Order to reschedule and delay second vaccine dose is “totally unfair,” says BMA. BMJ2020;371:m4978. doi:10.1136/bmj.m4978 pmid:33384299 [FREE Full TextGoogle Scholar](#)
9. [↵](#)
Public Health England. Covid-19 vaccination: what to expect. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948780/PHE_11920_Covid-19_what_to_expect_v2.pdf.

10. [↵](#)
Branswell H. Britain takes a gamble with Covid-19 vaccines, upping the stakes for the rest of us. 4 Jan 2021. <https://www.statnews.com/2021/01/04/britain-takes-a-gamble-with-covid-19-vaccines-upping-the-stakes-for-the-rest-of-us>.
11. [↵](#)
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Information for healthcare professionals on covid-19 vaccine AstraZeneca. 5 Jan 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca/information-for-healthcare-professionals-on-covid-19-vaccine-astrazeneca>.
12. [↵](#)
Robertson J, et al. Covid-19 vaccines: to delay or not to delay second doses. BMJ Opinion. 5 Jan 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/05/covid-19-vaccines-to-delay-or-not-to-delay-second-doses>.
13. [↵](#)
Henley J, Oltermann P, Willsher K. Germany and Denmark consider delaying second covid vaccine dose. *Guardian*. 4 Jan 2020. <https://www.theguardian.com/world/2021/jan/04/germany-denmark-second-dose-covid-vaccine>.
14. [↵](#)
Branswell H
. Britain takes a gamble with Covid-19 vaccines, upping the stakes for the rest of us. Stat2021. <https://www.statnews.com/2021/01/04/britain-takes-a-gamble-with-covid-19-vaccines-upping-the-stakes-for-the-rest-of-us>.[Google Scholar](#)
15. [↵](#)
British Society for Immunology. Statement on covid-19 vaccine dosing schedules. <https://www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/COVID-19-vaccine-dosing-schedules>.