**Consideraciones para reforzar la respuesta inmune a la vacuna contra COVID-19**

Una nueva ola de casos de COVID-19 causada por la altamente transmisible

variante delta está exacerbando la

crisis mundial de salud pública, y ha llevado a considerar la

necesidad potencial, y el momento óptimo, de aplicar dosis de refuerzo

para poblaciones vacunadas.

Aunque la idea de mayor reducción del número de casos de COVID-19 mejorando

la inmunidad en las personas vacunadas es atractiva, cualquier decisión

de hacerlo debe basarse en ensayos y considerar los

beneficios y riesgos para las personas y la sociedad. Las vacunas siguen siendo eficaces contra enfermedad grave,

incluida la causada por la variante delta. La mayoría de los

estudios observacionales en los que se basa esta conclusión

son, sin embargo, preliminares y difíciles de interpretar

precisamente debido a potenciales confusiones y selectivas

informes. Un escrutinio público y cuidadoso de la evolución de

datos se necesitará para asegurar que las decisiones sobre

los refuerzos estén basados en ciencia confiable más que en

política. Incluso si finalmente se demostrara que el refuerzo

disminuyera el riesgo a mediano plazo de enfermedades graves, los suministros actuales de vacunas podrían salvar más vidas si se usan en

poblaciones no vacunadas previamente que si se utilizan como

refuerzos en poblaciones vacunadas.

El impulso podría ser apropiado para algunas personas en

a quien la vacunación primaria, definida aquí como la

serie original de una o dos dosis de cada vacuna,

podría no haber inducido una protección adecuada, por ejemplo,

receptores de vacunas de baja eficacia o aquellos que son

inmunodeprimidos

(aunque las personas que no respondieron adecuadamente a la vacunación primaria también podrían no responder bien a un refuerzo). No se sabe si

tales individuos inmunodeprimidos recibirían

más beneficio de una dosis adicional de la misma vacuna

o de una vacuna diferente que pueda complementar la

respuesta inmune primaria.

En última instancia, el impulso podría ser necesario en la

población debido a la disminución de la inmunidad a la

vacunación o porque variantes que expresan nuevos antígenos

han evolucionado hasta el punto en que las respuestas inmunitarias a

los antígenos de la vacuna original ya no protegen adecuadamente

contra los virus que circulan actualmente.

Aunque los beneficios de la vacunación primaria COVID-19

claramente superan los riesgos, podría haber riesgos si los impulsores

se introducen de forma generalizada demasiado pronto o con demasiada frecuencia,

especialmente con vacunas que pueden tener efectos secundarios inmunomediados

(como miocarditis, que es más común después de la segunda dosis de algunas vacunas de ARNm, o el síndrome de Guillain-Barré, que se ha asociado con

vacunas COVID-19 vectorizadas por adenovirus). Si un refuerzo innecesario

provoca reacciones adversas significativas podría tener implicaciones para la aceptación de la vacuna que van más allá de la vacunación para COVID-19. Por lo tanto, un impulso generalizado debería

realizarse sólo si hay pruebas claras de que es

apropiado.

Los resultados de los ensayos aleatorizados han demostrado de forma fiable

la alta eficacia inicial de varias vacunas, y, de manera menos confiable, los estudios observacionales han intentado evaluar

los efectos sobre variantes particulares o la durabilidad de

eficacia de la vacuna, o ambas. El apéndice identifica y

describe los informes formales e informales de estos

estudios. Parte de esta literatura involucra revisión por pares

publicaciones; sin embargo, algunos no lo hacen, y es probable que

algunos detalles sean muy erróneos y que haya habido un énfasis indebidamente selectivo en resultados particulares.

Juntos, sin embargo, estos informes proporcionan un análisis parcial pero

útil de la situación cambiante, y de algunos

surgen hallazgos claros. La figura resume los reportes que estimaron la eficacia de la vacuna por separado para

enfermedad grave (definida de diversas maneras) y para cualquier

Infección por SARS-CoV-2, tramando una contra la otra. Un hallazgo consistente es que la eficacia de la vacuna es sustancialmente

mayor contra enfermedad grave que contra cualquier infección;

Además, la vacunación parece ser sustancialmente

protector contra la enfermedad grave de todas las principales variantes virales. Aunque la eficacia de la mayoría de las vacunas contra

la enfermedad sintomática es algo menor para la variante delta

que para la variante alfa, todavía hay una alta

eficacia de la vacuna tanto contra síntomas graves como para enfermedad debida a la variante delta.

Por lo tanto, la evidencia actual no parece mostrar una

necesidad de impulso en la población general, en la que

la eficacia contra la enfermedad grave sigue siendo alta. Incluso si

la inmunidad humoral parece disminuir, las reducciones en

el título de anticuerpos neutralizantes no necesariamente predice

reducciones en la eficacia de la vacuna a lo largo del tiempo y reducciones

en la eficacia de la vacuna contra la enfermedad leve no necesariamente

predicen reducciones en la eficacia (normalmente más alta)

contra enfermedades graves. Este efecto podría deberse a

que la protección contra enfermedades graves no sólo está mediada por

respuestas de anticuerpos, que pueden ser de duración relativamente corta

para algunas vacunas, sino también por respuestas de memoria y

inmunidad mediada por células, que generalmente son más largas.

La capacidad de las vacunas que presentan los antígenos de

fases anteriores de la pandemia (en lugar de antígenos específicos de variantes) para provocar respuestas inmunes humorales

contra las variantes actualmente circulantes indica que

estas variantes aún no han evolucionado hasta el punto en que

es probable que escapen a las respuestas inmunitarias de la memoria

inducida por esas vacunas. Incluso sin cambios en

eficacia de la vacuna, aumentar el éxito en la entrega de vacunas

a grandes poblaciones conducirá inevitablemente a un aumento

número de casos irruptivos, especialmente si la vacunación

conduce a cambios de comportamiento en los vacunados.

Los ensayos aleatorizados son relativamente fáciles de interpretar de manera confiable, pero existen desafíos sustanciales en la estimación de la

eficacia de los estudios observacionales realizados en el

contexto de rápida implantación de vacunas. Las estimaciones pueden ser

confusas tanto por las características del paciente al comienzo del

lanzamiento de la vacuna y por factores variables en el tiempo que son

perdidos por los registros de salud electrónicos. Por ejemplo, aquellos

clasificados como no vacunados pueden incluir algunos que fueron

de hecho vacunados, algunos que ya están protegidos por

infección previa, o algunos cuya vacunación fue

diferida debido a los síntomas de COVID-19. La probabilidad

de que existan diferencias sistemáticas entre los vacunados

y los individuos no vacunados puede aumentar a medida que más personas se vacunan y que los patrones de interacción social

entre personas vacunadas y no vacunadas cambien.

Una eficacia aparentemente reducida entre las personas inmunizadas en

el comienzo de la pandemia también podría surgir porque

individuos con alto riesgo de exposición (o de complicaciones)

fueron priorizados para la inmunización temprana. Entre

personas vacunadas, una mayor parte de la enfermedad grave podría estar en

individuos inmunodeprimidos, y es más probable que se le ofrezca vacunación a pesar de que su eficacia es menor que en otras personas.

Diseños de test negativos, que comparan el estado de vacunación de las personas que

dieron positivo y los que dieron negativo, pueden

a veces reducir la confusión, pero no evitan la

distorsión de los resultados debido al llamado sesgo de colisionador.

La probabilidad de que los individuos con infección por COVID-19 asintomática o leve busquen testearse podrían verse influenciadas

por si están vacunados. Además, los resultados

puede verse afectados con el tiempo por el estrés variable en los servicios de salud. Sin embargo, estudios observacionales cuidadosos que

examinan la eficacia contra enfermedades graves siguen siendo útiles y

tienen menos probabilidades de verse afectados por sesgos dependientes del diagnóstico

a lo largo del tiempo que los estudios observacionales de enfermedades más leves,

y, por lo tanto, podría proporcionar indicadores útiles de cualquier

cambios en la protección inducida por vacunas.

Hasta la fecha, ninguno de estos estudios ha proporcionado

evidencia de una protección sustancialmente declinante contra

enfermedad grave, incluso cuando parece haber disminuciones

a lo largo del tiempo en la eficacia de la vacuna contra los síntomas

enfermedad. En un estudio en Minnesota, EEUU, estimaciones puntuales

de la eficacia de las vacunas de ARNm frente a la hospitalización

aparecieron más bajas en julio de 2021, que en los

6 meses previos, pero estas estimaciones tenían intervalos de confianza amplios

y podrían haber sido afectadas por algunos de los

problemas descritos anteriormente. De interés, efectividad reportada

contra la enfermedad grave en Israel fue menor entre la gente

vacunados en enero o abril que en aquellos

vacunados en febrero o marzo, ejemplificando la

dificultad de interpretar tales datos. Un informe reciente sobre la

experiencia en Israel durante las primeras 3 semanas de

Agosto de 2021, justo después de que se aprobaran las dosis de refuerzo y

comenzaran a desplegarse ampliamente, ha sugerido la eficacia de un

tercera dosis (relativa a dos dosis). El seguimiento medio fue,

sin embargo, solo alrededor de 7 días-persona (menos de lo esperado

basado en el aparente diseño del estudio); quizás más

importante, un efecto protector a muy corto plazo no

implica necesariamente un beneficio a largo plazo que vale la pena.

En EE.UU., un gran número de adultos están completamente vacunados, gran número no está vacunado y las comparaciones sistemáticas

entre ellos están en curso. Informes recientes de grandes

estudios (uno de COVID-NET13 de los CDC de EE. UU. y

dos de las principales organizaciones de mantenimiento de la salud)

demuestran la alta eficacia continua de la

vacunación contra enfermedad grave u hospitalización.

Aunque las vacunas son menos eficaces contra enfermedades asintomáticas o contra la transmisión que contra

enfermedad grave, incluso en poblaciones con niveles bastante altos

las tasas de vacunación de los no vacunados siguen siendo las principales

impulsores de la transmisión y ellos mismos están en el más alto

riesgo de enfermedad grave. Si nuevas variantes que pueden escapar

las vacunas actuales van a evolucionar, es más

probable que lo hagan a partir de cepas que ya se habían convertido en

prevalentes. La efectividad de impulsar contra

las principales variantes que ahora circulan y contra las variantes más nuevas podrían ser mayores y duraderas si el

el antígeno de la vacuna de refuerzo está diseñado para coincidir con los principales

variantes circulantes.

Ahora hay una oportunidad para

estudiar los potenciadores basados ​​en variantes antes de que sea masivamente

necesarios. Se utiliza una estrategia similar para las vacunas anti influenza, para las cuales cada vacuna anual se basa en la

los datos más actuales sobre las cepas circulantes, aumentando

la probabilidad de que la vacuna siga siendo eficaz incluso

si hay una mayor evolución de la cepa.

El mensaje de que el impulso pronto podría ser necesario, si no está

justificado por datos y análisis sólidos, podría afectar negativamente

confianza en las vacunas y socavar los mensajes sobre

el valor de la vacunación primaria. Autoridades de salud pública

también debe considerar cuidadosamente las consecuencias para

campañas de vacunación primaria de refuerzos que respaldan únicamente

para vacunas seleccionadas. Programas de refuerzo que afectan a algunos

pero no todas las vacunas pueden ser difíciles de implementar, por lo que

será importante basar las recomendaciones en una completa

datos sobre todas las vacunas disponibles en un país, para considerar la

logística de la vacunación y desarrollar una clara política de salud pública

antes de impulsar.

Si los impulsores (ya sea que expresen original o variante

antígenos) se van a utilizar en última instancia, será necesario

identificar circunstancias específicas en las que el

los beneficios indirectos de hacerlo son, en general, claramente

beneficioso. La investigación adicional podría ayudar a definir tales

circunstancias. Además, dado el robusto refuerzo

en la respuesta reportado para algunas vacunas, refuerzos adecuados

podrían lograrse a dosis más bajas, potencialmente

con preocupaciones de seguridad reducidas. Dadas las lagunas de datos, cualquier

amplio despliegue de impulsores debe ir acompañado de un

plan de recopilar datos confiables sobre qué tan bien están funcionando

y cuán seguros son. Su eficacia y seguridad podrían,

en algunas poblaciones, ser evaluado de manera más confiable durante

implementación a través de una asignación al azar a gran escala,

preferentemente de individuos en lugar de grupos.

Por lo tanto, cualquier decisión sobre la necesidad de impulsar o

el momento del refuerzo debe basarse en análisis cuidadosos de

datos clínicos o epidemiológicos adecuadamente controlados, o

ambos, lo que indica una reducción persistente y significativa

en enfermedad grave, con una evaluación de riesgo-beneficio que

considera el número de casos graves que el impulso

se espera que prevenga, junto con la evidencia sobre

si es probable que un régimen de refuerzo específico sea seguro

y eficaz contra las variantes que circulan actualmente. Como

hay más información disponible, primero puede proporcionar

evidencia de que se necesita un impulso en algunas subpoblaciones.

Sin embargo, estas decisiones de alto riesgo deben basarse en

datos revisados ​​por pares y disponibles públicamente y robustos

discusión científica internacional.

Las vacunas que están disponibles actualmente son seguras,

eficaz y salvan vidas. El suministro limitado de estas

vacunas salvará más vidas si se pone a disposición de

personas que tienen un riesgo apreciable de enfermedades graves y

aún no han recibido ninguna vacuna. Incluso si algún beneficio puede

en última instancia, obtenerse del impulso, no superará

los beneficios de brindar protección inicial al

sin vacunar. Si las vacunas se implementan donde

hacen el mayor bien posible, podrían acelerar el final de la

pandemia al inhibir la evolución ulterior de variantes.

De hecho, la OMS ha pedido una moratoria para impulsar

hasta que se hayan obtenido los beneficios de la vacunación primaria

disponible para más personas en todo el mundo. Este es un

aspecto convincente, particularmente como la evidencia actualmente disponible

no muestra la necesidad de un uso generalizado de

refuerzo de la vacunación en poblaciones que han recibido una

régimen de vacunación primaria eficaz