

EFFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS E INTENSIDAD DE LA RESPUESTA SEROLÓGICA ASOCIADA A LA COVID – 19

VACCINE EFFECTIVENESS AND INTENSITY OF THE SEROLOGICAL RESPONSE ASSOCIATED WITH COVID-19

Keyla Jacqueline Cabezas Tunja ^{1*}

¹ Estudiante de Maestría Ciencias del Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-0917>. Correo: cabezas-keyla5204@unesum.edu.ec

Katherine Maricela Santistevan León ²

² Estudiante de Maestría Ciencias del Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-6145>. Correo: santistevan-katherine9846@unesum.edu.ec

José Clímaco Cañarte Vélez³

³ Docente y Coordinador de Maestría Ciencias del Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3843-1143>. Correo: jose.canarte@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: cabezas-keyla5204@unesum.edu.ec

Resumen

En respuesta a la pandemia, las iniciativas mundiales dirigidas a elaborar múltiples vacunas para proteger contra la COVID – 19, por esta razón la presente investigación busca estudiar la efectividad de las vacunas y la intensidad la respuesta serológica asociada a la COVID – 19; este trabajo de investigación de carácter científico – bibliográfico, permite conocer las investigaciones que se han realizado en el transcurso de la enfermedad así como en las aplicaciones de las vacunas que han sido aprobadas por la OMS. Las vacunas contra la COVID – 19 que se encuentran actualmente en aplicación han mostrado una inmunogenicidad prometedora con un grado variable de eficacia contra el desarrollo de la enfermedad moderada o severa; lo cual indica que la eficacia de las vacunas, en especial las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 presentan en los estudios analizados altos estándares que prometen ser fiables para la humanidad.

Palabras clave: vacuna; COVID – 19; efectividad; inmunogenicidad.

Abstract

In response to the pandemic, global initiatives aimed at developing multiple vaccines to protect against COVID - 19, for this reason this research seeks to study the effectiveness of vaccines and the intensity of the serological response associated with COVID - 19; This scientific-bibliographical research work allows knowing the investigations that have been carried out in the course of the disease as well as in the applications of the vaccines that have been approved by the WHO. Vaccines against COVID-19 that are currently in application have shown promising immunogenicity with a variable degree of efficacy against the development of moderate or severe disease, which indicates that the efficacy of the vaccines, especially the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines, present high standards in the analyzed studies that promise to be reliable for humanity.

Keywords: *vaccine; COVID – 19; effectiveness; immunogenicity.*

Fecha de recibido: 27/10/2022

Fecha de aceptado: 29/11/2022

Fecha de publicado: 01/12/2022

Introducción

A inicios del año 2020, el personal del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC), manifiesta el hallazgo de un nuevo CoV, identificado como el principal causante de enfermedades respiratorias en Wuhan. A medida que el tiempo transcurrió los casos de personas contagiadas fueron incrementando debido a su rápida propagación, y para finales del mismo mes la OMS, declara al este CoV muy similar al SARS-CoV, como causante de un síndrome respiratorio agudo severo, por lo que lo designa como SARS-CoV-2 (OPS, 2020). Hasta el 16 de septiembre de 2022, se han registrado 608 328 548 casos confirmados y 6 501 469 de muertes en todo el mundo a causa de la COVID – 19, y sólo hasta el 13 de septiembre de 2022 hay un total de 12 613 484 608 personas vacunadas (WHO, 2022).

En respuesta a la pandemia, las iniciativas mundiales dirigidas a elaborar múltiples vacunas para proteger contra la COVID-19 no han tenido parangón en la historia de la salud pública. Para fines del 2020, se había recibido la autorización para el uso en emergencias o incluir en el listado de uso en emergencias por autoridades regulatorias de nivel de madurez 4, a tres vacunas contra la COVID-19; las cuales se basaron en el cumplimiento de criterios predefinidos respecto a la seguridad y eficacia, además de que ya había una docena aproximadamente de vacunas se seguían en estudios y ensayos clínicos (W.H.O, 2022).

Como ese conocimiento a partir de diciembre del 2020, se empezó a desplegar las vacunas de acuerdo con diversos planes de asignación en cada país; generalmente los criterios en los que se basaba fueron riesgo de padecer cuadros graves y morir, principios éticos de justicia y equidad, y consideraciones sobre la reanudación económica (Beaumont, 2020). en toda nueva vacuna, dentro de la fase de implementación las evaluaciones posteriores a su introducción serán importantes para responder a muchas preguntas sobre el desempeño de las mismas; cuando una vacuna se utiliza en una población fuera del ensayo inicial sus efectos pueden diferir en

zonas geográficas o grupos poblacionales específicos, la efectividad puede ser diferente respecto a diversos desenlaces de la enfermedad, respecto a la infección e infección ciudad coma y a las nuevas cepas o variantes emergentes del virus (O.P.S, 2021).

La mayor parte de los resultados en los ensayos clínicos generalmente provienen de una población de países de ingresos altos o medianos por lo que también es importante evaluar la efectividad en los países de ingresos bajos y medianos; por esta razón la presente investigación busca estudiar la efectividad de las vacunas y la intensidad la respuesta serológica asociada a la COVID – 19

Materiales y métodos

Para realizar la presente investigación se buscó información en diferentes fuentes bibliográficas, así como revistas y bases de datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS); basándose en una investigación de tipo bibliográfica e histórico – lógico cuya metodología histórica – lógica y exploratoria – bibliográfica permite conocer los análisis y ensayos clínicos realizados a nivel mundial para comprobar la efectividad de la inmunización contra la COVID – 19.

Los artículos e información recabada para la elaboración de esta investigación fueron tomadas en idiomas español e inglés; para una búsqueda avanzada se emplearon palabras clave como COVID – 19, vacunas, efectividad, intensidad, ensayos, y adicionalmente se usaron conector los conectores “y”, “e”, “o” y “u”.

La búsqueda de la información fue realizada por una pareja de investigadores, y al finalizar se almacenaron en un gestor de referencias bibliográfico de Mendeley para ser discutida la información y llegar a reportar sólo la información adecuada sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID – 19.

Resultados y discusión

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) es la organización que asesora a la OMS respecto a las políticas de vacunación, analizando la evidencia de los ensayos clínicos de las vacunas contra la COVID – 19 y presenta recomendaciones para los productos, particularmente en países de bajos y medianos ingresos. Existen diferentes criterios propuestos para realizar evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID – 19, en las cuales se figuran los siguientes criterios.

Tabla 1. Criterios propuestos para realizar las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID – 19.

Criterio	Fundamento
Fundamento claro de la salud pública	Realizar la evaluación de la efectividad de las vacunas que permita fundamentar las decisiones en materia de políticas en el país, región o a nivel mundial.

Equipo con experiencia en epidemiología	Elaborar el protocolo, ejecutar la evaluación sobre el terreno, evaluar los sesgos, analizar los datos e interpretar los resultados.
Dotación de personal especializado	Reclutamiento de un equipo con experiencia sobre el terreno, para que ayuden a encontrar participantes rigiéndose en las definiciones del caso para el cribado.
Sitios determinados para el reclutamiento	Plataformas existentes de vigilancia son una ventaja; también podrían usarse bases de datos de historiales médicos.
Disponibilidad de pruebas fiables de diagnóstico en la población del estudio	De preferencia la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (rRT – PCR).
Capacidad de evaluar con exactitud el estado de vacunación	Los participantes generalmente se registrarán en medios electrónicos o papel.
Capacidad establecida para la recopilación, la gestión y el análisis de datos	Es esencial contar con la participación de estadísticos y epidemiológicos apropiados y capacitados.
Plan de difusión de datos establecido	La disposición a comunicar los resultados usando criterios estandarizados
Obtención de financiamiento para respaldar una evaluación rigurosa	Puede necesitarse financiamiento para la dotación de personal adicional, suministros y pruebas de laboratorio
Comité de revisión de ética en funcionamiento	Se considera necesario un protocolo con una investigación local.

Fuente: Información recopilada de (O.P.S, 2021)

Las vacunas se evalúan según la manera en que funcionan en las poblaciones, normalmente se deben considerar tres parámetros que son la eficacia, efectividad y el impacto. Cuando se habla de la eficacia, se estiman los ensayos clínicos anteriores al otorgamiento de la licencia de uso. Por otra parte, las evaluaciones de la efectividad de las vacunas respecto de las muertes causadas por la COVID – 19 se convierten en una dificultad viéndolo desde la perspectiva metodológica; ya que muchas de las personas que han muerto a causa de esta enfermedad no fueron diagnosticadas con las respectivas pruebas. En segundo lugar, puede ser difícil acumular en un sitio de estudio suficientes muertes confirmadas por la COVID – 19; y como tercer punto es difícil obtener el estado de vacunación exacto de las personas fallecidas.

Duración de la protección

La pregunta que mayor controversia genera con relación a las vacunas contra la COVID – 19 es conocer el tiempo que previene la enfermedad o la infección; con los ensayos clínicos se puede hacer un seguimiento de las personas que participan en las etapas iniciales de la vacuna; este seguimiento se debe realizar por unas semanas para determinar la eficacia y evaluar el tiempo de protección de las vacunas.

Los ensayos clínicos evalúan el fallo es vacunal primario, esta trata del porcentaje de personas que no están protegidas contra la enfermedad poco después de la vacunación; fallo vacunal secundario como se considera como una disminución de la protección en el transcurso del tiempo (Crowcroft & Klein, 2018). Respecto a las vacunas la disminución puede ser detectada con estudios serológicos que indiquen la disminución de las concentraciones de los anticuerpos protectores en el transcurso del tiempo estos estudios son útiles cuando se ha establecido una correlación de la protección sin embargo frente a la COVID – 19 no se conoce ninguna correlación con la protección.

Hay la existencia de varios sesgos que pueden afectar las evaluaciones de la efectividad de las vacunas relativas a la duración de la protección, particularmente la falsa disminución de la efectividad de las vacunas es debido a tasas diferenciales de infección y a la disminución de las personas susceptibles entre las cohortes vacunadas y las no vacunadas; también existen sesgos en cuanto a la efectividad de las vacunas con el transcurso del tiempo, debido a la búsqueda de atención de salud o las pruebas diagnosticadas que cambian con el paso del tiempo, edad, y se relaciona con el estado de vacunación (Crowcroft & Klein, 2018).

A continuación, se presentan las maneras para distinguir entre una verdadera disminución de la efectividad de las vacunas y las estimaciones sesgadas a la disminución:

1. *“Determinación de los aumentos del número absoluto o la tasa absoluta de los casos de infección ocurridos pese a la vacuna solo en personas vacunadas en las que ha ido aumentando el tiempo transcurrido desde la vacunación respecto al producto vacunal específico”*; esta es una señal inicial de que la protección está disminuyendo como sin embargo debe cuidarse ya que el número de infección que ocurre pese a la vacunación también aumenta con el paso del tiempo y de la transmisión. Es recomendable recopilar información sobre la gravedad de la enfermedad como un indicador de que la vacuna modifica la gravedad de esta enfermedad (Cardemil, et al., 2017).
2. *“Es necesario seguir una cohorte de personas vacunadas y comparar las tasas de enfermedad en estratos definidos según el tiempo transcurrido desde la fecha de vacunación”*; en este caso las tendencias temporales y geográficas provocan una incidencia en la enfermedad lo cual puede confundir y es necesario controlarlo en el análisis. Si se tiene personas con distintas fechas de vacunación esta información puede ser especialmente informativa, cuando se encuentren en un período de incidencia baja, debido a que el sesgo es menos creíble (Lipsitch, Goldstein, Ray, & Fireman, 2019).

3. *“Optimización del diseño de estudio en las evaluaciones de la efectividad de vacunas empleando definiciones estandarizadas de caso y recopilando posibles factores de confusión”*; los Datos sobre posibles indicadores de exposición o susceptibilidad deben recopilarse e incluirse dentro de los análisis esto permite aumentar la capacidad de combinar los Datos de diferentes estudios además de realizar metaanálisis de la duración en la protección de las vacunas (O’Hagan, Hernán, Walensky, & Lipsitch, 2012).
4. *“Sesgos relativos a la disminución de la efectividad de las vacunas pueden afectar a diferentes grupos de control de maneras distintas”*; es indispensable usar diferentes métodos y controles que permitan emparejar por fecha de registro para tener una verdadera disminución aproximada en los datos (Schwartz, et al., 2021).
5. *“Los grupos de personas vacunadas y no vacunadas pueden anclarse en el tiempo”*; es decir que las personas vacunadas y no vacunadas según edad y el tiempo de seguimiento de la vacunación permiten analizar la efectividad de las vacunas por estratos de tiempo de seguimiento (Kanaan & Farrington, 2002).
6. *“Utilización de métodos analíticos estadísticos avanzados”*; permiten ajustar de mejor manera las variables dependientes del tiempo que pueden confundir la estimación de la efectividad de las vacunas con relación al tiempo (Zerbo, et al., 2019).

Estudios observacionales de la efectividad de las vacunas

Estos estudios tienen como objetivo emular un ensayo aleatorio en el cual las personas vacunadas y no vacunadas sean comparables en cuanto a sus probabilidades de estar expuestas al virus y detener el desenlace aparte de la diferencia clave de si han recibido la vacuna. En la siguiente tabla se presentan los principales diseños de estudios para evaluar la efectividad de las vacunas frente a los desenlaces de la COVID – 19.

Tabla 2. Tipos de estudios observacionales para medir la efectividad de las vacunas contra la COVID – 19.

Tipo de estudio	Puntos fuertes	Puntos débiles	Necesidad de recursos
Estudios de cohortes (prospectivos o retrospectivos)	Los resultados comunican fácilmente a los encargados y en los interesados directos. Puede estimar la carga de la COVID – 19 en una población y medir el impacto de la vacunación. Es más fácil de interpretar cuando se realiza y puede usarse para estudiar infecciones asintomáticas o levemente sintomática	En el estado de vacunación es difícil determinar en cohortes retrospectivos. Requiere de un tamaño grande de muestra en COVID – 19 con desenlace grave. Puede presentarse problema en el seguimiento de las personas no vacunadas.	Alta

Estudios de casos y controles	Es eficiente ya que requiere un tamaño más pequeño de muestra y se centra en detectar casos y no en hacer seguimiento de una población grande.	Es necesario elegir controles que reflejen la población de la que proceden los casos.	Moderada
Estudios de casos y controles con diseño de prueba negativa (TND)	Reducen el sesgo de diferencias del comportamiento de búsqueda de atención de salud. El estado de vacunación suele determinarse antes de que los resultados de las pruebas de laboratorio estén disponibles. La logística se simplifica.	Suele darse una clasificación errónea de falsos negativos pues los casos como los controles tienen enfermedades similares a la COVID – 19. Los casos y controles deben emparejarse o el análisis debe ajustarse en función al tiempo. No se eliminan factores de confusión de los factores predictivos.	Moderada
Método de cribado	Permite reducir los gastos que se basan en los Datos de cobertura ni aprovechan la vigilancia de la enfermedad en curso.	Los datos de las encuestas de cobertura pueden no ser representativos a la población de la que proceden los casos que se recopila	Mínima
Diseño de regresión discontinua	Reduce al mínimo el sesgo de selección dado que la asignación de las vacunas se basa en un criterio programático. Reduce al mínimo las tendencias temporales y geográficas en los grupos.	El tamaño de la muestra puede ser pequeño. Los grupos de edad para la vacunación pueden cambiar rápidamente según la disponibilidad de las vacunas.	Moderada

Vacunas en desarrollo para combatir la infección COVID – 19 en pacientes

El 2 de noviembre de 2020, existían alrededor de 261 candidatas de vacunas en estudio contra la infección de la COVID – 19, de las cuales 53 estaban en la fase de experimentación con seres humanos. En la siguiente figura se registra la fase de desarrollo en la que se encuentran cada una de las vacunas y los tipos de vacunas.

ARN	26	2	2	1		2		
ADN	15	1	5		1			
Vector viral no replicativo	27	5				4	3*	
Vector viral replicativo	16	1	2	1				
Inactivada	8		2	1		4	3*	
Viva atenuada	3	1						
Subunidad proteica	63	9	5	1		1		
Partículas similares a virus	14		1		1			
Otras/ desconocidas	32	3				1		
	Preclínica	Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase II/III	Fase III	Aprobadas con uso limitado*	Con licencia*

Figura 1 Tipos de vacunas candidatas para COVID y fases de desarrollo.

*Las vacunas con licencia y aprobadas con uso limitado están incluidas en el total de vacunas hasta fase III ARN: ácido ribonucleico, ADN: ácido desoxirribonucleico. **Fuente:** (Vélez & Vélez-Marín, 2020)

Vacunas de ARN

Moderna/NIAID (mRNA – 1273)

Desarrollada por Moderna y el NIAID (*Narional Institute of Allergy and Infectious Diseases*), se basa en estudio previos que se relacionan con el coronavirus como MERS y SARS (Jackson, et al., 2020). El 16 de noviembre Moderna público los datos preliminares de eficacia del COVE trial para 95 participantes por medio de un comunicado de prensa, en los cuales se reportó una eficacia para la vacuna mRNA-1273 de 94.5% (principal desenlace del estudio), con 90 casos de COVID-19 reportados en el grupo de placebo vs 5 casos en el grupo que recibió la intervención, de igual manera, no se presentó ningún caso de COVID-19 grave en aquellos que recibieron la vacuna comparado con 11 casos en el grupo placebo. Los eventos adversos fueron en su mayoría leves a moderados, con un 2% de eventos adversos grado 3 y ninguno potencialmente fatal, todos concordantes con los reportados en los estudios publicados para fase I y II (MODERNA, 2020).

Pfizer/BioNTech (BNT162)

Pfizer y BioNtech colaboraron para desarrollar cuatro vacunas candidatas para combatir la COVID – 19, denominadas BNT162, de las cuales 2 se han basado en mRNA con nucleósidos modificados, una basada en mRNA conteniendo uridina (BNT162b1) y la otra en mRNA autoamplificadora (saRNA) (BNT162b2) (Vélez & Vélez-Marín, 2020).

El 9 de noviembre, la empresa Pfizer lanzó un comunicado de prensa con un análisis interino de los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico fase III de la vacuna BNT162b2, realizado en 94 casos confirmados de COVID-19 a los 7 días de la segunda inmunización, mostrando una eficacia de la vacuna superior al 90%. Para esta fecha, ya se habían reclutado 43.538 participantes, de los cuales 38.955 ya habían recibido una segunda dosis de la vacuna candidata. Entre los voluntarios reclutados, el 42% fue a nivel global y el porcentaje restante en Estados Unidos, en donde el 30% de individuos provienen de diferentes grupos raciales y étnicos (Pfizer, 2020). Una de las principales limitaciones de esta vacuna es que requiere un almacenamiento a temperaturas inferiores a -70 °C, lo cual se convierte en una barrera importante para la logística de distribución e implica limitaciones en la accesibilidad (DIME, 2020).

Vacunas de vector viral no replicativo

AstraZeneca/Universidad de Oxford (AZD1222/Covishield)

AstraZeneca y el grupo de vacunación de la Universidad de Oxford desarrollaron la vacuna AZD1222 (anteriormente ChAdOx1 nCoV-19, también llamada Covishield), utilizando un vector de adenovirus de chimpancé que expresa la proteína de superficie espicular del SARS-CoV-2, una técnica previamente utilizada por el equipo de Oxford para el desarrollo de la vacuna para MERS (Vélez & Vélez-Marín, 2020); (Craven, 2022); (Folegatti, et al., 2020)).

Los resultados para inmunogenicidad para la vacuna encontraron que induce respuesta de Ac IgG específicos contra la proteína de superficie espicular de SARS-CoV-2 al día 28 post vacunación, en un rango similar a la inmunidad natural medida en sueros de convalecientes. Asimismo, se obtuvo una respuesta de células T tipo Th1 específicas, con un pico al día 14, aunque se documentó disminución al día 56 post vacunación (Folegatti, et al., 2020).

CanSino Biologics (Ad – nCoV)

Esta vacuna recombinante desarrollada por CanSino Biologics incorpora el vector de adenovirus tipo 5 (rAd5) con defecto en la replicación, que expresa la longitud completa de la proteína de superficie espicular del SARSCoV-2 (24,25). Tiene resultados de seguridad e inmunogenicidad de los ensayos fase I y II que han sido publicados en dos estudios (Zhu, et al., 2020).

En los resultados de inmunogenicidad, ambos estudios mostraron producción de Ac IgG específicos contra el RBD de SARS-CoV-2 y de títulos de AcN, que aumentaron significativamente posterior al día 14 post vacunación, al igual que la respuesta de células T específicas (Zhu, et al., 2020). El estudio que reportó los resultados de la fase II, mostró además tasas de seroconversión al día 28 de 96% y 97% con las dos dosis utilizadas y títulos más altos de Ac en los pacientes con baja inmunidad preexistente al rAd5 y menores de 55 años edad, sin diferencias entre las dosis (Zhu, et al., 2020). Esta vacuna también ha mostrado en los estudios preclínicos realizados en hurones, protección contra las infecciones de tracto respiratorio superior causadas por SARS-CoV-2 (Wu, et al., 2020).

Gamaleya (Sputnik V)

El Instituto de Investigación Gamaleya en Rusia desarrolló una vacuna que tiene dos componentes: un vector de adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26) y uno de adenovirus recombinante tipo 5 (rAd5). Ambos cargan el gen de la glicoproteína de superficie espiculada de SARS-CoV-2 (rAd26-S y rAd5-S). Cada dosis completa de la vacuna contiene 10^{11} partículas virales de ambos adenovirus (Logunov, et al., 2020).

El 11 de noviembre, por medio de un comunicado de prensa, se anunciaron los resultados preliminares de un análisis interino realizado en 20 casos confirmados de COVID-19, los cuales se evaluaron 21 días después de la primera inmunización, encontrando una eficacia para la vacuna del 92%, con eventos adversos similares a los previos reportados (Ivanova, 2020).

Johnson & Johnson (JNJ – 78436735)

La división *Janssen Pharmaceuticals* de Johnson & Johnson desarrolló una vacuna para COVID-19, utilizando sus sistemas AdVac y PER.C6, con los cuales se desarrolló previamente la vacuna contra el ébola (Craven, 2022). La tasa de seroconversión en los ensayos de neutralización in vivo con SARSCoV-2 al día 29, alcanzó el 92% solo con una inmunización, siendo similar entre ambas dosis utilizadas de la vacuna. Con una sola inmunización se produjo seroconversión con Ac IgG específicos para la proteína S en el 99% de los menores de 55 años y 100% de los mayores de 65 años. Estos resultados fueron similares a los de las 240 muestras de suero de convaleciente (Sadoff, et al., 2020).

Vacunas de virus inactivado

Sinovac (CoronaVac)

Es una vacuna de virus inactivado con formalina y con adyuvante de aluminio. La inmunogenicidad, 92.4% de los participantes que recibieron la dosis de $3\mu\text{g}$ en el esquema de 0 – 14 días, y 97.4% de los que recibieron la dosis en el esquema de 0 – 28 días, lograron seroconversión, con producción de AcN dependientes de la dosis y los esquemas de vacunación (Zhang, et al., 2021). Los títulos reportados por la vacuna fueron menores a los encontrados en sueros de convaleciente evaluados en el mismo laboratorio, pero no en paralelo, y se mantuvieron estables al día 28, con una tendencia similar de los Ac IgG específicos. La producción de AcN disminuyó significativamente con la edad (Zhan, et al., 2020).

Estudios clínicos que evalúan eficacia/efectividad y seguridad de la cuarta dosis de vacunas contra la COVID – 19 en pacientes inmunosuprimidos.

Se encontraron resultados en 4 estudios de series de casos, Kamar et al. realizó un estudio durante el periodo de julio – agosto de 2021 con una muestra de 37 receptores de trasplante de órgano sólido que incluyeron pacientes con respuesta inmune deficiente después de la tercera dosis (5/37; 13.5%) y pacientes sin respuesta inmune (31/37; 83.8%) luego de la tercera dosis. Se evaluó la respuesta inmune luego de 4 semanas de la aplicación de la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) contra el SARS-CoV-2, la cual se evaluó a través de la concentración de anticuerpo contra la proteína spike del SARS-CoV-2; antes de la aplicación de la cuarta dosis, se detectó anticuerpos contra SARS-CoV-2 en 5 de 37 pacientes (13.5%); luego de un mes de la aplicación de la cuarta dosis, la proporción aumentó a 48.6% ($p=0.002$) (Kamar, et al., 2021).

Benotmane et al., con una muestra de 67 receptores de trasplante de riñón que presentaron una respuesta inmune deficiente luego de la tercera dosis de la vacuna mRNA-1273 (Moderna) y recibieron la cuarta dosis; se evaluó la respuesta inmune por medio de la medición de anticuerpo anti-IgG en unidades de anticuerpo de unión por mililitro. Luego de la cuarta semana de aplicación de la cuarta dosis, los títulos de anticuerpos anti-RBD incrementaron significativamente; antes de que los pacientes reciban la cuarta dosis el 16% presentaba inmunidad contra la variante Delta, sin embargo, luego de la cuarta dosis el 66% ya presentaba inmunidad (Benotmane, et al., 2021).

El estudio realizado por Calliard et al., buscó evaluar si la aplicación de una cuarta dosis de vacuna contra la COVID – 19 podría aumentar los títulos de anticuerpo IgG anti – proteína spike en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido luego de la tercera dosis; Las vacunas contra SARS-CoV-2 que fueron aplicadas como cuarta dosis fueron la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna) a 34 y 58 pacientes respectivamente; luego de una mediana de 29 días después de la aplicación de la cuarta dosis, los niveles de anticuerpos IgG anti – proteína spike incrementaron de 16 BAU/ml (RIC: 5.9-62.3) a 145 BAU/ml (RIC: 27.6-243) y el 50% de los pacientes pasaron el umbral de 143 BAU/ml. La respuesta inmune se evaluó con la medición de títulos de anticuerpos IgG anti – proteína spike en un período de 2 a 6 semanas luego de la cuarta dosis (Caillard, Thauvat, Benotmane, Masset, & Blanco, 2022).

Finalmente, Alejo et al., el tamaño de la muestra que usaron para su investigación fue de 18 receptores de trasplante de órgano sólido que recibieron la cuarta dosis de las vacunas BNT162b2 (7/18; 38.9%), mRNA-1273 (9/18;50.0%) y Janssen (2/18; 11.1%). La evaluación de la respuesta inmune fue luego de 2 a 6 semanas post – aplicación de la cuarta dosis y se midió a través de una prueba semicuantitativa de anticuerpos antiproteína spike. Luego de la aplicación de la cuarta dosis, de un total de 8 participantes que mostraron títulos negativos o positivos débiles, 5 (63%) mostraron incremento a títulos positivos altos.

Conclusiones

Las vacunas contra la COVID-19 que se encuentran actualmente en aplicación han mostrado una inmunogenicidad prometedora con un grado variable de eficacia contra el desarrollo de la enfermedad moderada o severa, así como un perfil de seguridad aceptable. La administración de segundas dosis de inmunización proporciona una respuesta inmunológica más robusta en todas las vacunas y para situaciones de emergencia la OMS ha aceptado el uso de seis de ellas hasta la fecha.

Hasta el 9 de marzo de 2021 la cuarta dosis fue autorizada en los países de Estados Unidos, Israel, España, Reino Unido, Canadá, Chile, Bélgica, Bahrein; y en España, Canadá, Bélgica y Estados Unidos se autorizó la dosis de refuerzo para personas inmunocomprometidas. Las series de casos identificados respecto a la dosis de refuerzo, cuarta dosis (4 en total), mostraron incremento en las concentraciones de anticuerpos anti – proteína spike del SARS-CoV-2 en un periodo que varía según los diseños de investigación (2 a 6 semanas). los reportes de seguridad muestran que no hubo eventos adversos serios en los participantes que recibieron vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 dentro del estudio de intervención.

Las investigaciones empleadas dentro de esta revisión bibliográfica permiten determinar que la efectividad de las vacunas es alta y que además se deben seguir estudiando sobre las mismas por futuros eventos adversos que ocasione, así mismo para comprobar si administrar más refuerzos es efectivo para combatir este coronavirus que ha causado un gran cambio a nivel mundial.

Referencias

- Beaumont, P. (08 de 11 de 2020). Covid-19 vaccine: who are countries prioritising for first doses? The Guardian. Recuperado el 18 de 09 de 2022, de <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/18/covid-19-vaccine-who-are-countries-prioritising-for-first-doses>
- Benotmane, I., Bruel, T., Planas, D., Fafi, S., Schwartz, O., & Caillard, S. (2021, 11 28). A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the delta variant in kidney transplant recipients. medRxiv. doi:<https://doi.org/10.1101/2021.11.25.21266704>
- Caillard, S., Thauinat, O., Benotmane, I., Masset, C., & Blanco, G. (2022, 03). Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. Annals of Internal Medicine. doi:<https://doi.org/10.7326/L21-0598>
- Cardemil, C., M Dahl, R., James, L., Wannemuehler, K., Gary, H., Shah, M., . . . Quinlisk, P. (2017, 09 07). Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps Outbreak Control. The New England Journal of Medicine, 377(10), 947 - 956. doi:10.1056/NEJMoa1703309
- Craven, J. (24 de 06 de 2022). COVID-19 vaccine tracker. Recuperado el 19 de 09 de 2022, de Regulatory Focus: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>
- Crowcroft, N., & Klein, N. (19 de 11 de 2018). A framework for research on vaccine effectiveness. Vaccine, 36(48), 7286 - 7293. doi:10.1016/j.vaccine.2018.04.016
- DIME. (2020). Sobre las vacunas en fase III para COVID-19. Boletín 26, Decisiones Informadas sobre Medicamentos . Recuperado el 19 de 09 de 2022, de http://pensamiento.unal.edu.co/fileadmin/recursos/focos/medicamentos/docs/ACTUALIZACION_DI ME_COVID-Boletin__26.pdf
- Folegatti, P., Ewer, K., Aley, P., Angus, B., Becker, S., Belij, S., . . . Green, C. (2020, 07 20). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet, 396(10249), 467 - 478. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Ivanova, P. (11 de 11 de 2020). Russia says its Sputnik V COVID-19 vaccine is 92% effective. REUTERS. Recuperado el 19 de 09 de 2022, de <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-vaccine/russia-says-its-sputnik-v-covid-19-vaccine-is-92-effective-idUSKBN27R0Z6>
- Jackson, L., Anderson, E., Roupheal, N., Roberts, P., Makhene, M., Coler, R., . . . Morabito, K. (2020, 11 12). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. The New England Journal of Medicine, 1920 - 1931. doi:10.1056/NEJMoa2022483

- Kamar, N., Abravanel, F., Marion, O., Romieu, R., Couat, C., Bello, A., & Izopet, J. (2021, 11 24). Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA–Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. *JAMA*, 4(11). doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.36030
- Kanaan, M., & Farrington, P. (06 de 2002). Estimation of Waning Vaccine Efficacy. *Journal of the American Statistical Association*, 97(458), 389 - 397. Recuperado el 18 de 09 de 2022, de <https://www.jstor.org/stable/3085652>
- Lipsitch, M., Goldstein, E., Ray, G. T., & Fireman, B. (2019, 11 27). Depletion-of-susceptibles bias in influenza vaccine waning studies: how to ensure robust results. *Epidemiology and Infection*, 147(306). doi:<https://doi.org/10.1017/S0950268819001961>
- Logunov, D., Dolzhikova, I., Zubkova, O., Tukhvatulin, A., Shcheblyakov, D., Dzharullaeva, A., . . . Botikov, A. (2020, 09 26). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*, 396(10255), 887 - 897. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
- MODERNA. (16 de 11 de 2020). Moderna’s COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. *BioSpace*. Recuperado el 19 de 09 de 2022, de <https://www.biospace.com/article/releases/moderna-s-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy-endpoint-in-the-first-interim-analysis-of-the-phase-3-cove-study/>
- O.P.S. (2021). Evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID - 19. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Orientación Provisional. Recuperado el 18 de 09 de 2022, de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54270/OPSWFPLIMCOVID-19210028_spa.pdf?sequence=4
- O'Hagan, J., Hernán, M., Walensky, R., & Lipsitch, M. (14 de 01 de 2012). Apparent declining efficacy in randomized trials: examples of the Thai RV144 HIV vaccine and South African CAPRISA 004 microbicide trials. *AIDS*, 26(2), 123 - 126. doi:<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834e1ce7>
- OPS. (1 de 02 de 2020). Alertas y actualizaciones epidemiológicas. Obtenido de Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/es/alertas-actualizaciones-epidemiologicas>
- Pfizer. (09 de 11 de 2020). Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study. Recuperado el 19 de 09 de 2022, de Pfizer: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against>
- Sadoff, J., Le Gars, M., Shukarev, G., Heerwegh, D., Truyers, C., Stoop, J., . . . Van, P. (2020, 09 25). Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *MedRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604>
- Schwartz, K., Crowcroft, N., Savage, R., Chen, C., Johnson, C., Marchand, A., . . . Kwong, J. (2021, 07 1). A Call for Caution in Use of Pertussis Vaccine Effectiveness Studies to Estimate Waning Immunity: A

- Canadian Immunization Research Network Study. *Clinical Infectious Diseases*, 73(1), 83 - 90. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa518>
- Vélez, M., & Vélez-Marín, V. (2020). Síntesis Rápida: Vacunas para la COVID-19: evidencia sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia. *Síntesis Rápida*, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Antioquia. Recuperado el 19 de 09 de 2022, de https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1151966/udea_uned_sintesisrapida_covid19_vacunas_eficacia_rapidlivings_44V6eII.pdf
- W.H.O. (16 de 09 de 2022). COVID-19 vaccine tracker and landscape. Recuperado el 18 de 09 de 2022, de World Health Organization: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- WHO. (17 de 09 de 2022). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Recuperado el 18 de 09 de 2022, de World Health Organization: <https://covid19.who.int/>
- Wu, S., Zhong, G., Zhang, J., Shuai, L., Wen, Z., Wang, B., . . . Chen, Y. (2020, 08 14). A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nature Communications*, 11(4081). doi:<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17972-1>
- Zerbo, O., Bartlett, J., Goddard, K., Fireman, B., Lewis, E., & Klein, N. (2019, 07). Acellular Pertussis Vaccine Effectiveness Over Time. *Pediatrics*, 144(1). doi:10.1542/peds.2018-3466
- Zhan, Y., Zeng, G., Li, C., Pan, H., Hu, Y., Kan, B., . . . Han, W. (2020, 08 10). Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. medRxiv. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216>
- Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., & Chu, K. (2021, 02 01). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet*, 21(2), 181 - 192. doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
- Zhu, F. C., Guan, X. H., Huang, J. Y., Li, Y. H., Jiang, T., Hou, L. H., . . . Wang, B. S. (2020, 08 15). Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 396(10249), 479 - 488. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
- Zhu, F. C., Li, Y. H., Guan, X. H., Hou, L. H., Wang, W. J., Li, J. X., . . . Gou, J. B. (2020, 06 13). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*, 395(10240), 1845 - 1854. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)