

**COLABORACIÓN
 ESPECIAL**

Recibida: 9/6/2022
 Aceptada: 30/7/2022
 Publicada: 7/9/2022
 e202209066
 e1-e30

*Analysis of vaccination strategy
 against COVID-19 in Spain.
 The scientific basics (may 2022).*

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con las empresas comercializadoras de vacunas frente a la COVID-19

CORRESPONDENCIA

Aurora Limia Sánchez
 Ministerio de Sanidad.
 Paseo del Prado, 18-20.
 CP 28014, Madrid, España.
alimia@sanidad.gob.es

CITA SUGERIDA

Navarro Alonso JA, Limia Sánchez A.
 Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022). *Rev Esp Salud Pública.* 2022; 96: 7 de septiembre e202209066.

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022)

AUTORES

José Antonio Navarro Alonso (1)
 Aurora Limia Sánchez (2)

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

DISEÑO DEL TRABAJO
 JA Navarro Alonso
 A Limia Sánchez
**REDACCIÓN DEL TEXTO
 A PARTIR DE LA BIBLIOGRAFÍA**
 JA Navarro Alonso
**REVISIÓN DEL TEXTO
 Y CONCLUSIONES**
 A Limia Sánchez

FILIACIONES

- (1) Consultor Honorario Permanente de la Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad. Madrid, España.
- (2) Área de Programas de Vacunación, Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad. Madrid, España.

RESUMEN

Una vez transcurrido alrededor de un año y medio (en el momento de escribir estas líneas) desde el inicio de la campaña masiva de vacunación en la que, gracias a las altas coberturas alcanzadas en todos los grupos diana para vacunación, se ha conseguido reducir de manera muy significativa la morbilidad y mortalidad por la COVID-19, es importante revisar las bases científicas que han sustentado las recomendaciones implantadas hasta la fecha y aquellas que podrían adoptarse en un futuro próximo según la situación epidemiológica.

El objetivo del presente artículo fue, por tanto, abordar los fundamentos de algunas de las decisiones técnicas propuestas desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y el Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación frente a la COVID-19. A lo largo de once actualizaciones de la *Estrategia de Vacunación frente a la COVID-19 en España*, han sido objeto de intenso debate varias cuestiones relativas a los intervalos de vacunación entre dosis, la conveniencia del uso de diferentes tipos de vacunas, las combinaciones de las mismas, los beneficios de la inmunidad híbrida y el uso de una cuarta dosis (segunda dosis de recuerdo) para poblaciones seleccionadas. Todo ello sin olvidar aspectos esenciales de su seguridad.

Este artículo se divide en los siguientes apartados: Intervalos de vacunación; Pauta heteróloga o mixta; Inmunidad híbrida (vacunación tras la infección e infección tras vacunación [*breakthrough*]); Segunda dosis de recuerdo.

PALABRAS CLAVE // Vacunación COVID-19; Intervalos vacunación COVID-19; Inmunidad híbrida; Dosis de recuerdo COVID-19.

ABSTRACT

After about a year and a half (at the moment these lines are being written) since the start of the massive vaccination campaign in which, thanks to the high coverage achieved in all groups eligible for vaccination, it has been possible to significantly reduce the morbidity and mortality due to COVID-19, it is important to review the scientific basics that have supported the recommendations implemented to date and those that could be adopted in the near future taking into consideration the epidemiological situation.

The objective of this article is, therefore, to address the foundations of some of the technical decisions proposed by the Committee on Programme and Registry of Vaccinations (National Immunization Technical Advisory Group in Spain) and the Technical Working Group on Vaccination against COVID-19. Throughout the eleven updates of the *Vaccination Strategy against COVID-19 in Spain*, several issues pose intense debate as the vaccination intervals between doses, the convenience of using different types of vaccines, the use of heterologous schemes of vaccination, the benefits of hybrid immunity and the use of a fourth dose (second booster dose) for selected populations. All this without forgetting essential aspects of safety of vaccines. This article is divided into the following sections: Vaccination intervals; Heterologous or mixed scheme; Hybrid immunity (vaccination after infection and infection after vaccination [*breakthrough*]); Second booster dose.

KEYWORDS // COVID-19 vaccination; COVID-19 vaccine intervals; Hybrid immunity; COVID-19 booster dose.

INTERVALOS DE VACUNACIÓN

EN EL COMIENZO DE LAS CAMPAÑAS DE vacunación en diciembre de 2020, y como consecuencia de la probable carestía de vacunas frente a la COVID-19, se planteó un intenso debate en relación a los beneficios y riesgos de ampliar el intervalo entre primeras dosis más allá de las especificadas en los ensayos clínicos. Los fundamentos del distanciamiento eran, básicamente, vacunar al mayor número posible de personas con el objetivo de proporcionar inmunidad parcial que protegiera al menos de un cuadro clínico grave. No obstante, si bien en ese momento no había evidencia de la eficacia de administración de una sola dosis, surgieron opositores a esa postura con el argumento de que esa inmunidad parcial podría favorecer la aparición de variantes del virus que fueran resistentes a la inmunidad postvacunal (1).

Los resultados de los diferentes estudios que comparaban intervalos cortos frente a intervalos prolongados mostraron que los segundos se asociaban con respuestas inmunes humorales y celulares más robustas y, por tanto, mayor efectividad tanto para las vacunas de adenovirus (2,3) como para las de ARNm (4,5).

En las vacunas de adenovirus se asoció un título de anticuerpos IgG a un mayor intervalo entre dosis y un intervalo de seis-ocho semanas a una efectividad frente a la enfermedad sintomática del 59,9% frente al 81,3% al ampliarlo a doce o más semanas (2,3) [FIGURAS 1 Y 2]. En las de ARNm, los intervalos amplios (seis a catorce semanas), comparados con los convencionales de tres a cuatro semanas, generaron una mayor respuesta de CD4+ con producción de IL-2 junto a mayores respuestas de INFγ y de factor de necrosis tumoral (6). Por otra parte, en ambos tipos de vacunas, la ampliación a dieciséis semanas indujo, en relación a intervalos de cuatro semanas, una mayor actividad neutralizante del suero para las variantes, incluida ómicron (7), que podría asociarse a

un menor riesgo de padecer miopericarditis (8). En Canadá, la efectividad frente a la infección y a las hospitalizaciones fue entre un 6% y un 10% superior en intervalos amplios (igual o mayor a 7 semanas) respecto a intervalos cortos de tres a cuatro semanas [FIGURA 2] (9). Los mismos autores diseñaron un estudio de casos y controles test negativo en el que sanitarios de Canadá recibieron dos dosis de vacunas ARNm y se analizó la efectividad frente a la infección por SARS-CoV-2 según el intervalo entre la primera y la segunda dosis. La efectividad fue consistentemente un 5%-7% superior con un intervalo de igual o más de siete semanas respecto de uno de tres a cinco semanas (10).

Los mecanismos apuntados para explicar este fenómeno no están del todo dilucidados, aunque con la ampliación del intervalo se proporciona más tiempo para que las células de memoria maduren tras la primera dosis y para que se alcance una mayor afinidad de los anticuerpos, lo que se traduce en una mejor y más amplia respuesta de recuerdo (*booster*) tras la segunda dosis (11,12) [FIGURA 3]. Adicionalmente, con un intervalo ampliado habría menores posibilidades de una interferencia inmune entre los anticuerpos circulantes y la respuesta inmune a exposiciones antigénicas subsecuentes (8).

PAUTA MIXTA O HETERÓLOGA

UNA VEZ QUE POR PROBLEMAS DE SEGURIDAD se interrumpió en algunos países europeos la vacunación con Vaxzevria (AZD1222) se dio la opción a ciertos segmentos de población de recibir como segunda dosis de primovacuna una vacuna de ARNm. Los estudios derivados de la utilización de esta pauta mixta mostraron una mejor inmunogenicidad respecto de los esquemas homólogos, tanto para el componente humoral como para el celular. La respuesta inmune tras la vacunación con pauta homóloga de adenovirus está limitada, ya que a pesar de inducir una potente respuesta de células T es menos efectiva que las vacunas de ARNm en gene-

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Fuente: Figura procedente de Martínez D *et al* (11).

rar respuesta de anticuerpos. Surge, por consiguiente, la estrategia de vacunación mixta (*mix and match*) en la que mediante el uso de vacunas de vectores adenovíricos y de ARNm se potencia la respuesta celular CD4+ y CD8+. Esta estrategia conduce a la eliminación de las células infectadas por el virus, incluso en ausencia de anticuerpos séricos detectables, y potencia la respuesta humoral con producción de anticuerpos de unión y neutralizantes. En definitiva, estos esquemas mejoran y amplían el espectro de la respuesta inmune, incluyendo a las variantes del SARS-CoV-2 (14) **[FIGURA 4].**

Esquemas heterólogos en primovacación. De España surge uno de los primeros trabajos relativos a estos esquemas en el que se analiza la respuesta inmune tras una dosis de Vaxzevria (AZD1222) y una segunda de Comirnaty (BNT162b2) (15). En él se comprobó lo observado en las fases preclínicas respecto a las robustas respuestas humorales y celulares que se alcanzaban tras una pauta mixta. Estos resultados tuvieron una traducción en la práctica clínica constatándose una mayor efectividad de los esquemas AZD1222-BNT162b2 respecto de AZD1222-AZD1222 con un similar perfil de seguridad (16).

En el Reino Unido se llevó a cabo la fase II del ensayo clínico *Com-COV2* (17) en el que personas vacunadas con una primera dosis de AZD1222 o BNT162b2 recibieron una vacuna homóloga, ocho a doce semanas más tarde y como segunda dosis, la vacuna mRNA-1273 (Spikevax) o NVX (Nuvaxovid). Los esquemas heterólogos con mRNA-1273 mostraron ser ligeramente más reactogénicos pero resultaban ser más inmunógenos (anticuerpos neutralizantes y de unión) que los esquemas que utilizaban mRNA-1273 como segunda dosis en régimen homólogo. Por otra parte, el esquema heterólogo con Nuvaxovid (NVX) tras una primera dosis de AZD1222 fue superior a los esquemas homólogos de esta última a la hora de inducir inmunidad humoral y celular.

La Organización Mundial de la Salud realizó una revisión sistemática de los esquemas heterólogos en la que identificó cuarenta y ocho estudios en marzo de 2022 (siete ensayos clínicos y cuarenta y un estudios observacionales) que analizaban varios parámetros con combinaciones de vacunas cualificadas por la Institución, incluyendo vacunas inactivadas (INA), de vectores adenovíricos (VEC) y de ARNm (RNA) (18). Las vacunas incluidas son las que estaban en la lista de vacunas auto-

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Fuente: Figura procedente de Deming M *et al* (14).

rizadas (*WHO Emergency Use Listing*, EUL) a fecha 7 de diciembre de 2021: Ad26.COVS.S, BBV152, BNT162b2, ChAdOx1-S [*recombinant*], mRNA-1273, Sinopharm-BIBP y Sinovac-CoronaVac (19). A pesar de desconocer con exactitud el parámetro subrogado de protección y a que, en general, el tamaño muestral de la mayoría de ellos no era muy grande, se extrajeron varias conclusiones: respecto a la inmunogenicidad y en comparación con los esquemas homólogos, los heterólogos mostraron, de forma consistente, una mayor inmunogenicidad cuando las vacunas inactivadas se administraban antes o después de vacunas de vectores o de ARNm. Las vacunas de vectores, en comparación con pautas homólogas de la misma plataforma, mostraron una inmunogenicidad aumentada cuando se administraron antes o después de las de ARNm. Al contrario, las vacunas de ARNm no generaron una evidencia clara en la mejora de la respuesta inmune (respecto a pautas homólogas con esa plataforma) cuando se administraron antes o después de vacunas inactivadas o de vectores. Destacan, por otra parte, que muchos estudios han mostrado una equivalencia en la res-

puesta de anticuerpos al comparar esquemas heterólogos de vacuna de vectores y de ARNm con homólogos de ARNm [FIGURA 5].

En cuanto a la seguridad, los esquemas heterólogos han mostrado más reactogenicidad local y sistémica que los homólogos en el corto plazo, siendo esta mayor reactogenicidad de carácter leve y autolimitada.

Aunque la vacuna Ad26.COVS.S (Janssen) tiene indicación de que se proporcione una sola dosis como primovacuna, se han publicado resultados de administración de segunda dosis con vacuna homóloga, con vacuna BNT162b2 y con vacuna mRNA-1273 (20). Las pautas homólogas o heterólogas resultaron en altos títulos de anticuerpos de unión, neutralizantes y respuesta celular T superior a la ausencia de segundas dosis. No obstante, el incremento de los anticuerpos de unión fue significativamente mayor para los regímenes heterólogos que incluían vacunas de ARNm y, entre éstos, fue la vacuna mRNA-1273 la más inmunógena y la más reactogénica. Datos similares se han encontrado en otros estudios (21,22).

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
7/9/2022
e202209066



Fuente: Figura procedente de Parker E *et al* (18).

Respecto a la efectividad, la mayoría de los estudios han evaluado los esquemas que utilizaron como primera dosis la vacuna AZD1222 y como segunda una de ARNm. La efectividad a corto plazo frente a la infección y frente a la enfermedad sintomática (61%-91%) excede, con carácter marginal, la de las pautas homólogas de AZD1222 (43%-89%) y se mantienen similares a las homólogas de ARNm (69%-90%). Frente a las hospitalizaciones, ambas pautas mostraron una efectividad superior al 90% (23,24).

En un estudio realizado en Noruega con más de 4,3 millones de personas se observó que la más alta efectividad frente a la infección correspondió a los regímenes heterólogos de ARNm seguidos de los homólogos de ARNm, a continuación de pautas heterólogas de AZD1222 con ARNm y, por último, de pautas homólogas de AZD1222 (25). Resultados similares se constataron en más de 5,5 millones de habitantes en Dinamarca que recibieron una pauta mixta AZD1222/BNT162b2 (26), al igual que en 17.849 individuos en España (27), 2.512 en Francia (28) o en más de 110.000 en Suecia (29).

Esquemas heterólogos en dosis de recuerdo. Es muy abundante la información respecto de una primera dosis de recuerdo diferente a las recibidas en primovacunación. Los esquemas llevados a cabo en el Reino Unido (30) y en los Estados Unidos (31) figuran como los más citados.

El primero de ellos se trata de la fase II de un ensayo clínico (COV-BOOST) realizado con 2.878 adultos de 30 o más años que recibieron como primovacunación AZD1222 o BNT162b2 y como dosis de recuerdo AZD1222, BNT162b2, NVX, Ad26.COVS.2 o mRNA-1273 entre diez y doce semanas más tarde [FIGURA 6], divididos en diez grupos en función de las vacunas recibidas (30). En cuanto a anticuerpos neutralizantes frente a la cepa ancestral y variantes, excluida ómicron, la mayor respuesta se observó en el grupo AZD1222 (dos dosis)/mRNA-1273, seguida de BNT162b2 (dos dosis)/mRNA-1273 y las más bajas para las de vectores de adenovirus AZD1222 (dos dosis)/AZD1222 y AZD1222 (dos dosis)/Ad26.COVS.2. La respuesta celular más potente se observó en el

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
7/9/2022
e202209066

Figura 6
Respuestas neutralizantes tras varios regímenes heterólogos.

Primary	Boost	N	Day 28 NAb GMC (95% CI), pseudo-NT ₅₀
2 x AZ	AZ	98	193 (161–231)
2 x AZ	JNJ	95	563 (454–698)
2 x AZ	NVX	87	727 (598–883)
2 x BNT	NVX	94	766 (624–939)
2 x BNT	AZ	98	950 (802–1126)
2 x BNT	JNJ	75	1441 (1188–1749)
2 x AZ	BNT	93	1621 (1314–1998)
2 x BNT	BNT	95	1789 (1520–2107)
2 x BNT	MOD	91	2019 (1621–2513)
2 x AZ	MOD	97	2368 (2054–2730)

Fuente: Figura procedente de la Organización Mundial de la Salud (32).

esquema de primovacación con AZD1222 o NVX y BNT162b2 o mRNA-1273 como recuerdo o bien a BNT162b2 como primovacación y Ad26.COV.2 como dosis de recuerdo. La menor respuesta se observó en regímenes homólogos de AZD1222. Respecto a la reactogenicidad, tres esquemas destacaron como aquellos con mayor número de efectos adversos: mRNA1273 como recuerdo tras AZD1222 o tras BNT162b2 y AZD1222 o Ad26.COV.2 como recuerdos tras BNT162b2 como primovacación.

El mismo grupo de trabajo analizó la inmunogenicidad en el día ochenta y cuatro tras la dosis de recuerdo. Observaron que fueron aquellos que recibieron dos dosis de AZD1222 y un recuerdo de BNT162b2 los que alcanzaron los mayores títulos de IgG-anti S. En los que recibieron en primovacación dos dosis de BNT162b2 no hubo diferencias en la dosis de recuerdo, bien de esa vacuna o de AZD1222. Por otra parte, los que recibieron la vacuna Ad26.COV.2 como tercera dosis tuvieron significativamente mayores títulos que los regímenes homólogos de BNT162b2. Los títulos de IgG-anti S y los de anticuerpos neutralizantes fueron significativamente menores en los primovacados con AZD1222 o BNT162b2 que recibieron dosis de recuerdo de NVX en comparación con los recuerdos de BNT162b2 (33).

En el estudio de los Estados Unidos (*DMID 21-0012 Study Group*) (31) incluyeron a 458 participantes que recibieron una pauta completa de primovacación con BNT162b2, mRNA-1273 o Ad26.COV.2 y esas mismas vacunas como dosis de recuerdo a partir de las doce semanas, pero en esquemas homólogos o heterólogos. Las mejores respuestas neutralizantes frente a la variante D614G (beta y delta) se observaron en la dosis de recuerdo con mRNA-1273, independientemente de la vacuna utilizada en primovacación y las menores para los esquemas homólogos de Ad26.COV.2. En relación a la inmunidad celular, las tres vacunas en primovacación indujeron respuestas Th1 de células T CD4+, siendo mejores en los primovacados con ARNm. Tras la dosis de recuerdo aumentó la respuesta excepto en el régimen homólogo de Ad26.COV.2. La respuesta Th1 de células T CD8+ tras primovacación fue más robusta para Ad26.COV.2, pero no mejoró tras la dosis de recuerdo, al contrario que cuando se administró el recuerdo con vacunas ARNm.

Este mismo grupo de autores ha publicado datos acerca de la neutralización de la variante ómicron por regímenes homólogos y heterólogos (34). Analizaron seis combinaciones de las tres vacunas en uso en los Estados Unidos (BNT162b2, mRNA-1273 y Ad26.COV-2),

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
7/9/2022
e202209066

de las que cuatro eran homólogas, pero una de ellas utilizaba como dosis de recuerdo la vacuna mRNA-1273 en dosis de cincuenta o de cien microgramos. Las dos heterólogas incluyeron BNT162b2 seguida de Ad26.COV-2 y Ad26.COV-2 seguida de BNT162b2. La dosis de recuerdo aumentó los títulos de anticuerpos neutralizantes en la mayoría de las combinaciones siendo menores para el esquema homólogo de Ad26.COV-2. La dosis de recuerdo de cincuenta microgramos de mRNA-1273 alcanzó títulos similares a los obtenidos con la de cien microgramos **[FIGURA 7]**.

Los resultados de las pautas heterólogas en las que se primovacunó con BNT162b2 y se administraron recuerdos de Ad26.CoV.S se han confirmado en otros estudios en los que se ha observado buena respuesta de anticuerpos neutralizantes y amplia cobertura de variantes **(35,36)**. En uno de ellos, el aumento de los anticuerpos de unión fue significativamente más alto en regímenes heterólogos que incluyeron Ad26.CoV.S y ARNm.

En otro trabajo, el recuerdo con mRNA-1273 tras primera dosis de Ad26.CoV.S fue el más inmunógeno y reactogénico en relación a los recuerdos de Ad26.CoV.S y de BNT162b2 **(20)**.

Aunque no se han evaluado las vacunas bivariantes en las estrategias de vacunación al no estar disponibles, sí constituyen otro ejemplo de pautas heterólogas que podría tener su espacio en un futuro.

En la fase II/III de una vacuna candidata, que incluía cantidades equivalentes de ARNm de la cepa ancestral de SARS-CoV-2 y de la variante beta (cincuenta o cien microgramos en total de la vacuna mRNA-1273.211), se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de una dosis de recuerdo en primovacunados con dos dosis de mRNA-1273 administrada entre 8,8 y 9,8 meses más tarde. Se comprobó que esta dosis a concentraciones de cincuenta o cien microgramos indujo mayor título de anticuerpos neutralizantes frente a la cepa ancestral

y frente a la beta que la segunda dosis de la vacuna de la primovacunación. Por otra parte, a los veintiocho días las respuestas de anticuerpos para las cepas ancestral, beta, delta y ómicron, tras el recuerdo de cincuenta microgramos de mRNA-1273.211, fueron mayores respecto de un recuerdo de cincuenta microgramos de vacuna mRNA-1273. Esta superioridad se mantuvo a los ciento ochenta días para la cepa ancestral, para beta y para ómicron. El perfil de seguridad de la vacuna mRNA-1273.211 de cincuenta microgramos fue similar a la de la vacuna mRNA-1273 a la misma concentración **(37) [FIGURA 8]**.

En una línea similar, investigadores norteamericanos han ensayado la respuesta inmune humoral y celular hasta seis meses después de recibir una dosis de recuerdo de cien microgramos de mRNA-1273, una monovalente de cincuenta microgramos de mRNA-1273.351 (variante beta exclusiva) u otra bivalente que incluye veinticinco microgramos de mRNA-1273 y veinticinco microgramos de mRNA-1273.351. Los adultos habían recibido entre ocho y doce meses antes una primovacunación con cien microgramos de mRNA-1273. Las vacunas con variante beta y las bivalentes generaron respuestas frente a beta y ómicron superiores a las inducidas por la vacuna convencional **(38) [FIGURA 9]**.

Respecto a la efectividad de los esquemas heterólogos en dosis de recuerdo, la mayoría corresponden a primovacunación con vectores de adenovirus, seguida de una dosis de recuerdo con una plataforma de ARNm.

En Inglaterra se evaluó mediante la técnica de casos y controles test negativo la efectividad de una tercera dosis de vacunas ARNm en individuos que recibieron al menos ciento setenta y cinco días antes una pauta de primovacunación con AZD1222 o BNT162b2 **(39)** en cuanto a enfermedad sintomática, hospitalizaciones y fallecimientos. El estudio se realizó durante la circulación de la variante delta. En los de dieciocho a cuarenta y nueve años que recibie-

de las veinticinco semanas. En los que recibieron AZD1222 en series primarias la efectividad a las dos-cuatro semanas tras un recuerdo de BNT162b2 llegó al 62,4% (62-63) para decaer al 39,6% (38-41) a partir de las diez semanas. En los que recibieron BNT162b2 en primovacunación la efectividad llegó al 67,2% (67-68) a las dos-cuatro semanas para descender al 45,7% (45-47) a partir de las diez semanas, y en los que en series primarias recibieron AZD1222 (el recuerdo con mRNA-1273 a las dos-cuatro semanas) la efectividad fue del 70,1% (70-71) y bajó al 60,9% (60-62) entre las cinco y nueve semanas. La efectividad más alta (73,9% con IC 95%: 73-75) a las dos-cuatro semanas se consiguió con una serie primaria de BNT162b2 que descendió al 64,4% (63-66) a las cinco-nueve semanas.

Un estudio comunitario prospectivo y longitudinal con más de 600.000 personas mayores de 55 años del Reino Unido (*ZOE COVID Study*) y durante una temporada, con predominio de la circulación de la variante delta, se constató un sustancial descenso de la efectividad vacunal frente a la infección entre los cinco y ocho meses tras la segunda dosis de esquemas homólogos de AZD1222, BNT162b2 y mRNA-1273 (41). La efectividad del recuerdo en

los tres meses posteriores, respecto a los que no lo recibieron, fue del 95,3% (92-97) para los esquemas AZD1222 (dos dosis) más BNT162b2, del 88,8% (84-92) en los que recibieron mRNA-1273 y del 92,5% (86-96) para los esquemas BNT162b2 (dos dosis) más mRNA-1273 [Figura 10]. Como en otros estudios, la reactividad local y sistémica fue superior en los esquemas heterólogos.

En España, y mediante un estudio basado en registros poblacionales, se estimó el efecto de una dosis de recuerdo de vacuna ARNm para evaluar el riesgo de infección por SARS-CoV-2, confirmada por laboratorio, en individuos de cuarenta o más años en un periodo de circulación predominante de la variante ómicron (42). La población a evaluar tenía que haber recibido una pauta completa de primovacunación al menos tres meses antes. La efectividad entre los días siete y treinta y cuatro tras el recuerdo fue del 51,3% (50-52) y mayor para la vacuna mRNA-1273 (52,5%; IC 95%: 51-54) que para BNT162b2 (46,2%; IC 95%: 44-49). Al analizar por la vacuna recibida en primovacunación, la efectividad llegó al 58,6% (56-62), 55,3% (52-58), 49,7% (48-51) y al 48% (43-54) según fuera AZD1222, mRNA-1273, BNT162b2 o Ad26.CoV.S, respectivamente. Al ampliar el

Figura 10
Efectividad frente a la infección en esquemas homólogos o heterólogos en dosis de recuerdo.

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
7/9/2022
e202209066



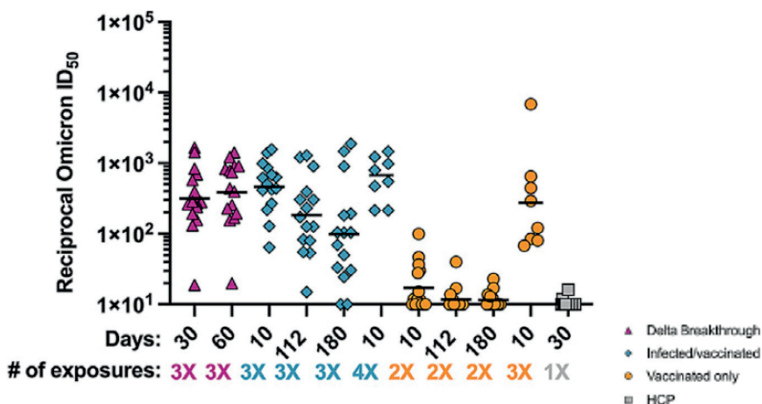
En un estudio longitudinal de cohortes de la Universidad de Washington (EE.UU.) se compararon los anticuerpos séricos y la actividad neutralizante en personas vacunadas, previamente infectadas y luego vacunadas, o bien vacunadas y posteriormente infectadas por la variante delta, desglosadas en grupos de quince personas (49). Se observó que la especificidad y la duración de la respuesta inmune humoral producida tras la vacunación (*breakthrough*) fue muy potente y resiliente a las mutaciones de la proteína S, respecto de los que recibieron solo dos dosis de vacuna. Adicionalmente, tuvieron una actividad neutralizante del suero de comparable magnitud y amplitud los individuos con vacunación, los vacunados tras la infección y los que recibieron tres dosis de vacuna, lo que indicaría que un aumento en el número de exposiciones mejoraría la calidad de las respuestas humorales. Las exposiciones repetidas (infección y tres dosis de vacuna) amplían las respuestas neutralizantes [Figura 14].

A diferencia de lo encontrado en el anterior estudio, otro de la Universidad de Oregón (EE.UU.) que seleccionó treinta y una personas con antecedentes de padecimiento de COVID-

19 posvacunal, seis con una dosis y veinticinco con dos dosis de BNT162b2, mRNA-1273 o Ad26.CoV.S tras el padecimiento, además de 42 vacunados sin historia de padecimiento ni infección posvacunal, no encontró diferencias en la respuesta inmune frente a cepa ancestral y a variantes entre los que recibieron una o dos dosis tras padecer la infección. La edad estaba comprendida entre los treinta y ocho y los cincuenta años. Otro hallazgo relevante fue que una exposición adicional en forma de infección natural al antígeno vírico genera un aumento (*booster*) en cuanto a cantidad, calidad y amplitud de la respuesta inmune humoral independientemente de si ocurrió antes o después de la vacunación (50) [Figura 15].

Resultados similares han encontrado otros autores que tampoco han constatado, en cuarenta individuos, evidencias de una respuesta inmune adicional (expresión de CD71 y células B de memoria), en los convalecientes tras recibir una segunda dosis de vacuna ARNm, lo que sugiere que en estas situaciones una dosis única de vacuna de ARNm puede ser suficiente para generar una respuesta de recuerdo (*booster*) (51). Hallazgos semejantes se obtuvieron en

Figura 14
Actividad neutralizante del suero frente a variante ómicron tras tres o cuatro exposiciones.



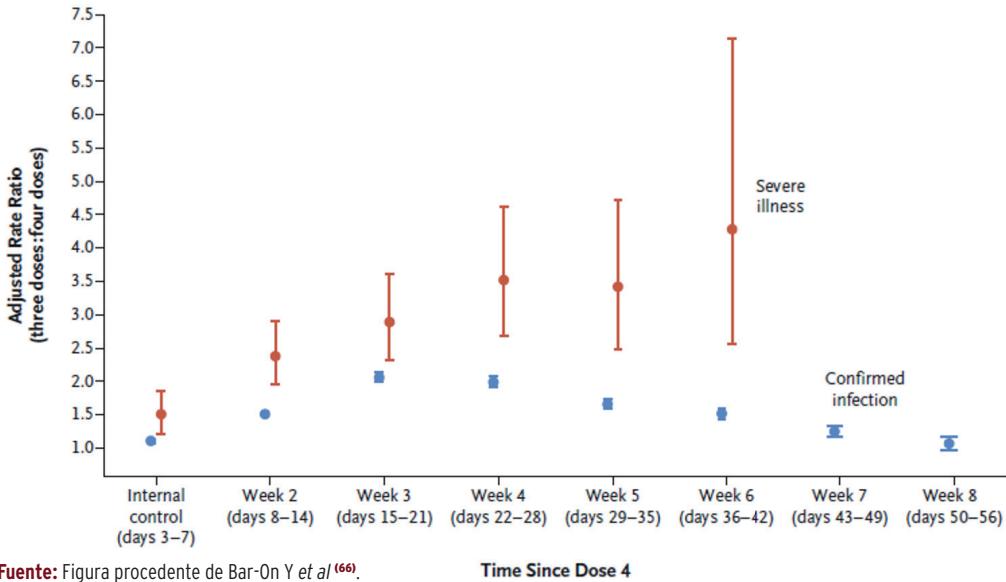
Fuente: Figura procedente de Walls A et al (49).

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
7/9/2022
e202209066

Figura 27
Ratios de las tasas ajustada de infección y enfermedad grave entre tres y cuatro dosis.



Fuente: Figura procedente de Bar-On Y *et al* ⁽⁶⁶⁾.

Time Since Dose 4

mientos. Para los días catorce a treinta fueron del 52% (49-54), 61% (58-64), 72% (63-79), 64% (48-77) y del 76% (48-91), respectivamente. La diferencia en el riesgo absoluto de tres dosis frente a cuatro fue de 180,1 casos por cada 100.000 personas (143-212) para hospitalizaciones y de 68,8 casos por cada 100.000 personas (49-92) para la COVID-19 grave.

Otro estudio con diseño de casos y controles test negativo se llevó a cabo en Ontario (Canadá) en internos de sesenta y más años en residencias de mayores a los que se les ofertó una cuarta dosis tras haber recibido una tercera 84 o más días antes. El objetivo era estimar la efectividad marginal (cuatro frente a tres dosis) y la efectividad de dos, tres o cuatro dosis de vacuna de ARNm (preferiblemente de vacuna mRNA-1273 a concentración de cien microgramos) frente a cero dosis en cuanto a la infección, la infección sintomática y frente a hospitalizaciones y fallecimientos por la variante ómicron ⁽⁶⁸⁾. Incluyeron 9.957 casos de pacientes con infección por

ómicron y 46.849 controles negativos. La efectividad marginal a partir del séptimo día de la cuarta dosis respecto de la tercera fue del 40% (34-45), 63% (51-71) y 54% (31-70) frente a la infección, frente a la infección sintomática y frente a cuadros clínicos graves, respectivamente. Al comparar con un grupo de no vacunados, la efectividad aumentó a medida que aumentaba el número de dosis de vacuna de modo que la efectividad de la cuarta dosis llegó al 65% (60-70), 87% (81-91) y 92% (87-95), respectivamente **[FIGURA 28]**.

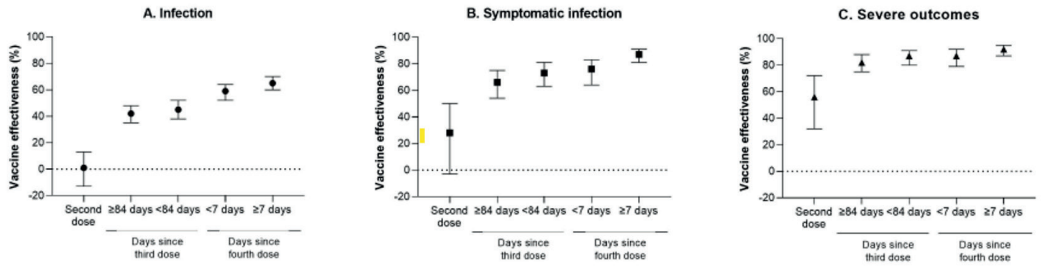
El beneficio de una segunda dosis de recuerdo de BNT162b2 en ochenta y ocho personas de Israel de ochenta años de media se ha abordado en un estudio de cohortes multicéntrico durante la circulación de la variante ómicron en el país ⁽⁶⁹⁾. La recepción de una cuarta dosis se asoció con una protección significativa frente a la ventilación mecánica o a fallecer en relación a los que recibieron tres dosis cinco meses antes del diagnóstico de infección, con una *odds ratio* de 0,51 (0,3-0,87).

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
7/9/2022
e202209066

Efectividad de dos, tres o cuatro dosis en internos en residencias de la tercera edad en comparación con residentes no vacunados (68).



Fuente: Figura procedente de Grewal R *et al* (63).

CONCLUSIONES

LA EVIDENCIA MÁS RECIENTE SOBRE LOS aspectos planteados en esta revisión muestra que:

- 1) En comparación con el intervalo estudiado en los ensayos clínicos entre la primera y la segunda dosis de primovacuna, los intervalos más prolongados se asocian a una respuesta inmune humoral y celular más robusta que se relaciona con una mayor efectividad, tanto en vacunas de vectores adenovíricos como de ARNm.
- 2) Las pautas heterólogas o mixtas de primovacuna han mostrado mejor respuesta inmune humoral y celular frente a diferentes variantes del virus SARS-CoV-2. También se observa una mejor inmunogenicidad y efectividad en las pautas heterólogas en dosis de recuerdo. El uso de vacunas bivalentes en la dosis de recuerdo amplía

la respuesta inmune frente a diferentes variantes del virus.

- 3) La inmunidad híbrida (inmunidad generada por vacunación e infección natural) induce una respuesta de anticuerpos entre veinticinco y cinco veces superior a la generada tras vacunación o tras infección natural de manera separada, además de ampliar la respuesta frente a diferentes variantes.
- 4) Los estudios disponibles sobre la utilización de una segunda dosis de recuerdo (o cuarta dosis) en personas de sesenta y más años y en residentes de centros de mayores muestran buena respuesta de títulos de anticuerpos y un aumento de la efectividad frente a infección y enfermedad grave, con respecto a las personas de la misma edad con una dosis de recuerdo (o tres dosis) administrada hace más de cuatro-siete meses (según el estudio). (6)

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO
Y
AURORA LIMIA SÁNCHEZ

BIBLIOGRAFÍA



1. Martínez D, Eong Ooi E. *A potential silver lining of delaying the second dose.* Nat Immunol 2022;23:349-351.
2. Amirthalingam G, López Bernal J, Andrews N et al. *Serological responses and vaccine effectiveness for extended COVID-19 vaccine schedules in England.* Nat Commun 2021.
3. Voysey M, Clemens S, Madhi Sh 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;397:881-891.
4. Hall V, Ferreira V, Wood H et al. *Delayed-interval BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination enhances humoral immunity and induces robust T cell responses.* Nat Immunol 2022;23:380-385.
5. Grunau B, Asamoah-Boaheng M, Lavoie P et al. *A Higher antibody response is generated with a 6- to 7-week (vs standard) severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine dosing interval.* Clin Infect Dis 2021 online **PREPRINT.** doi: <https://www.doi.org/10.1093/cid/ciab93>
6. Payne R, Longest S, Austin J et al. *Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine.* Cell 2021;184:5699-5714.
7. Chatterjee D, Tauzin A, Marchitto L et al. *SARS-CoV-2 Omicron Spike recognition by plasma from individuals receiving BNT162b2 mRNA vaccination with a 16-week interval between doses.* Cell Reports 2022;38:110429.
8. Tunis M, Warshawsky B, Ogunnaike-Cooke S. *Canadian experience and evidence with COVID-19 vaccine primary series extended intervals.* ACIP Meeting Minutes. 4 de febrero de 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-02-04/09-COVID-Tunis-508.pdf>
9. Skowronski D, Setayeshgar S, Febriani Y et al. *Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada.* medRxiv **PREPRINT.** doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265397>
10. El Adam S, Zou M, Kim S et al. *SARS-CoV-2 mRNA vaccine effectiveness in healthcare workers by dosing interval and time since vaccination: test negative design, British Columbia, Canada.* Open Forum Infect Dis. Publicado online 15 de abril 2022. Disponible en: <https://academic-oup-com.eres.qnl.qa/ofid/advance-article/doi/10.1093/ofid/ofac178/6569147>
11. Pollard A. *How the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine was made.* Br Med J 2021;372:n86.
12. Rodrigues Ch, Plotkin S. *The influence of interval between doses on response to vaccines.* Vaccine 2021;39:7123-7127.
13. Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D et al. *Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002).* The Lancet 2021;398:981-990.
14. Deming M, Lyke K. A 'mix and match' approach to SARS-CoV-2 vaccination. Nat Medicine 2021;27:1510-1511.
15. Borobia A, Cracas A, Pérez-Olmeda M et al. *Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial.* The Lancet 2021;398:121-130.
16. Hermosilla E, Coma E, Xie J et al. *Comparative effectiveness and safety of homologous two-dose ChAdOx1 versus heterologous vaccination with ChAdOx1 and BNT162b2.* Nat Commun 2022;13:1369.
17. Stuart A, Shaw R, Liu X et al. *Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial.* The Lancet 2022;399:36-49.
18. Parker E, Desai Sh, Marti M et al. *Emerging evidence on heterologous COVID-19 vaccine schedules-To mix or*

not to mix? The Lancet 2022;22:438-440.

19. World Health Organization. *Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccine schedules. Interim guidance.* 16 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-heterologous-schedules>

20. Sablerolles R, Rietdijk W, Goorhuis A *et al.* *Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COV2.S Priming.* N Eng J Med 2022;386:951-963.

21. Sester M, Klemis V, Venhorst A *et al.* *Immunogenicity and reactogenicity of heterologous. Ad26.COV.2 and BNT162b2 vaccination.* Research Square DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1056375/v1>

22. Huat N, Lim J, Gill Un *et al.* *Differential immunogenicity of homologous versus heterologous boost in Ad26.COV2.S vaccine recipients.* Med (NY). 2022;3: 104–118.

23. Skowronski D, Setayeshgar S, Febriani Y *et al.* *Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada.* medRxiv **PREPRINT.** doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265397>

24. Martínez-Baz I, Trobajo-Sanmartín C, Miqueleiz A *et al.* *Product-specific COVID-19 vaccine effectiveness against secondary infection in close contacts, Navarre, Spain, April to August 2021.* Euro Surveill. 2021;26(39): pii=2100894.

25. Starrfelt J, Buanes E, Juvet L *et al.* *Age and product dependent vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and hospitalisation among adults in Norway: a national cohort study, January-September 2021.* medRxiv **PREPRINT.** <https://doi.org/10.1101/2021.11.12.21266222>

26. Gram M, Nielsen J, Schelde A *et al.* *Vaccine effectiveness when combining the ChAdOx1 vaccine as the first dose with an mRNA COVID-19 vaccine as the second dose.* medRxiv **PREPRINT.** <https://doi.org/10.1101/2021.07.26.21261130>

27. Hermosilla E, Coma E, Xie J *et al.* *Comparative effectiveness and safety of homologous two-dose ChA-*

dOx1 versus heterologous vaccination with ChAdOx1 and BNT162b2. Nat Commun published March 23, 2022. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-29301-9>

28. Pozzeto B, Legros V, Djebali S *et al.* *Immunogenicity and efficacy of heterologous ChadOx1/BNT162b2 vaccination.* Nature 2021;600:701-706.

29. Nordstrom P, Ballin M, Nordstrom A. *Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic COVID-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study.* The Lancet Regional Health-Europe 2021;11:100249.

30. Munro A, Janani L, Cornelius V *et al.* *Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multi-centre, randomised, controlled, phase 2 trial.* The Lancet 2021;398:2258-2276.

31. Atmar R, Lyke K, Jackson L *et al.* *Homologous and heterologous COVID-19 booster vaccinations.* New Eng J Med 2022;386:1946-1057.

32. World Health Organization. *Evidence assessment: NVX-CoV2373 COVID-19 vaccine. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization.* 16 de diciembre de 2021. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/december/nvx-evidence-assessment-sage-17-dec-2021.pdf?sfvrsn=2e4fade1_5

33. Liu X, Munro A, Feng Sh *et al.* *Persistence of immunogenicity after seven COVID-19 vaccines given as third dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK: three months analyses of the COV-BOOST trial.* J Infect. 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.04.018>

34. Lyke K, Atmar R, Domínguez Islas C *et al.* *SARS-CoV-2 omicron neutralization after heterologous vaccine boosting.* medRxiv **PREPRINT.** doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.13.22268861>

35. Iketani S, Liu L, Nair M *et al.* *A third COVID-19 vaccine 1 shot markedly boosts neutralizing anti-*

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
7/9/2022
e202209066

body potency and breadth. medRxiv **PREPRINT**. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261670>

36. Tan C, Collier Ai, Liu J *et al.* Ad26.COV2.S or BNT162b2 Boosting of BNT162b2 Vaccinated Individuals. medRxiv **PREPRINT**. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.02.21267198>

37. Chalkias S, Eder F, Essink B *et al.* Safety, Immunogenicity and Antibody Persistence of a Bivalent Beta-Containing Booster Vaccine. Research Square. Disponible en: https://assets.researchsquare.com/files/rs-1555201/v1_covered.pdf?c=1650045900

38. Anderson E, Jackson L, Roupael N *et al.* Reactogenicity, Safety, and Serological and Cellular Immunogenicity of a Booster Dose of SARS-CoV-2 mRNA Prototype, Variant, and Bivalent Vaccines. Research Square. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1594631/v1>

39. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F *et al.* Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against COVID-19 related symptoms, hospitalisation and death in England. Nat Medicine 2022;28:831-837.

40. Andrews N, Kirsebom F, Toffa S *et al.* COVID-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. N Eng J Med 2022;386:1532-1546.

41. Menni C, May A, Polidori L *et al.* COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study. Lancet Infect Dis. Publicado online 8 de abril de 2022. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00146-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00146-3/fulltext)

42. Monge S, Rojas-Benedicto A, Olmedo C *et al.* The effectiveness of mRNA vaccine boosters for laboratory-confirmed COVID-19 during a period of predominance of the Omicron variant of SARS-CoV-2. **PREPRINT** en The Lancet. Anunciado 15 de febrero de 2022. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4035396

43. Natarajan K, Prasad N, Dascomb K *et al.* Effectiveness of homologous and heterologous COVI-19m booster doses Following 1 Ad.26.COV2.S (Janssen [Johnson & Johnson]) Vaccine Dose Against COVID-19-Associated

Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults-VISION Network, 10 States, December 2021-March 2022. MMWR 2022;71:495-502.

44. Link-Gelles R. COVID-19 vaccine effectiveness in children and adults. VRBPAC meeting. 6 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/157475/download>

45. Link-Gelles R. COVID-19 vaccine effectiveness during Omicron. ACIP Meeting Minutes. 20 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-04-20/02-COVID-Link-Gelles-508.pdf>

46. Crotty Sh. Hybrid immunity. Science 2021;372:1392-1393.

47. Stamos L, Czartoski J, Wan Y *et al.* mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Science 2021;372:1413-1418.

48. Reynolds C, Pade C, Gibbons J *et al.* Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. Science 2021;372:1418-1423.

49. Walls A, Sprouse K, Bowen J *et al.* SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad, and durable neutralizing antibody responses. Cell 2022;185:872-880.

50. Bates T, McBride S, Leier H *et al.* Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. Sci Immunol 2022;7:eabn8014.

51. Mantus G, Nyhoff L, Viswanadh Edara V *et al.* Pre-existing SARS-CoV-2 immunity influences potency, breadth, and durability of the humoral response to SARS-CoV-2 vaccination. Cell Report Medicine 2022;3:100603.

52. Gruell H, Vansylla K, Tober-Lau P *et al.* mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. Nat Medicine 2022;28:477-480.

53. Planas D, Saunders N, Maes P *et al.* Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature 2022;602:671-675.





54. Carreño JM, Alshammary H, Tcheou J *et al.* Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron. *Nature* 2022;602:682-690.

55. Curlin M, Bates T, Guzmán C *et al.* Omicron neutralizing antibody response following booster vaccination compared with breakthrough infection. medRxiv **PREPRINT**. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.11.22273694>

56. Richardson S, Madzorera V, Spencer H *et al.* SARS-CoV-2 Omicron triggers cross-reactive neutralization and Fc effector functions in previously vaccinated, but not unvaccinated individuals. *Cell Host Microbe*. Disponible online 25 de marzo de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.03.029>

57. Lechmere T, Snell L, Graham C *et al.* Broad Neutralization of SARS-CoV-2 Variants, Including Omicron, following Breakthrough Infection with Delta in COVID-19-Vaccinated Individuals. *mBio* 2022;13:1-10.

58. Khan K, Karim F, Ganga Y *et al.* Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1 infection elicited neutralizing immunity. medRxiv **PREPRINT**. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.29.22274477>

59. Cheng S, Pun Mok Ch, Chan K *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variant BA.2 neutralisation in sera of people with Comirnaty or CoronaVac vaccination, infection or breakthrough infection, Hong Kong, 2020 to 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(18): pii=2200178.

60. Plumb I, Feldstein L, Barkley E *et al.* Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Hospitalization Among Adults with Previous SARS-CoV-2 Infection-United States, June 2021-February 2022. *MMWR* 2022;71:549-555.

61. Hammerman A, Sergienko R, Friger M *et al.* Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine after Recovery from COVID-19. *N Eng J Med* 2022;386:1221-1229.

62. Munro A, Feng S, Janani L *et al.* Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multi-

centre, blinded, phase 2, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. Publicado online 9 de mayo de 2022. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00271-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00271-7/fulltext)

63. Regev-Yochay G, Gonen T *et al.* Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Eng J Med* 2022;386:1377-1380.

64. Gazit S, Saciuck Y, Perez G *et al.* Relative Effectiveness of Four Doses Compared to Three Dose of the BNT162b2 Vaccine in Israel. medRxiv **PREPRINT**. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.24.22272835>

65. 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 Medicine*. Publicado online 25 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01832-0>

66. Bar-On Y, Goldberg Y, Mandel M *et al.* Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Eng J Med* 2022;386:1712-1720.

67. Magen O, Waxman J, Makov-Assif *et al.* Fourth Dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Eng J Med* 2022;386:1603-1614.

68. Grewal R, Kitchen S, Nguyen L *et al.* Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada. medRxiv **PREPRINT**. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.15.22273846>

69. Brosh-Nissimov T, Hussein K, Wiener-Well Y *et al.* Hospitalized patients with severe COVID-19 during the Omicron wave in Israel - benefits of a fourth vaccine dose. medRxiv **PREPRINT**. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.24.22274237>

Análisis de las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 en España y las bases científicas sobre las que se han sustentado (mayo 2022).

JOSÉ ANTONIO NAVARRO ALONSO Y AURORA LIMIA SÁNCHEZ