

Informe SESPAS

Hacia el control de la COVID-19 a través de la vacunación: obstáculos, desafíos y oportunidades. Informe SESPAS 2022



Pere Godoy^{a,b,c,*}, Jesús Castilla^{b,d}, Jenaro Astray^e, Sofía Godoy^f, José Tuells^g, Irene Barrabeig^{a,b} y Ángela Domínguez^{b,h}

^a Agència de Salut Pública de Catalunya, Barcelona, España

^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^c Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), Lleida, España

^d Instituto de Salud Pública de Navarra-IdISNA, Pamplona, España

^e Dirección General de Salud Pública, Subdirección General de Epidemiología, Comunidad de Madrid, Madrid, España

^f Institut Català de la Salut (ICS), Lleida, España

^g Departamento de Salud Pública, Universidad de Alicante, Alicante, España

^h Departament de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de agosto de 2021

Aceptado el 17 de marzo de 2022

Palabras clave:

Vacunas
COVID-19
SARS-CoV-2
Evaluación
Epidemiología

R E S U M E N

En España se inició el programa de vacunación en un contexto de alta transmisión y baja disponibilidad de vacunas. El objetivo de este artículo es revisar el programa de vacunación frente a la COVID-19 (3-3-2022) y valorar los obstáculos, los desafíos y las oportunidades que plantea el control de esta enfermedad. Se dispone actualmente de cinco vacunas: dos basadas en la tecnología ARNm (Comirnaty® y Spikevax®), dos basadas en un vector no replicativo (Vaxzevria® y Janssen) y una basada en la subunidad S (Novavax®). Las autoridades sanitarias han desarrollado estrategias de vacunación priorizando la prevención de hospitalizaciones y defunciones. En marzo de 2022 se superó el 90% de la población diana con vacunación completa y el 95% de cobertura en mayores de 50 años. El nuevo reto es conseguir coberturas similares para una tercera dosis. La vacunación en la infancia y la adolescencia se ha convertido en una prioridad por las implicaciones educativas y sociales que comporta la COVID-19. Se deberán renovar las estrategias comunicativas y eliminar las barreras de acceso para conseguir buenas coberturas. En España se han publicado estudios que muestran una alta efectividad de la vacunación. La principal estrategia para el control de la pandemia y para recuperar la actividad social es la vacunación, pero todo indica que serán necesarios niveles muy altos de cobertura vacunal y seguir con medidas no farmacológicas. En un mundo globalizado, el control de la COVID-19 solo se alcanzará con una estrategia global coordinada y el apoyo a la vacunación en los países con pocos recursos.

© 2022 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Towards COVID-19 control through vaccination: obstacles, challenges and opportunities. SESPAS Report 2022

A B S T R A C T

In Spain, the vaccination program began in a context of high transmission and low availability of vaccines. The objective of this article is to review the vaccination program against COVID-19 in Europe (3/03/2022) and assess the obstacles, challenges and opportunities posed by the control of this disease. Five vaccines are currently available in Europe: two based on mRNA technology (Comirnaty® and Spikevax®); two based on a non-replicative vector (Vaxzevria® and Janssen); and another based on subunit S (Novavax®). Health authorities have developed comprehensive vaccination strategies prioritizing the prevention of hospitalizations and deaths. In January 2022, 90% of the population was exceeded with full vaccination and 95% coverage in people over 50 years of age. The new challenge is to achieve similar coverage in the rest of the age groups. Vaccination in children and adolescents has become a priority due to the educational and social implications derived from COVID-19 in this population. Communication strategies must be renewed and access barriers eliminated to achieve good coverage. In Spain, studies have been published that find a high effectiveness of vaccination. The main strategy for controlling the pandemic and recovering social activity is the vaccination, but everything indicates that very high levels of vaccination coverage will be necessary and to follow with the non-pharmaceutical measures. In a globalized world, COVID-19 control will only be achieved with a coordinated global strategy and technical and economic support for the vaccination strategy in resource-poor countries.

© 2022 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Vaccines
COVID-19
SARS-CoV-2
Evaluation study
Epidemiology

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pere.godoy@gencat.cat (P. Godoy).

<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.03.002>

0213-9111/© 2022 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Puntos clave

- España inició el programa de vacunación en un contexto de alta transmisión y baja disponibilidad de vacunas.
- Se han desarrollado estrategias de vacunación priorizando la prevención de hospitalizaciones y defunciones.
- En enero de 2022, más del 90% de la población diana tenía la vacunación completa.
- La efectividad de las vacunas es alta para prevenir hospitalizaciones, pero menor para prevenir infecciones.
- La vacunación, por sí sola, difícilmente podrá controlar por completo la circulación del SARS-CoV-2.
- El siguiente objetivo debe ser apoyar la vacunación en los países con pocos recursos.

Introducción

La vacunación frente a la COVID-19 se inició en la mayoría de los países de ingresos altos a finales de diciembre de 2020, con una disponibilidad de dosis de vacunas muy limitada en todo el mundo. Estos países han acaparado el mercado de producción de vacunas y se han reservado cantidades suficientes para inmunizar hasta más de tres veces a su población¹. Esta situación ha sido calificada como escándalo moral y fallo en la diplomacia vacunal, víctima de un auge del nacionalismo de las vacunas². Esta dinámica ha generado una clara desigualdad en la distribución de vacunas que atenta, por una parte, al principio de equidad, y por otra, al control eficaz de la pandemia en el mundo. Una de las iniciativas que han intentado paliar esta situación es el Acelerador de Acceso a las Herramientas contra la COVID-19 (*ACT-Accelerator*), una iniciativa del G20 copatrocinada por la Organización de las Naciones Unidas y la Unión Europea que cuenta con un pilar dedicado a las vacunas, denominado COVAX (Colaboración para un Acceso Equitativo Mundial a las Vacunas frente a COVID-19)³. Su objetivo es recaudar fondos para asegurar que 2000 millones de dosis estén disponibles para los países más desfavorecidos económicamente y conseguir, antes de finalizar 2021, una cobertura de vacunación del 20%. Sin embargo, esta iniciativa se ha quedado corta y no está consiguiendo sus objetivos, ya que algunos países han alcanzado acuerdos con la industria para sus propios intereses, rompiendo el principio colaborativo de solidaridad y actuando con cierta hipocresía⁴. La Unión Europea es un ejemplo que ilustra esa doble moral, al impulsar COVAX a la vez que se ha asegurado el suministro de vacunas para sus países miembros.

En España se inició el programa de vacunación el 27 de diciembre de 2020 en un contexto de alta transmisión y baja disponibilidad de vacunas, lo que comportó priorizar la vacunación en determinados grupos de población para conseguir el mayor impacto posible en términos de muertes y hospitalizaciones evitadas⁵. El objetivo de este artículo es revisar el programa de vacunación frente a la COVID-19 en España (3-3-2022) y valorar los obstáculos, los desafíos y las oportunidades que plantea el control de esta enfermedad.

Las vacunas

Se ha propuesto un número muy importante de vacunas candidatas, con diversas características, para el control de la COVID-19. Estas vacunas utilizan diferentes tecnologías, algunas ya conocidas y otras nuevas, como las vacunas de ARN mensajero (ARNm)⁶.

Las cinco vacunas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos están basadas en el mismo antígeno viral, la proteína S de la espícula del SARS-CoV-2⁷⁻¹¹. Dos de ellas están basadas en la tecnología de ARNm: Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) y

Spikevax® (Moderna); otras dos se basan en un vector no replicativo (adenovirus humano o adenovirus animal crecido en células de mamífero) al que se le inserta en su ADN el gen que codifica la proteína S: Vaxzevria® (AstraZeneca) y vacuna de Janssen (Janssen/Johnson&Johnson); y otra está basada en proteínas recombinantes de la subunidad S del virus: Nuvaxovid® (Novavax). Todas requieren una pauta de dos dosis, salvo la vacuna de Janssen, que está aprobada con una sola dosis. Comirnaty® es la vacuna de la que se ha administrado un mayor número de dosis en todas las edades. A partir de los 70 años y en centros residenciales y sociosanitarios se han utilizado principalmente Comirnaty® y Spikevax®. Vaxzevria® se administró inicialmente a menores de 60 años, pero tras la detección de algunos efectos adversos graves en jóvenes se recomendó solo para personas entre 60 y 69 años. Igualmente, la vacuna de Janssen pasó a recomendarse a personas de 40 y más años, así como en determinados colectivos con dificultades para el seguimiento a partir de los 18 años¹². Posteriormente se han recomendado dosis de refuerzo con Comirnaty® y Spikevax®, siguiendo pautas homólogas o heterólogas, a todos los vacunados, incluidos los que habían recibido la vacuna de Janssen.

El suministro inicial de vacunas frente a la COVID-19 fue limitado y por ello hubo que identificar grupos prioritarios para recibirlos¹³⁻¹⁵. El proceso de priorización de los grupos trató de ser transparente, justo y actualizado continuamente sobre la base de los nuevos conocimientos^{14,15}. Los modelos matemáticos basados en datos sobre demografía, epidemiología de la COVID-19 y prevalencia de grupos de riesgo en la población han sido un complemento interesante para el desarrollo de estrategias de vacunación¹⁶. Los modelos matemáticos por sí solos no proporcionaron una respuesta sobre cuál es la mejor estrategia de vacunación, pero informaron sobre los factores más influyentes para la toma de decisiones de acuerdo con diferentes escenarios y objetivos de salud pública¹⁴⁻¹⁶.

A partir de modelos, en algunos momentos se sugirió la apuesta por una vacuna que previniese con eficacia la transmisión, reduciendo la circulación viral, y se aplicase preferentemente a los individuos más jóvenes, porque podrían tener un mayor papel en la propagación del virus. Sin embargo, al inicio del programa de vacunación, y con la escasez de vacunas, esta opción no garantizaba los mejores resultados en términos de reducción de hospitalizaciones, ingresos en unidades de cuidados intensivos y muertes. Además, la efectividad de las vacunas se ha demostrado muy alta para prevenir hospitalizaciones, pero solo moderada para prevenir la infección¹⁷, lo que iría en contra de esta estrategia. Por lo tanto, este enfoque no se consideró óptimo en el despliegue de las vacunas contra la COVID-19¹⁶.

Las autoridades sanitarias han tenido que desarrollar estrategias integrales de vacunación en línea con sus objetivos de salud pública. Con el tiempo, estas estrategias se han ido adaptando a los cambios epidemiológicos, a las nuevas variantes, al suministro de vacunas y a los nuevos conocimientos sobre la seguridad, la inmunidad y la protección que proporcionan las vacunas disponibles^{11,13}.

En agosto de 2021 ya se inició la vacunación del grupo de 12 a 19 años, y se completó la vacunación de las personas de mayor edad. Tras la priorización inicial de residentes y trabajadores/as en residencias de mayores y centros sociosanitarios, así como de trabajadores/as sanitarios y de personas con condiciones de muy alto riesgo, se fue vacunando a la población general, manteniendo un criterio de edad descendente¹¹.

Desde el inicio de la vacunación, el 27 de diciembre de 2020, hasta el 3 de marzo de 2022 se había notificado al Registro de Vacunación COVID-19 del Sistema Nacional de Salud la administración de al menos una dosis a un total de 39.187.964 personas, y la pauta completa a 38.441.042 personas¹⁸. La mayoría de las vacunas administradas correspondían a Comirnaty® (69,4%), mientras que Spikevax® representaba el 17,9%, Vaxzevria® el 9,3% y la vacuna de Janssen el 2,1%. Actualmente, la proporción de personas con la

pauta completa en España es del 91,1% del total de la población mayor de 12 años¹⁸. Por grupos de edad, prácticamente todas las personas de 80 y más años han sido vacunadas con la pauta completa, y los porcentajes de vacunados con pauta completa son del 98,6% en las personas de 70–79 años, del 95,8% en las de 60–69 años y del 94,1% en las de 50–59 años¹⁸. En todas las comunidades autónomas se han conseguido coberturas elevadas en la población mayor de 12 años, que varían entre el 81,5% en Baleares y el 94,6% en Galicia. También el 57,5% de los/las niños/as entre 5 y 11 años han recibido una dosis. Ahora el reto está en alcanzar coberturas similares en todos los grupos de edad. Se deberán estudiar los motivos de no vacunación, adecuar las estrategias comunicativas y eliminar las barreras de acceso para conseguir buenas coberturas en los grupos más vulnerables. Puntos de vacunación sin cita y estrategias adaptadas a grupos específicos, como trabajadores/as temporales del campo con la colaboración de los servicios de prevención de las empresas o en inmigrantes con la colaboración de los centros de vacunación internacional y de agentes de salud comunitaria, podrían ayudar a mejorar las coberturas.

Evaluación de la efectividad

La Organización Mundial de la Salud sugirió que se debería requerir a las vacunas frente a la COVID-19 una evidencia clara de una eficacia mayor del 50% en la población para evitar la enfermedad, la enfermedad grave o la infección/transmisión¹⁹. Sin embargo, la eficacia de la vacuna no siempre predice de forma adecuada su efectividad (protección de la vacuna en condiciones reales, fuera de los ensayos clínicos)¹⁹. Además, la protección contra la gravedad de la enfermedad y la muerte es difícil de evaluar en los ensayos clínicos de fase 3 debido al limitado número de participantes, y se tiene que estudiar mediante ensayos clínicos de fase 4 o en estudios epidemiológicos observacionales poscomercialización realizados después de la administración generalizada de las vacunas²⁰. Se han realizado diversos estudios observacionales en el ámbito internacional para evaluar vacunas concretas, su efectividad en grupos específicos (profesionales sanitarios, personas mayores) y la variación de su efecto frente a las nuevas variantes^{19–26}. Con los estudios publicados también se han realizado metaanálisis que confirman la efectividad de las vacunas para reducir la gravedad y el papel más limitado para reducir la infección^{27,28}. En España se han publicado informes sobre la efectividad de la vacuna observada frente a la infección, la hospitalización y la muerte en las personas residentes en centros de mayores^{29,30}. Un estudio realizado en Cataluña muestra el alto impacto de la vacunación en las residencias de mayores²⁴. Otro estudio observacional realizado en Navarra en contactos estrechos de casos confirmados estima una alta efectividad de las vacunas para prevenir las hospitalizaciones, pero menor para prevenir las infecciones¹⁷.

Algunos obstáculos y desafíos

El uso masivo de las vacunas se ha seguido de una vigilancia estricta de posibles efectos secundarios, algunos de los cuales pueden presentar diferencias según la edad o el sexo³¹. Se han notificado tres condiciones médicas asociadas a la vacunación frente a la COVID-19. Dos de ellas (trombosis asociada a trombocitopenia y síndrome de Guillain-Barré) se han notificado después de la administración de vacunas con vectores no replicativos³². También se ha notificado la posibilidad de miocarditis después de la segunda dosis de vacuna de ARNm³². Algunos de estos efectos o «señales» asociados a determinadas vacunas han comportado que las autoridades sanitarias tomaran decisiones rápidas, basadas en evidencias limitadas, para hacer frente al eventual riesgo de dichas vacunas. En concreto, la utilización de Vaxzevria® se

suspendió entre el 16 y el 23 de marzo tras la comunicación de la señal detectada por los servicios de farmacovigilancia de la Unión Europea al identificar casos de trombosis con trombocitopenia¹¹. La tasa de notificación de trombosis con trombocitopenia se ha estimado en el Reino Unido en 14,2 casos por millón de primeras dosis administradas y 1,5 casos por millón de segundas dosis. Los casos se observaron con mayor frecuencia en los grupos de 18 a 49 años tras la primera dosis, y en el grupo de 50 años y más tras la segunda dosis^{33,34}. Al retomar la vacunación se recomendó continuar su uso solo en personas a partir de 60 años y dejar de utilizarla en los menores de esa edad. Basándose en los resultados preliminares del estudio CombivacS sobre la pauta heteróloga, la Comisión de Salud Pública acordó la administración de Comirnaty® como segunda dosis en estas personas, y a continuación, el pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 19 de mayo, acordó que las personas que rechazaran esta vacunación pudieran ser vacunadas con Vaxzevria®¹². Posteriormente se han observado respuestas inmunitarias superiores con las pautas heterólogas^{35,36}. La reducción de la efectividad de la vacuna con el paso del tiempo, la mayor transmisión de la variante ómicron y el reciente aumento de la transmisión del SARS-CoV-2 en muchos países, a pesar de tener unas buenas coberturas de vacunación, han llevado a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos³⁷ y a diversos países europeos a recomendar una dosis adicional de vacuna ARNm a todos los vacunados con una dosis de Janssen, y una tercera dosis dirigida inicialmente a los grupos de población más vulnerable y personas de mayor edad, criterio que se ha extendiendo progresivamente a los grupos de menor edad.

La desigualdad internacional en la disponibilidad de dosis de vacunas se ha intentado paliar a través de la iniciativa COVAX. Sin embargo, hasta el momento, esta iniciativa no ha conseguido sus objetivos. Por ejemplo, Pfizer había acordado 40 millones de dosis para COVAX y en junio de 2021 solo había suministrado un millón^{38,39}. Un aspecto que se considera clave es aumentar la producción mundial de vacunas en las diferentes regiones. En esta línea, más de 100 países se han unido a la iniciativa de renunciar temporalmente a la propiedad intelectual de los productos relacionados con la pandemia, incluidas las vacunas⁴⁰. Ello podría facilitar compartir la tecnología necesaria para expandir la capacidad de producción en África, Asia y Sudamérica⁴⁰. Un aspecto importante para el control de la pandemia es el papel de las dosis de refuerzo para mantener la inmunidad con el tiempo, evitar reinfecciones y hacer frente a la aparición de nuevas variantes⁴¹. Sin embargo, puede ser éticamente cuestionable suministrar dosis de refuerzo de forma generalizada, fuera de los grupos vulnerables, a la población de los países ricos, cuando hay muchas personas no vacunadas que se podrían beneficiar de las dosis disponibles, especialmente en países de baja renta⁴².

Las tasas de mutación del SARS-CoV-2 y su diversificación filogenética parecen bajas, lo cual podría facilitar la selección de antígenos bien conservados para la fabricación de vacunas con efectividad mantenida en el tiempo y frente a variantes de diferentes procedencias geográficas. Para apoyar esta expectativa son necesarios estudios de vigilancia continua que permitan detectar un posible escape del virus a la inmunidad inducida por las vacunas²⁰.

Se ha observado un mayor riesgo de COVID-19 grave (asociado a ingreso en unidades de cuidados intensivos, ventilación mecánica o muerte) en las embarazadas, en comparación con mujeres no gestantes, así como un riesgo aumentado de parto prematuro, preeclampsia y eventos trombóticos⁴³. Con la evidencia disponible, se recomienda la vacunación de las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia con vacunas de ARNm. Los resultados disponibles sobre seguridad de la vacunación en el registro V-Safe Surveillance de los Estados Unidos, de 3958 embarazadas que recibieron vacunas de ARNm, señalan que 827 habían completado el embarazo sin

problemas de seguridad relevantes⁴³, y una revisión de Pratama et al.⁴⁴ apunta en el mismo sentido.

La vacunación en la infancia y la adolescencia se ha convertido en una prioridad por las implicaciones educativas y sociales que comporta la COVID-19⁴⁵. La vacuna se ha mostrado eficaz y, en general, este grupo de población presenta respuestas inmunitarias tras la vacunación superiores a las de los adultos⁴⁵. Además, la vacuna puede contribuir a prevenir casos asintomáticos y reducir la transmisión, un aspecto que puede ser clave para el control de la pandemia.

La COVID-19 persistente se caracteriza por la presencia de síntomas mantenidos tras una infección aguda por SARS-CoV-2⁴⁶. A pesar de las numerosas evidencias, ha sido difícil conseguir una definición de COVID-19 persistente unánimemente aceptada. La Organización Mundial de la Salud, mediante una técnica Delphi propuso en septiembre de 2021 una definición clínica de pos-COVID⁴⁷. El tipo de síntomas es muy variado, pero la astenia, la disnea, las mialgias y el insomnio son los más frecuentes⁴⁸. Se calcula que lo padecen hasta tres cuartas partes de los/las pacientes hospitalizados/as a los 6 meses del episodio agudo y hasta el 10% de los casos comunitarios. El grupo LongCovidSOS, en colaboración con la Universidad de Kent en el Reino Unido, realizó una encuesta a 900 personas vacunadas que padecían COVID-19 persistente para conocer el impacto de la vacunación sobre los síntomas de la enfermedad. La mayoría de los/las participantes (57%) mostraron una reducción de los síntomas tras la vacunación, en el 24% no se observaron cambios y en el 18,7% hubo un empeoramiento. Al comparar los efectos positivos según la vacuna administrada, se observó que estos resultados positivos se asociaban a las vacunas de ARNm⁴⁹. Los CDC de los Estados Unidos afirman que se necesitan estudios para determinar los efectos de la vacunación en las condiciones pos-COVID, pero recomiendan ofrecer la vacuna a las personas con síntomas de COVID-19 persistente⁵⁰.

La inmunidad generada por la vacunación es la principal medida que puede reducir la transmisión comunitaria mantenida⁵¹. No obstante, la efectividad de las vacunas actualmente disponibles parece insuficiente para alcanzar un control completo de la transmisión^{43,52}. Por ello, mientras haya circulación del SARS-CoV-2, la vacunación debe complementarse con la aplicación de otras medidas preventivas, como el uso de mascarilla, el mantenimiento de la distancia interpersonal, la higiene de manos y la ventilación de espacios cerrados, entre otras⁵³.

Conclusiones

La vacunación frente a la COVID-19 está siendo el mayor desafío que ha afrontado la salud pública en España y en el resto del mundo. En enero de 2022 ya se ha podido vacunar a la gran mayoría de la población, sin que hasta el momento se haya encontrado un rechazo importante de la población a la vacuna. Las vacunas han demostrado una efectividad muy alta para prevenir hospitalizaciones y defunciones, y una efectividad moderada para prevenir la infección. Cada vez se suman más evidencias del impacto que se está consiguiendo con la vacunación, sobre todo en la reducción de las hospitalizaciones y de las defunciones.

Todo ello está reconduciendo la situación epidemiológica de la COVID-19 en España, en cuanto a su excepcionalidad⁵³. La vacunación, por sí sola, difícilmente podrá controlar por completo la circulación del SARS-CoV-2 sin la ayuda de otras medidas preventivas, pero con su impacto en la reducción de las hospitalizaciones y las defunciones la preocupación por esta infección podrá disminuir y se irán recuperando muchos aspectos de la vida cotidiana prepandémica⁵³.

Los programas de vacunación frente a la COVID-19 han progresado con el tiempo y se han conseguido buenas coberturas de

vacunación en los grupos de mayor edad¹³. Sin embargo, se deberán hacer nuevos esfuerzos de comunicación y eliminar barreras de acceso si se quieren conseguir también buenas coberturas de vacunación para las terceras dosis y en los grupos más jóvenes, lo cual es necesario para el control de la enfermedad.

En un mundo globalizado, luchar contra la COVID-19 solo tiene significado real si se plantea globalmente, por lo que el siguiente objetivo debe ser apoyar técnicamente y con recursos económicos la estrategia de vacunación en los países de bajos ingresos.

Disponibilidad de bases de datos y material para réplica

La realización de este trabajo se ha basado en la literatura disponible, incluidas las revisiones sistemáticas publicadas, que han sido citadas convenientemente, y en la consulta de las coberturas de vacunación disponibles en la web del Ministerio de Sanidad (<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>).

Contribuciones de autoría

P. Godoy realizó una propuesta de estructura y redactó una primera versión del artículo. J. Castilla, J. Astray, S. Godoy, J. Tuells, I. Barrabeig y A. Domínguez valoraron la propuesta y realizaron contribuciones a la concepción y el diseño del estudio. Posteriormente, además de la versión inicial, revisaron las sucesivas versiones y realizaron aportaciones relevantes en cada una de ellas. Todas las personas firmantes han revisado y aceptado la versión final del manuscrito.

Financiación

P. Godoy, I. Barrabeig, A. Domínguez y J. Castilla participan en el proyecto de investigación «Factores asociados a la transmisión de SARS-CoV-2 en los convivientes de Cataluña y Navarra y efectividad de las vacunas y de las medidas no farmacológicas para reducir la transmisión» (PI21/01883), financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI21/01883) y el European Regional Development Fund (ERDF - A way of making Europe).

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. The Financial Times. Covid vaccine development: the shots available and the doses administered. The Financial Times; 2021. (Consultado el 20-11-2021.) Disponible en: <https://www.ft.com/content/ac5e5ef8-bccb-482b-9f8d-0dab5cac6f9a>.
2. Katz IT, Weintraub R, Bekker LG, et al. From vaccine nationalism to vaccine equity – finding a path forward. *N Engl J Med.* 2021;384:1281–3.
3. Eccleston-Turner M, Upton H. International collaboration to ensure equitable access to vaccines for COVID-19: the ACT-Accelerator and the COVAX facility. *Milbank Q.* 2021;99:426–49.
4. Usher AD. A beautiful idea: how COVAX has fallen short. *Lancet.* 2021;397:2322–5.
5. Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Actualización 6. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Gobierno de España; 2021. p. 1-26. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19.Actualizacion8.EstrategiaVacunacion.pdf>.
6. Centro de Coordinación de Alertas Sanitarias y Emergencias. Información Técnico Sanitaria. Información sobre la inmunidad y el desarrollo de vacunas frente a COVID-19. Madrid: Ministerio de Sanidad, Secretaría de Estado de Sanidad; 2021. p. 1-33.
7. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: authorised. EMA; 2021. (Consultado el 15-8-2021.) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health->

- threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized# covid-19-vaccines-section.
8. European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). EMA; 2021. (Consultado el 15-8-2021.) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>.
 9. European Medicines Agency. Comirnaty. EMA; 2021. (Consultado el 15-8-2021.) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>.
 10. European Medicines Agency. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna). EMA; 2021. (Consultado el 15-8-2021.) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna>.
 11. Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Gobierno de España; 2021. p. 1-36. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19.Actualizacion4.EstrategiaVacunacion.pdf>.
 12. Borobia AM, Carcas AJ, 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. *Lancet*. 2021;398:582.
 13. Ministerio de Sanidad. Estrategia de vacunación COVID-19 en España. Líneas maestras. 2020. p. 1-18. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/24.11241120144431769.pdf>.
 14. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA and the UK. Stockholm: ECDC; 2020. p. 1-22. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-current-euea-uk-plans-covid-19-vaccines>.
 15. Castilla J, Guevara M, Miqueleiz A, et al. Risk factors of infection, hospitalization and death from SARS-CoV-2: a population-based cohort study. *J Clin Med*. 2021;10:2608.
 16. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 vaccination and prioritisation strategies in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2020. p. 1-20. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-vaccination-and-prioritisation-strategies-euea>.
 17. Martínez-Baz I, Miqueleiz A, Casado I, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection and hospitalisation, Navarre, Spain, January to April 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26:1-7.
 18. Ministerio de Sanidad. GIV COVID-19. Informe de actividad de la vacunación, 2021. (Consultado el 14-8-2021.) Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20210823.pdf.
 19. World Health Organization. Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness. Geneva: WHO; 2021. p. 70. Disponible en: [WHO/2019-nCoV/vaccine-effectiveness/measurement/2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine-effectiveness/measurement/2021.1).
 20. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, et al. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:e26-35.
 21. López Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Engl J Med*. 2021;385:585-94.
 22. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:1088.
 23. Brown CM, Vostok J, Johnson H, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 infections, including COVID-19 vaccine breakthrough infections, associated with large public gatherings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1-5.
 24. Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA, et al. SARS-CoV-2 infection after vaccination in health care workers in California. *N Engl J Med*. 2021;384:1774-5.
 25. Swift MD, Breeher LE, Tande AJ, et al. Effectiveness of messenger RNA coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in a cohort of healthcare personnel. *Clin Infect Dis*. 2021;76:e1376-9.
 26. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers – eight U.S. locations, December 2020–March. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:495-500.
 27. Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, et al. Vaccines to prevent COVID-19: a living systematic review with trial sequential analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2022;17:1-23.
 28. Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, et al. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:1-9.
 29. Grupo de trabajo de efectividad de la vacunación COVID-19. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Análisis de la efectividad y el impacto de la vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores en España. 2021. p. 1-18. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectividad.Residentes.Centros.Mayores.Informe.pdf>.
 30. Monge S, Olmedo C, Alejos B, et al. Direct and indirect effectiveness of mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection in long-term care facilities in Spain. *medRxiv*. 2021. 2021.04.08.21255055.
 31. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;114:102506.
 32. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, et al. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States. *July 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1094-9.
 33. Products, Medicines and Healthcare Regulatory Agency. Coronavirus vaccine. Summary of yellow card reporting. 2021. (Consultado el 14-8-2021.) Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>.
 34. Instituto de Salud Carlos III. El uso combinado de las vacunas de AstraZeneca y Pfizer contra el SARS-CoV-2 ofrece una potente respuesta inmunitaria. ISCIII; 2021. Disponible en: <https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Paginas/Noticias/Presentación-resultados-preliminares-CombivacS.aspx>.
 35. Normark J, Vikström L, Gwon Y, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;385:1-3.
 36. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, et al. Homologous and heterologous Covid-19 booster vaccinations. *N Engl J Med*. 2022;386:1046-57.
 37. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccine booster shots. CDC; 2021. (Consultado el 20-11-2021.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>.
 38. Kavanagh MM, Gostin LO, Sunder M. Restoring vaccine diplomacy. *JAMA*. 2021;326:219-20.
 39. Binagwaho A, Mathewos K, Davis S. Time for the ethical management of COVID-19 vaccines. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e1169-71.
 40. Moon S, Ruiz AA, Vieira M. Averting future vaccine injustice. *N Engl J Med*. 2021;385:193-6.
 41. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, et al. SARS-CoV-2 variants and vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385:179-86.
 42. Schaefer G, Leland R, Emanuel E. Making vaccines available to other countries before offering domestic booster vaccinations. *JAMA*. 2021;326:903-4.
 43. Chinn J, Sedghim S, Kirby KA, et al. Characteristics and outcomes of women with COVID-19 giving birth at US academic centers during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2120456.
 44. Pratama NR, Wafa IA, Budi DS, et al. mRNA Covid-19 vaccines in pregnancy: a systematic review. *PLoS One*. 2022;17:e0261350.
 45. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385:239-50.
 46. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-32.
 47. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. WHO; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post.COVID-19.condition-clinical.case.definition-2021.1>.
 48. Arnold DT, Milne A, Staddon L, et al. Symptoms after COVID-19 vaccination in patients with persistent symptoms after acute infection: a case series. *Ann Intern Med*. 2021;172:1-2.
 49. Sherwood CR, Strain WD. The impact of COVID vaccination on symptoms of long Covid. An international survey of 900 people with lived experience. *LongCovidSOS*. 2021. Disponible en: https://3ca26cd7-266e-4609-b25f-6f3d1497c4cf.filesusr.com/ugd/8bd4fe_a338597f76bf4279a851a7a4cb0e0a74.pdf.
 50. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.
 51. Macintyre CR, Costantino V, Trent M. Modelling of COVID-19 vaccination strategies and herd immunity, in scenarios of limited and full vaccine supply in NSW, Australia. *Vaccine*. 2021 Apr 24;S0264-410X:00501-506. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.042>. Online ahead of print.
 52. 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;26:1-7.
 53. Murray CJL. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. *Lancet*. 2022;6736:417-9.