

Combinación de vacunas contra la COVID-19 y su eficacia: una propuesta teórica

Eric Brenes Gómez¹

Forma de citar

Brenes Gómez E. Combinación de vacunas contra la COVID-19 y su eficacia: una propuesta teórica. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e16. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.16>

RESUMEN

Ante la pandemia de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), la preocupación de toda la humanidad es alcanzar la anhelada inmunidad colectiva que permita superar esta crisis sanitaria en la que se vive. Estimar la eficacia que se podría alcanzar en una población al combinar vacunas de distintas marcas o tecnologías sería un elemento valioso para los tomadores de decisiones en el ámbito de la salud pública en la presente pandemia y en futuros escenarios similares. El presente artículo busca brindar una fórmula matemática que permita estimar la probable eficacia contra la COVID-19 al administrar dos vacunas en una población específica. Estas vacunas, aplicadas en serie, podrían ser de tecnologías y marcas distintas.

Palabras clave

Vacunas contra la COVID-19; eficacia; inmunidad colectiva.

En la pandemia de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), la preocupación de la humanidad es alcanzar la anhelada inmunidad colectiva y, de esta manera, superar la crisis sanitaria. No obstante, el avance de la vacunación en todo el mundo es desgarradoramente desigual: el progreso de esta profilaxis presenta escenarios tan diversos como el de Israel, líder mundial en coberturas alcanzadas muy rápidamente (1) y, en la otra cara de la moneda, a mediados del mes de julio del 2021, algunos países de América Latina estaban recibiendo donaciones para inmunizar a su población (2).

Hay publicaciones en las que se muestran explicaciones matemáticas cómo estimar la proporción de la población mínima que debe ser inmunizada para alcanzar la inmunidad colectiva (3-5). Básicamente, se debe conocer con certeza el número de reproducción básico de la enfermedad (R_0), y aplicar la fórmula $1 - 1/R_0$. Esta fórmula asume que la vacunación otorga inmunidad en todos los individuos. En realidad, esto no es así, por lo cual algunos autores (4,5) proponen corregir la fórmula de la siguiente manera:

$$1 - 1/(R_0)/E$$

donde E es la efectividad contra la transmisión de la infección en el campo.

Con base en publicaciones (6) en las que se estudiaron la eficacia y la efectividad de una vacuna, es importante diferenciar estos conceptos. La eficacia de las vacunas se evalúa en los ensayos clínicos, fundamentalmente en los ensayos fase III. Desde el punto de vista metodológico, estos son estudios experimentales y controlados. Después de la comercialización de la vacuna, se valora la efectividad con estudios de fase IV o de posautorización, cuando la vacuna ya aprobada se aplica a la población en las formas usuales; por ejemplo, en la práctica clínica o con los programas de vacunación. Ahora bien, para valorar la efectividad se realizan investigaciones observacionales, que no son controladas por los investigadores.

El componente E de la fórmula mencionada puede verse afectado por el factor humano y, por lo tanto, incidir en la mitigación de una pandemia. Ya existen muchas vacunas que han superado la fase III de estudios clínicos, algunas con eficacia

¹Dirección de Área Rectora de Salud Parrita, Puntarenas, Costa Rica.

muy alta, superior a 90%, y otras con apenas 60% (7). Hasta el momento, las que superan el 90% lo hacen a expensas de dos dosis, con intervalos de aplicación variables entre cada dosis. Por otro lado, el ritmo de producción de vacunas contra la COVID-19 no satisface de manera apropiada la demanda mundial. Sumado a esto, se debe agregar la aparición de nuevas variantes del virus SARS-CoV-2, que han propiciado estrategias como la combinación de diferentes vacunas. En estudios recientes (8) se presentaron resultados que apuntan a una respuesta inmunitaria fuerte y segura al combinar diferentes vacunas. De hecho, algunos países, como por ejemplo Costa Rica, han avalado la combinación de vacunas para completar los esquemas de vacunación en caso de retrasos de las entregas pactadas con los laboratorios (9). Otras investigaciones se han enfocado en valorar la eficacia de una dosis de las vacunas que originalmente fueron aprobadas con dos dosis, con resultados muy satisfactorios (10).

En este artículo se busca brindar una fórmula matemática para estimar la probable eficacia de la administración en serie de dos vacunas contra la COVID-19, que podrían ser de tecnologías y laboratorios diferentes, en una población específica.

A continuación, se presenta la fórmula:

$$EE = 1 - (1 - Ev_1)(1 - Ev_2)$$

Donde:

EE: probabilidad de eficacia esperada.

Ev₁: probabilidad de eficacia del producto vacunal 1.

Ev₂: probabilidad de eficacia del producto vacunal 2.

Lo que se busca con esta fórmula es calcular la probabilidad de personas que no desarrollaron inmunidad en los ensayos clínicos, que se puede denominar “probabilidad de ineficacia del producto vacunal”. Las probabilidades de ineficacia de cada vacuna se multiplican entre sí, con lo que se obtiene la probabilidad de ineficacia esperada al aplicar las dos vacunas. Este dato se le resta a 1 y se obtiene la probabilidad de eficacia al utilizar ambos productos vacunales.

Se parte del supuesto de que para un evento pandémico específico se requiere inmunizar a una población y que, para esto, se requiere que, como mínimo, 85% de las personas generen inmunidad. En este escenario, se cuenta con dos productos: en los estudios clínicos, el primero mostró 93% de eficacia con dos dosis (75% de eficacia con una dosis). El segundo producto registra una eficacia de 59% y los estudios se basaron en una sola dosis. Ambos productos están aprobados para su uso. Por lo tanto, lo ideal sería aplicar el primer producto, dado que confiere con las dos dosis una eficacia mayor. No obstante, si por motivo de desabasto se tuviese que aplicar el segundo producto, con la fórmula propuesta se puede estimar la probable eficacia esperada en la población al combinar estas vacunas:

$$EE = 1 - (1 - Ev_1)(1 - Ev_2)$$

$$EE = 1 - (1 - 0,75)(1 - 0,59)$$

$$EE = 1 - 0,25 \times 0,41$$

$$EE = 1 - 0,1025$$

$$EE = 0,8975 \approx 0,90$$

Como principal limitación, es importante señalar que, en términos de efectividad, no se podría asegurar que el valor estimado de probabilidad de eficacia esperada se mantenga exacto dado que, como se explicó, ambos conceptos no son sinónimos. Se debe reiterar que se trata de una propuesta teórica y que la efectividad puede verse afectada por diferentes variables una vez iniciada la aplicación del producto vacunal en la población. Los resultados de estudios actuales (8) se enfocan en la potencia inmunitaria que se puede generar al combinar vacunas; sin embargo, es igualmente importante que se estime en términos relativos la población que alcanzó inmunidad con la aplicación de ambas vacunas.

En caso de corroborarse esta propuesta teórica, se plantean una serie de supuestos beneficios o fortalezas:

Enfrentar el desabasto. Los refuerzos vacunales o segundas dosis sin retrasos son muy importantes para lograr una mayor cobertura en la población (11). La aplicación de esta fórmula podría ayudar a estimar la probable eficacia de la combinación de vacunas para completar segundas dosis, en caso de carencias de vacunas.

Mejorar la respuesta inmunitaria. La combinación de vacunas propicia respuestas inmunitarias potentes, situación que ya se ha sido demostrada (8). En esta misma línea, otras publicaciones (11) indican que vacunas de diferentes marcas originan respuestas de anticuerpos adecuadas y se pueden intercambiar; en consecuencia, no se debe incurrir en retrasos para completar esquemas por esperar una marca específica.

Aprovechamiento de recursos. Vacunas que han mostrado valores de eficacia bajos en los estudios respectivos se podrían combinar con otras que tengan eficacias superiores y, probablemente, mejorar de esta manera la efectividad final en la población.

Celeridad de los ensayos clínicos. De corroborarse que la aplicación de esta fórmula es congruente con lo observado en la práctica real, en futuras situaciones de emergencia mundial, los estudios podrían diseñarse con una sola dosis vacunal y, una vez finalizados y de acuerdo con los resultados de la eficacia obtenidos, decidir si es necesario indicar una segunda dosis. Esto puede traducirse en mayor celeridad del proceso, un aspecto muy importante en la pandemia.

Un tema fundamental es la seguridad de las personas. Este planteamiento solo considera estimaciones relacionadas con la eficacia del producto; por lo tanto, no se pretende poner en riesgo a las personas, de hecho, las vacunas ya autorizadas han superado ensayos clínicos de fases I, II y III, y la seguridad de los participantes ha sido un componente esencial para concluir con éxito estos estudios. Además, los estudios recientes sugieren que estas combinaciones son seguras (8). De igual forma, la vigilancia de efectos adversos relacionados a la inmunización es un proceso que se debe intensificar, principalmente al combinar vacunas, y efectuar las notificaciones y publicar los resultados respectivos como parte de los estudios de posauto-rización (6).

Para finalizar, esta fórmula pretende ser una herramienta más disponible para los gestores de la salud pública, que les permita estimar la eficacia esperada al combinar vacunas contra la COVID-19. Esto facilitaría la toma de decisiones respecto a la

vacunación de poblaciones, en la presente pandemia y en futuras situaciones de emergencia.

Conflictos de intereses. Ninguno declarado por los autores.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son únicamente responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la *RPSP/PAJPH* y/o OPS.

REFERENCIAS

1. Mckee M, Rajan S. What can we learn from Israel's rapid roll out of COVID 19 vaccination? *Isr J Health Policy*. 2021;10(5):1-4.
2. Organización Panamericana de la Salud. Haití recibe 500.000 vacunas donadas por Estados Unidos a través de COVAX. Washington D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/14-7-2021-haiti-recibe-500000-vacunas-donadas-por-estados-unidos-traves-covax>.
3. Thomas R, Freiburger M. + plus magazine. Maths in a minute: "R nought" and herd immunity. Disponible en: <https://plus.maths.org/content/maths-minute-r0-and-herd-immunity>.
4. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *The Lancet*. 2020;396(10263):1614-1616.
5. Fine P, Eames K, Heymann DL. Herd immunity: a rough guide. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(7):911-916.
6. Borràs E, Domínguez À, Salleras L. Evaluación de la efectividad de los programas de vacunación. *Gac Sanit*. 2011;25(S1):49-55.
7. Ramírez LA. Vacunas para COVID-19. *Respirar*. 2020;12(1):3-5.
8. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Inmunogenicidad y reactogenicidad del refuerzo de BNT162b2 en participantes preparados con ChAdOx1-S (CombiVacS): un ensayo de fase 2 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado. *The Lancet*. 2021;398(10295):121-130.
9. Gobierno de Costa Rica. Comisión de vacunación avala mix de vacunas Astrazeneca y Pfizer en caso de retraso en envíos de Astrazeneca. San José de Costa Rica: Presidencia de la Nación; 2021. Disponible en: <https://www.presidencia.go.cr/comunicados/2021/07/comision-de-vacunacion-avala-mix-de-vacunas-astrazeneca-y-pfizer-en-caso-de-retraso-en-envios-de-astrazeneca/>.
10. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Harmony LT, Sarang KY, Meece J, 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*. 2021;70(13):495-500.
11. Porras O. Vacunación: esquemas y recomendaciones generales. *Acta Pediátrica Costarricense*. 2008;20(2):65-76.

Manuscrito recibido el 22 de julio del 2021. Aceptado para publicación, tras revisión, el 29 de noviembre de 2021.

Combination of COVID-19 vaccines and their efficacy: a theoretical proposal

ABSTRACT In the face of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the entire world is concerned with achieving desired herd immunity to overcome the current health crisis. Estimating the efficacy that could be attained in a population by combining vaccines of different brands or technologies would be a valuable asset for public health decision-makers in the present pandemic and in similar future scenarios. This article provides a mathematical formula to estimate probable efficacy against COVID-19 when administering two vaccines in a specific population. These vaccines, given in a series, could be of different technologies and brands.

Keywords COVID-19 vaccines; efficacy; immunity, herd.

Combinação de vacinas contra a COVID-19 e sua eficácia: uma proposta teórica

RESUMO A pandemia da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) criou a preocupação em toda a humanidade em alcançar a tão desejada imunidade coletiva para superar esta crise sanitária que o mundo está vivendo. Estimar a possível eficácia a ser obtida em uma população ao combinar vacinas de diferentes marcas ou tecnologias seria um recurso inestimável às autoridades de saúde pública na pandemia atual e em situações semelhantes futuras. O presente artigo apresenta uma fórmula matemática para estimar a provável eficácia contra a COVID-19 da vacinação em série com duas vacinas de diferentes marcas e tecnologias em uma determinada população.

Palavras-chave Vacinas contra COVID-19; eficácia; imunidade coletiva.
