

Estudios exclusivos e inéditos, seleccionados con rigurosidad científica y revisados por pares.

Efectividad de refuerzos homólogos y heterólogos luego de esquemas primarios con Sputnik V, Astra-Zeneca y Sinopharm durante el período ómicron en adultos mayores de 50 años en la provincia de Buenos Aires

Effectiveness of homologous and heterologous boosters after primary regimens with Sputnik V, AstraZeneca, and Sinopharm during the omicron variant period in adults over 50 years old in the province of Buenos Aires

Soledad González

Médica, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Santiago Olszevicki

Máster en Ciencias, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Alejandra Gaiano

Médico, Maestría en Salud Pública, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Martín Salazar

Médico, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

Ana Nina Varela Baino

Médica, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Lorena Regairaz

Médica, Servicio de Inmunología, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires

Érika Barkel

Licenciada en Ciencias, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Teresa Varela

Médica, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Verónica González

Maestría en Salud Pública, Directora de investigación y Cooperación Técnica, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Santiago Pesci

Licenciado en Economía, Profesor, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Lupe Marín

Maestría en Ciencias, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Juan Ignacio Irassar

Maestría en Ciencias, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Leticia Ceriani

Psicóloga, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Enio García

Farmacéutico, Maestría en Salud Pública, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Nicolás Kreplak

Médico, Maestría en Salud Pública, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Elisa Estenssoro

Médica, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Franco Mársico

Maestría en Ciencias, Doctor, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad de esquemas primarios de Sputnik V, Astra-Zeneca, Sinopharm o combinaciones heterólogas seguidos de refuerzos a vector viral (Sputnik V, Astra-Zeneca) o ARNm (Pfizer-BioNTech, Moderna) frente a infecciones, hospitalizaciones y muertes por SARS-CoV-2. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles con test negativo realizado en la provincia de Buenos Aires, durante el predominio de ómicron BA.1, que incluyó individuos ≥ 50 años con test positivo para SARS-CoV-2 que habían recibido 2 o 3 dosis de vacunas. Se registraron infecciones, hospitalizaciones y muertes después de administrar refuerzos con Sputnik V, Astra-Zeneca o ARNm. **Resultados:** De 422 124 personas analizadas para SARS-Cov-2, 221 993 (52.5%) presentaron test positivos; 190 884 (45.2%) y 231.260 (54.8%) recibieron esquemas de vacunación de 2 y 3 dosis, respectivamente. Los esquemas primarios con Astra-Zeneca, Sputnik V o vector viral, combinados con un refuerzo a vector viral, mostraron protección contra infecciones (OR: 0.94 [0.92 a 0.97]), hospitalizaciones (OR: 0.30 [0.26 a 0.35]) y muertes (OR: 0.29 [0.25 a 0.33]). Los esquemas primarios con Astra-Zeneca y Sputnik V más refuerzo de ARNm, o con Sinopharm más refuerzo de ARNm o vector viral otorgaron protección adicional contra infecciones (OR: 0.70 [0.68 a 0.71]). Hubo un efecto protector frente a hospitalizaciones y muertes (OR: 0.26 [0.22 a 0.31] y 0.22 [0.18 a 0.25]) en todos los casos. **Conclusiones:** Durante el predominio de ómicron, los refuerzos heterólogos con vacunas a vector viral y de ARNm, posteriores a los esquemas primarios de Sputnik V, Astra-Zeneca, Sinopharm o heterólogos, podrían proporcionar mejor protección y mayor duración del efecto contra la muerte en personas mayores de 50 años, en comparación con refuerzos homólogos.

Palabras clave: vacunas COVID-19, refuerzos homólogos, refuerzos heterólogos, ómicron

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of primary vaccination regimens involving Sputnik V, Astra-Zeneca, Sinopharm, or heterologous combinations followed by viral vector boosters (Sputnik V, AstraZeneca) or mRNA boosters (Pfizer-BioNTech, Moderna) against infections, hospitalizations and deaths caused by SARS-CoV-2. **Material and methods:** Case-control studies with negative tests conducted in the Buenos Aires province during the Omicron BA.1 predominance. The study included patients ≥ 50 years of age, who tested positive for SARS-CoV-2 and had received two or three doses of vaccines. Infections, hospitalizations, and deaths were registered following the administration of Sputnik V, AstraZeneca, or mRNA boosters. **Findings:** Out of 422 124 people tested for SARS-Cov-2, 221 993 (52.5%) had positive test results; 190,884 (45.2%) and 231 260 (54.8%) received two-dose and three-dose vaccination schemes, respectively. Primary regimens with AstraZeneca, Sputnik V, or viral vector, combined with a viral vector booster demonstrated protection against infections (OR 0.94 [0.92 to 0.97]), hospitalizations (OR 0.30 [0.26 to 0.35]) and deaths (OR 0.29 [0.25 to 0.33]). Primary regimens with AstraZeneca and Sputnik V combined with mRNA boosters, as well as primary schemes with Sinopharm combined with mRNA or viral vectored boosters showed additional protection against infections (OR 0.70 [0.68 to 0.71]). There was a protective effect against hospitalizations and deaths (OR 0.26 [0.22-0.31] and 0.22 [0.18 -0.25]) in all cases. **Conclusions:** During Omicron predominance, heterologous boosters with viral-vector and mRNA vaccines, administered after Sputnik V, AstraZeneca, Sinopharm, or heterologous primary regimens, could provide enhanced protection and prolonged effectiveness against mortality in individuals aged ≥ 50 , compared to homologous boosters.

Keywords: COVID-19 vaccines, homologous boosters, heterologous boosters, omicron

Introducción

La aparición de la variante de preocupación (VOC) ómicron (B.1.1.529) altamente transmisible, capaz de evadir parcialmente la respuesta inmune lograda después de la vacunación o la infección natural, ha provocado un aumento extraordinario de casos de COVID-19 en todo el mundo.¹ Ante la disminución de la inmunidad generada por las vacunas de ARNm, muchos países comenzaron a administrar un refuerzo para mejorar la respuesta de la vacuna contra ómicron a finales de 2021, ya que con una dosis de refuerzo es posible restaurar la efectividad de la vacuna (EV).² Hasta el momento, la mayoría de los estudios se refieren a la admi-

nistración de vacunas de ARNm como esquemas primarias, seguidas por un refuerzo de la misma plataforma.^{3,4}

El 29 de diciembre de 2020, Argentina inició la campaña de vacunación masiva con la vacuna de adenovirus recombinante (rAd) rAd26-rAd5 (Sputnik V, del Centro Nacional de Investigaciones en Epidemiología y Microbiología Gamaleya).⁵ El Ministerio de Salud argentino luego fue incorporando otros productos: las vacunas de vector viral Astra-Zeneca (denominada Astra-Zeneca, de la Universidad de Oxford y AstraZeneca) y CanSinoBio Ad5-nCoV-S (CanSino, de CanSino Biologics Inc.); la vacuna viral inactivada SARS-CoV-2 BBIBP-CorV (Sinopharm, de *Beijing Institute of Biological Products Co*), y las vacunas ARNm BNT162b2 (Pfizer/BNT, de Pfizer-BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna).⁶ Para lograr una amplia cobertura en el menor tiempo posible, Argentina inició el uso de esquemas heterólogos de vacunación en julio de 2021. Las recomendaciones sobre esta estrategia se han descrito en la literatura, junto con las ventajas de aplicar refuerzos heterólogos para mejorar la respuesta inmunológica frente a VOC, incluida ómicron, y se han demostrado en estudios experimentales y de la vida real.^{4,23}

La información proveniente de estudios de la vida real sobre la protección alcanzada y la duración de los refuerzos homólogos o heterólogos después de un esquema primario de vacunación con Sinopharm, Sputnik V o con vacunas heterólogas es escasa.^{11,23} Por esto, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la efectividad vacunal (EV) de los esquemas primarios Sputnik V, Astra-Zeneca, Sinopharm o heterólogos, a los que luego se le administraron refuerzos homólogos o heterólogos para prevenir infecciones, hospitalizaciones y muertes por SARS-CoV-2, durante la ola por ómicron.

Métodos

Población y diseño

Se utilizó un diseño de casos y controles con test negativo, apropiado para limitar los sesgos secundarios al test para COVID-19 y al comportamiento de búsqueda de atención médica. Los individuos incluidos en el estudio fueron mayores de 50 años, residentes de la provincia de Buenos Aires, que habían recibido 2 o 3 dosis de vacunas contra la COVID-19 antes del 1 de enero de 2022, y que se habían realizado el test de detección de SARS-CoV-2 entre el 1 de enero y el 1 de abril de 2022.

Los criterios de exclusión fueron haber tenido resultados en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) previa positivos o test de antígeno para el SARS-CoV-2 en los 90 días anteriores; no haber recibido ninguna, 1 o 4 dosis de cualquier vacuna, o haber recibido una prueba confirmada por laboratorio dentro de los 14 días posteriores a la vacunación. El punto temporal de 14 días se seleccionó sobre la base de estudios inmunológicos que establecen que la respuesta a cualquier vacuna requiere al menos 2 semanas para evolucionar. Por lo tanto, cualquier avance de la infección que ocurriera antes de ese período no podría atribuirse a la falta de efectividad de la vacuna.^{12,16,26}

Se evaluó el desempeño de la vacuna durante el período de predominio de ómicron (1 de enero-1 de abril de 2022), según lo detectado por el programa de vigilancia genómica del Ministerio de Salud de la Nación para la identificación de las VOC, mediante la confirmación de laboratorio de RT-PCR.²⁷

Definiciones y fuentes de datos

Este estudio utilizó datos de vigilancia epidemiológica del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0). Este es el sistema centralizado de notificación de enfermedades del Ministerio de Salud de la Nación.²⁸ Solo el personal de salud autorizado puede cargar la información. La base de

datos registra edad, sexo, lugar de residencia (Gran Buenos Aires o no) y presencia o ausencia de las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial, tabaquismo, asma, diabetes, ex fumador, embarazo, obesidad, cardiopatías, enfermedades neurológicas, enfermedades oncohematológicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal, inmunodeficiencias, neumonía previa, enfermedad hepática, parto prematuro, bajo peso al nacer, tuberculosis, hemodiálisis aguda y crónica. También registra la información de infecciones por SARS-CoV-2, obtenida mediante RT-PCR o prueba de antígenos. Para fines diagnósticos, se consideraron ambas pruebas. El individuo fue considerado caso (PCR/antígeno positivo) de acuerdo con un algoritmo interno del sistema.

Durante el período de estudio solo se testearon casos sintomáticos, según las normas establecidas por la Provincia de Buenos Aires. Los datos de infecciones se registraron hasta el 1 de abril de 2022, y de hospitalizaciones y defunciones hasta el 28 de abril de 2022. La información sobre defunciones se validó adicionalmente con el Registro Nacional de las Personas de la provincia de Buenos Aires.^{5,6} La fecha de confirmación de la infección por laboratorio de SARS-CoV-2 se identificó por la fecha de inicio de los síntomas o, si no estaba disponible, la fecha de recolección de la muestra de COVID-19. Se registraron el número de test positivos en el pasado, el número total de test realizados, y las fechas de hospitalizaciones y muertes.

Para el análisis primario, se consideró como caso al individuo con un primer test positivo durante el período de estudio, independientemente del número de pruebas negativas anteriores. Los controles fueron aquellos individuos que presentaron test negativo durante todo el período de estudio; fueron seleccionados según la fecha de su primer test. Los individuos podían incluirse solo una vez para cada medida de resultado.

La información sobre la vacunación se recopiló en VacunatePBA, un sistema desarrollado por la provincia de Buenos Aires para abordar el desarrollo de la campaña de vacunación contra la COVID-19. Las personas podían registrarse voluntariamente a través de la aplicación –que descargaban desde Android o iOS–, o a través del sitio web especialmente diseñado VacunatePBA.²⁹

Los datos registrados fueron: fecha de vacunación, número de dosis, tipo de vacuna, número de lote de vacuna y centro de vacunación. La vinculación de datos en ambas bases de datos (VacunatePBA y SNVS 2.0) se realizó mediante número de documento nacional de identidad (DNI) y sexo. Los datos que no coincidían en ambas bases de datos se descartaron para el análisis; el número se reportó en la categoría de “Errores de registro y programación” en el diagrama de flujo del estudio.

El estado de vacunación se verificó el día que se realizó la prueba de SARS-CoV-2.

En Argentina, se utilizaron vacunas de tres plataformas diferentes: vector viral (Sputnik V, Astra-Zeneca y CanSino), ARNm (Pfizer-BNT y Moderna) y virus inactivado (Sinopharm). Las distintas vacunas utilizadas se muestran en la Tabla 1.

En diciembre de 2020, Argentina inició la campaña de vacunación contra la COVID-19 con Sputnik V e incorporó progresivamente las vacunas Astra-Zeneca, Sinopharm, CanSino, Pfizer-BNT, Moderna y combinaciones en escenarios de escasa disponibilidad de vacunas: Sputnik V componente 1/Moderna, Sputnik V/Astra-Zeneca, y Sputnik V/CanSino, entre otros.^{30,31}

El esquema inicial de vacunación consistía en dos dosis con un intervalo mínimo de 21 o 28 días en individuos sanos, o tres dosis con un intervalo de 28 días para adultos inmunocomprometidos.³⁰ Los inmunocomprometidos no recibieron

Tabla 1. Plataformas vacunales y vacunas utilizadas en Argentina.

Plataformas vacunales	Vacunas
Vector viral	<ul style="list-style-type: none"> • rAd26-rAd5 ("Sputnik V", Centro Nacional de Investigaciones en Epidemiología y Microbiología Gamaleya) • ChAdOx1 nCoV-19 ("ChAdOx1", Vaxzevria/Covishield. AstraZeneca y Oxford University) • Ad5-nCoV ("CanSino", CanSino Biologics Inc)
ARNm	<ul style="list-style-type: none"> • BNT162b2 ("PfizerBNT", Comirnaty, Pfizer-BioNTech) • ARNm-1273 ("Moderna", Spikevax, Moderna)
Virus inactivado	<ul style="list-style-type: none"> • BBIBP CoV ("Sinopharm", Beijing Institute of Biological Products Co.)

productos vacunales diferentes al resto de la población. Debido a la baja disponibilidad de vacunas, en marzo de 2021 se prioriza la primera dosis de vacunas a vector viral (Sputnik V y Astra-Zeneca), retrasando la segunda dosis al menos 90 días. El intervalo entre dosis con la vacuna Sinopharm se estableció en 28 días.³²

El 28 de octubre de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó una dosis adicional para personas mayores de 50 años que habían recibido una serie primaria con vacunas inactivadas.³³ En Argentina, el 10 de noviembre se introdujo una dosis de refuerzo con Sputnik V, Astra-Zeneca, CanSino, Pfizer-BNT o media dosis (50 µg) de Moderna para adultos > 70 años y para aquellos en grupos de alto riesgo.³⁴

El intervalo recomendado entre el esquema inicial y el refuerzo fue de 6 meses; posteriormente, con la aparición de nueva evidencia, se acortó a 4 meses.³⁵ Tras la campaña de vacunación contra COVID-19 priorizada por comorbilidad y progresiva por edad, el programa continuó de forma escalonada, descendiendo en grupos de edad de 10 años, hasta cubrir toda la población.

En este estudio, solo se consideraron los individuos > 50 años porque fueron priorizados para la vacunación en las guías propuestas por el Ministerio de Salud de la Nación, debido al mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad demostrados en este grupo de edad.^{36,37} Para efectos del estudio, los individuos elegibles como controles eran aquellos que habían recibido un esquema de vacunación de 2 dosis y deberían haber recibido su dosis de refuerzo luego de 120 días, pero no la recibieron, por cualquier motivo. Ellos constituyeron el grupo de referencia.

El refuerzo se consideró homólogo cuando la plataforma era similar a la del esquema primario administrado, y heterólogo cuando la plataforma era diferente. Un esquema primario se consideró heterólogo cuando incluía dos vacunas de diferentes plataformas. El único refuerzo homólogo en nuestro estudio fue de la plataforma a vector viral. Cualquier refuerzo administrado a un esquema heterólogo primario se consideró heterólogo.

El análisis del tiempo desde la administración de la vacuna se ha estratificado en dos períodos: < 60 y ≥ 60 días, teniendo en cuenta el aumento de la protección de la vacuna contra la COVID-19 después de la administración, seguido de una disminución en el tiempo.^{16,20}

Medidas de resultados

La principal medida de resultado fue la probabilidad de infección, hospitalizaciones y muertes debidas a SARS-CoV-2,

≥ 14 días después de haber recibido la dosis de refuerzo con Sputnik V, ChAdOx-1, Moderna o Pfizer-BNT, en comparación con un esquema primario de 2 dosis con Sputnik V, ChAdOx-1, Sinopharm o combinaciones heterólogas.

Análisis estadístico

Los datos se expresan en Tablas como media ± desviación estándar, mediana con percentiles 0.25 y 0.75, o números y porcentajes, según corresponda. Se utilizaron las pruebas de la t, de chi al cuadrado, de Kruskal-Wallis y de Wilcoxon-Mann-Whitney, según la naturaleza de las variables. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Este análisis se realizó dividiendo los datos en subconjuntos según el esquema primario de vacunación. Por lo tanto, se obtuvieron diferentes grupos después de dividir los subconjuntos. Los análisis de emparejamiento se realizaron dentro de cada grupo. El proceso de emparejamiento, o *matching*, para el diseño de caso de prueba negativa se efectuó utilizando la metodología de emparejamiento del vecino más cercano, mediante una puntuación de propensión de regresión logística dentro de grupos definidos por coincidencia exacta en el número de todas las pruebas positivas en el pasado (desde el inicio de la pandemia hasta 90 días antes de la fecha de vacunación), el sexo, el lugar de residencia (Gran Buenos Aires o no) y la presencia o ausencia de comorbilidades y el número total de test anteriores (en tres niveles [0, 1-2 o 3+] como indicador de diferencias en la exposición). También fueron consideradas la edad (± 2 años) y la fecha del test (± 6 días). Se seleccionaron hasta cinco controles por caso.³⁸

Posteriormente, para cada conjunto pareado utilizamos un modelo de regresión logística univariante condicional para estimar la razón de probabilidad cruda (*raw odds ratio* [OR]) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para los resultados (infecciones, hospitalizaciones, muertes) de cada grupo en la variable de estado de vacunación. Esta variable tiene cuatro niveles: el grupo de referencia, aquellos individuos con dos dosis que eran elegibles para recibir una dosis de refuerzo; individuos con dos dosis no elegibles para refuerzo; aquellos con tres dosis, con la última recibida 15-59 días antes de la prueba y los de tres dosis, con la última recibida 60 o más días antes de la prueba.

Las principales comparaciones realizadas fueron entre esquemas de vacunación con refuerzos homólogos y heterólogos. La EV se calculó como $(1-OR) \times 100$.

Para la comparación de EV entre esquemas, las EV se consideraron diferentes si sus IC 95% estimados no se superponían.

El preprocesamiento de datos se llevó a cabo con PostgreSQL (partes Copyright © 1996-2022, *The PostgreSQL Global Development Group*). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software R (*R Development Core Team*, versión 4.2.1).

Los valores faltantes no fueron imputados.

Resultados

Descripción de la población de estudio

Durante el período de estudio, 422 144 personas de 50 años o mayores, a las que se le realizó un test de SARS-CoV-2 al menos una vez durante el período del 1 de enero al 1 de abril de 2022, fueron elegibles para el estudio. De ellas, 221 933 (52.5%) individuos tuvieron un test positivo y 200 211 (47.5%) uno negativo. En cuanto a su estado de vacunación, 190 884 (45.2%) habían recibido un esquema de 2 dosis de vacunas contra el SARS-CoV-2 y 231 260 (54.8%), un esquema de 3 dosis (esquema primario más dosis de refuerzo).

Los esquemas primarios incluidos con mayor frecuencia fueron: Astra-Zeneca/Astra-Zeneca ($n = 143\ 721$; 34.0%),

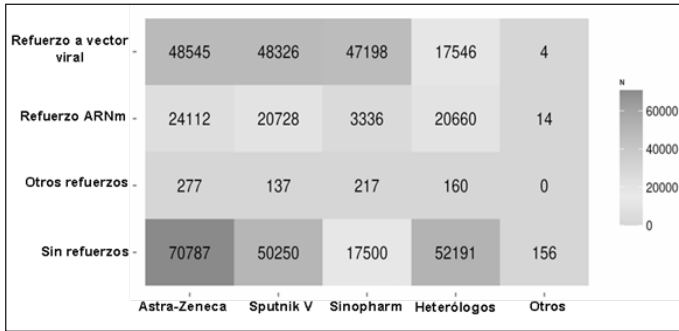


Figura 1. Esquemas primarios y refuerzos estratificados por plataforma.

Tabla 2. Características del grupo completo y comparaciones entre los individuos vacunados con 2 y 3 dosis.

		Total	2 dosis	3 dosis	p
N		422 144	190 884	231 260	
Edad		62.19 ± 9.82	59.67 ± 8.90	64.26 ± 10.06	< 0.001
Sexo	F	235 304 (55.7)	103 704 (54.3)	131 600 (56.9)	< 0.001
	M	186 840 (44.3)	87 180 (45.7)	99 660 (43.1)	
Comorbilidades	No	394 125 (93.4)	179 948 (94.3)	214 177 (92.6)	< 0.001
	Sí	28 019 (6.6)	10 936 (5.7)	17 083 (7.4)	
Hipertensión arterial	Sí	3292 (0.78)	1145 (0.6)	2312 (1)	
Asma	Sí	2490 (0.59)	1088 (0.57)	1410 (0.61)	
Diabetes	Sí	1857 (0.44)	668 (0.35)	1295 (0.56)	
Obesidad	Sí	591 (0.14)	229 (0.12)	393 (0.17)	
Otros	Sí	19 789 (4.68)	7806 (4.09)	11 673 (5.05)	
Gran Buenos Aires	No	127 579 (30.2)	54 059 (28.3)	73 520 (31.8)	< 0.001
	Sí	294 565 (69.8)	136 825 (71.7)	157 740 (68.2)	
Eventos por resultado	Infecciones	221 933 (52.6)	119 599 (62.7)	102 334 (44.3)	< 0.001
	Hospitalizaciones	2178 (0.5)	1341 (0.7)	837 (0.4)	< 0.001
	Muertes	2209 (0.5)	1420 (0.7)	789 (0.3)	< 0.001

Los datos son presentados como mediana ± DE y n (%).

Sputnik V/Sputnik V (n = 119 441; 28.3%), Sinopharm/Sinopharm (n = 68 251; 16.2%), Sputnik V/Moderna (66 157; 15.7%) y Sputnik V/Astra-Zeneca (n = 23 098; 5.5%).

Los refuerzos aplicados fueron vacunas a vector viral (n = 161 619, 38.3%), ARNm (n = 68 850, 16.3%) y otro tipo de plataformas de refuerzo (n = 791, 0.2%).

En la Figura 1 se muestra el número de sujetos agrupados según los distintos esquemas primarios y refuerzos recibidos, estratificados por plataforma.

Las infecciones, hospitalizaciones y muertes comparadas en los subgrupos de 2 y 3 dosis se detallan en la Tabla 2. Resumiendo la información, el subgrupo de 3 dosis, en comparación con el subgrupo de 2 dosis, era significativamente mayor, presentaba menor proporción de hombres, mayor proporción de comorbilidades, menos sujetos con infecciones previas por SARS-CoV-2 y menos test realizados. Las principales comorbilidades informadas fueron hipertensión arterial, diabetes, asma y obesidad. Asimismo, el grupo de 3 dosis presentó menor frecuencia de infecciones, hospitalizaciones y muertes.

Análisis pareado de la población completa

El análisis pareado incluyó 127 014 casos y 180 714 controles; el número de infecciones, hospitalizaciones y muertes se muestran en la Tabla 3. La dosis de refuerzo disminuyó las infecciones dentro de los 14-59 días luego de la administración; sin embargo, a partir de los 60 días la protección volvió a caer a niveles similares encontrados en el esquema de 2 dosis. La dosis de refuerzo también disminuyó el riesgo de hospitalizaciones y muertes después de 14 a 59 días; dicho efecto protector persistió durante 75 días (66 a 89) (Tabla 3).

Protección de los refuerzos homólogos frente a infecciones, hospitalizaciones y muertes

Los esquemas primarios con Astra-Zeneca, Sputnik V o combinados a los que se sumó un refuerzo de vacuna a vector viral, mostraron tendencias similares en cuanto a la protección contra infecciones, consistentes en un efecto pequeño (OR: 0.94 [0.92 a 0.97]), que disminuyó rápidamente después 60 días (OR: 1.05 [1.01 a 1.09]). Estos esquemas proporcionaron una gran protección contra hospitalizaciones y muertes (OR: 0.30 [0.26 a 0.35] y OR: 0.29 [0.25 a 0.33], respectivamente). El efecto sobre hospitalizaciones y muertes de los esquemas primarios homólogos seguidos de un refuerzo homólogo (OR: 0.59 [0.47 a 0.74] y OR: 0.51 [0.41 a 0.64], respectivamente) disminuyó después de 60 días.

En la Tabla 4 se pueden observar los OR correspondientes para infecciones, hospitalizaciones y muertes, según el número de dosis, la plataforma y el refuerzo recibido, y el momento en que se efectuó el test con respecto a la última dosis de vacuna, de acuerdo con el tipo de vacuna.

Protección de los refuerzos heterólogos contra infecciones, hospitalizaciones y muertes

Los esquemas primarios con Astra-Zeneca, Sputnik V, seguidos de un refuerzo de vacuna de plataforma ARNm, o con Sinopharm más vacuna de plataforma

ARNm o refuerzo a vector viral, brindaron protección adicional contra infecciones (OR: 0.70 [0.68 a 0.71]), pero fue evidente una disminución del efecto (*waning*) después de 60 días (OR: 1.01 [0.98 a 1.04]). No obstante, hubo un claro efecto protector frente a hospitalizaciones (OR: 0.26 [0.22 a 0.31]) y muertes (OR: 0.22 [0.18 a 0.25]) en todos los casos, que persistió tras 60 días (OR: 0.43 [0.35 a 0.53] y OR: 0.33 [0.26 a 0.41], respectivamente) (Tabla 4). Luego de la administración de esquemas primarios heterólogos, los refuerzos de vacunas de plataforma ARNm confirieron mayor protección contra hospitalizaciones y muertes, en comparación con los refuerzos de vector viral. Sin embargo, para los refuerzos de vectores virales, los intervalos de confianza correspondientes a los OR para infecciones, hospitalizaciones y muertes fueron amplios, probablemente debido a la pequeña cantidad de individuos en esta categoría (Tabla 4). Con respecto al sexo, los OR de muerte en hombres fueron más altos que en mujeres: 0.43 (0.35 a 0.54) vs. 0.32 (0.25 a 0.42), respectivamente. En cuanto a las hospitalizaciones, los OR fueron 0.51 (0.41 a 0.64) y 0.50 (0.39 a 0.64), respectivamente.

Tabla 3. Odds ratios frente a infecciones, hospitalizaciones y muertes estratificados por estado de vacunación.*

Resultado	Estado de vacunación	Casos positivos para SARS-CoV-2	Controles test negativo para SARS-CoV-2	Casos positivos para SARS-CoV-2 pareados*	Controles test negativo para SARS-CoV-2 pareados	Odds ratio	IC 95%**	EV (%)	IC 95%
Infecciones	Total	221 933	200 211	127 014	180 714				
	2 dosis elegible	100 779	60 298	51 748	57 301	1 (ref)			
	3 dosis < 60 días	74 777	76 736	45 933	72 777	0.81	0.80-0.83	19	17 a 20
	3 dosis ≥ 60 días	27 557	52 190	19 920	40 105	1.04	1.01-1.06	-4	-6 a -1
Hospitalizaciones	Total	2178	200 211	2149	9254				
	2 dosis elegible	1205	60 298	1192	3044	1 (ref)			
	3 dosis < 60 días	546	76 736	533	4483	0.28	0.25-0.32	72	68 a 75
	3 dosis ≥ 60 días	291	52 190	288	1371	0.52	0.44-0.61	48	39 a 56
Muertes	Total	2209	200 211	2196	10 023				
	2 dosis elegible	1284	60 298	1275	3188	1 (ref)			
	3 dosis < 60 días	538	76 736	537	5054	0.25	0.22-0.28	75	72 a 78
	3 dosis ≥ 60 días	251	52 190	249	1452	0.38	0.33-0.45	62	55 a 67

*El proceso de matching utilizó el vecino más cercano con hasta cinco controles por caso, según edad, sexo, número de test positivos en el pasado, lugar de residencia, presencia o ausencia de comorbilidades y número de test anteriores.

Tabla 4. Odds ratios de los refuerzos frente a infecciones, hospitalizaciones y muertes por COVID-19, estratificados por esquema primario y tipo de plataforma.

Esquema primario	Plataforma del refuerzo	Estado de vacunación	Resultado	Casos positivos para SARS-CoV-2 pareados	Controles negativos para SARS-CoV-2 pareados	OR †	IC inferior	IC superior	EV	IC 95%
Astra-Zeneca	ARNm	2 dosis elegible	Infecciones	19 448	21 049	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		4994	11 682	0.64	0.61	0.67	36	33 a 39
		3 dosis ≥ 60 días		574	2292	0.92	0.81	1.04	8	-4 a 19
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	264	861	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		27	329	0.22	0.14	0.35	78	65 a 86
		3 dosis ≥ 60 días		3	19	0.14	0.03	0.77	86	23 a 97
		2 dosis elegible	Muertes	285	888	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		26	356	0.20	0.13	0.32	80	68 a 87
		3 dosis ≥ 60 días		2	19	0.25	0.05	1.17	75	-17 a 95
Astra-Zeneca	Vector viral	2 dosis elegible	Infecciones	18 745	21 373	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		10 574	12 613	0.97	0.93	1.01	3	-1 a 7
		3 dosis ≥ 60 días		3666	8035	1.04	0.99	1.10	-4	-10 a 1
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	273	770	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		106	925	0.28	0.22	0.37	72	63 a 78
		3 dosis ≥ 60 días		68	243	0.82	0.58	1.16	18	-16 a 42
		2 dosis elegible	Muertes	294	752	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		115	1021	0.25	0.19	0.32	75	68 a 81
		3 dosis ≥ 60 días		52	258	0.48	0.33	0.70	52	30 a 67
Sinopharm	ARNm	2 dosis elegible	Infecciones	4040	4759	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		585	1386	0.62	0.55	0.69	38	31 a 45
		3 dosis ≥ 60 días		96	364	0.64	0.50	0.84	36	16 a 50
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	144	437	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		9	89	0.22	0.09	0.51	78	49 a 91
		3 dosis ≥ 60 días		0	9	NA	NA	NA	Ref	
		2 dosis elegible	Muertes	184	552	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		13	148	0.27	0.15	0.51	73	49 a 85
3 dosis ≥ 60 días		1	15	0.24	0.03	1.85	76	-85 a 97		

Esquema primario	Plataforma del refuerzo	Estado de vacunación	Resultado	Casos positivos para SARS-CoV-2 pareados	Controles negativos para SARS-CoV-2 pareados	OR †	IC inferior	IC superior	EV	IC 95%
Sinopharm	Vector viral	2 dosis elegible	Infecciones	4587	4984	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		6244	7615	0.71	0.67	0.75	29	25 a 33
		3 dosis ≥ 60 días		8021	13 002	0.92	0.87	0.97	8	3 a 13
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	168	285	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		78	533	0.24	0.17	0.34	76	66 a 83
		3 dosis ≥ 60 días		91	593	0.24	0.17	0.34	76	66 a 83
		2 dosis elegible	Muertes	201	343	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		79	587	0.22	0.16	0.30	78	70 a 84
		3 dosis ≥ 60 días		89	687	0.20	0.14	0.27	80	73 a 86
Sputnik V	ARNm	2 dosis elegible	Infecciones	11 529	13 255	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		4207	9414	0.66	0.63	0.69	34	31 a 37
		3 dosis ≥ 60 días		514	1832	1.02	0.90	1.16	-2	-16 a 10
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	440	1293	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis < 60 días		62	690	0.24	0.17	0.32	76	68 a 83
		3 dosis ≥ 60 días		7	52	0.34	0.14	0.84	66	16 a 86
		2 dosis elegible	Muertes	499	1477	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		4	44	0.16	0.05	0.54	84	46 a 95
		3 dosis < 60 días		40	812	0.12	0.08	0.17	88	83 a 92
Sputnik V	Vector viral	2 dosis elegible	Infecciones	11 278	13 568	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		3565	7874	1.05	1.00	1.12	-5	-12 a 0
		3 dosis < 60 días		11 199	13 473	0.94	0.90	0.97	6	3 a 10
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	451	1152	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		69	361	0.49	0.35	0.69	51	31 a 65
		3 dosis < 60 días		193	1359	0.34	0.28	0.41	66	59 a 72
		2 dosis elegible	Muertes	507	1396	1.00	Ref	Ref	Ref	
		2 dosis ineligible		54	150	1.06	0.75	1.49	-6	-49 a 25
		3 dosis ≥ 60 días		64	336	0.53	0.39	0.74	47	26 a 61
		3 dosis < 60 días		212	1718	0.32	0.27	0.38	68	62 a 73
Vector viral heterólogo	ARNm	2 dosis elegible	Infecciones	3179	3502	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		71	299	0.72	0.49	1.04	28	-4 a 51
		3 dosis < 60 días		945	2154	0.66	0.59	0.74	34	26 a 41
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	91	266	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		0	2	N/A	N/A	N/A	N/A	
		3 dosis < 60 días		6	93	0.14	0.05	0.37	86	63 a 95
		2 dosis elegible	Muertes	92	273	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		0	2	N/A	N/A	N/A	N/A	
		3 dosis < 60 días		6	101	0.12	0.04	0.31	88	69 a 96
Vector viral heterólogo	Vector viral	2 dosis elegible	Infecciones	2952	3531	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		455	660	1.21	1.05	1.40	-21	-40 a -5
		3 dosis < 60 días		692	952	1.08	0.96	1.22	-8	-22 a 4
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	99	302	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		4	34	0.29	0.09	0.91	71	9 a 91
		3 dosis < 60 días		7	65	0.28	0.12	0.65	72	35 a 88
		2 dosis elegible	Muertes	101	311	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		8	49	0.46	0.20	1.03	54	-3 a 80
		3 dosis < 60 días		6	95	0.18	0.08	0.45	82	55 a 92

Esquema primario	Plataforma del refuerzo	Estado de vacunación	Resultado	Casos positivos para SARS-CoV-2 pareados	Controles negativos para SARS-CoV-2 pareados	OR †	IC inferior	IC superior	EV	IC 95%
Vector viral-ARNm	ARNm	2 dosis elegible	Infecciones	11 790	13 010	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		292	1233	0.90	0.75	1.09	10	-9 a 75
		3 dosis < 60 días		3016	7393	0.76	0.71	0.81	24	19 a 29
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	134	471	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		1	6	0.30	0.02	5.47	70	-447 a 98
		3 dosis < 60 días		7	140	0.09	0.04	0.24	91	76 a 96
		2 dosis elegible	Muertes	121	395	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		0	2	N/A	N/A	N/A	N/A	
		3 dosis < 60 días		7	147	0.12	0.05	0.27	88	73 a 95
Vector viral-ARNm	Vector viral	2 dosis elegible	Infecciones	11 602	13 091	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		1912	3009	1.09	1.02	1.17	-9	-17 a -2
		3 dosis < 60 días		1856	2977	0.96	0.90	1.03	4	-3 a 10
		2 dosis elegible	Hospitalizaciones	137	586	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		36	96	1.68	1.05	2.69	-68	-169 a -5
		3 dosis < 60 días		19	98	0.81	0.47	1.40	19	-40 a 53
		2 dosis elegible	Muertes	121	484	1.00	Ref	Ref	Ref	
		3 dosis ≥ 60 días		18	78	0.94	0.52	1.69	6	-69 a 48
		3 dosis < 60 días		20	97	0.76	0.43	1.32	24	-32 a 57

*El proceso de *matching* utilizó el *matching* del vecino más cercano con hasta cinco controles por caso, según edad, sexo, número de test positivos en el pasado, lugar de residencia, presencia o ausencia de comorbilidades y número de test anteriores.

† NA: Algunos OR no se muestran por el número insuficiente de eventos.

Discusión

Evaluamos la efectividad de los refuerzos de vacunas ARNm y a vector viral aplicados después de diferentes esquemas primarios de vacunación contra infecciones, hospitalizaciones y muertes, en personas mayores de 50 años, durante el predominio de ómicron BA.1. Nuestro principal hallazgo fue que después del esquema primario, la administración de un refuerzo heterólogo podría producir mayores beneficios para prevenir las hospitalizaciones y muertes, en comparación con los refuerzos homólogos. Cabe destacar que todos los esquemas de 3 dosis homólogos eran vacunas de vector viral. Si bien existen estudios previos que han reportado resultados semejantes, nuestro estudio, además, aporta información novedosa sobre la utilización de la vacuna inactivada Sinopharm, la de vector viral Sputnik V, y sobre la utilización de esquemas primarios heterólogos.^{9-12,15,21}

En este contexto, ha surgido nueva evidencia inmunológica que indica que la administración de refuerzos heterólogos es tan efectiva o incluso mejor que los refuerzos homólogos.^{3,7,8-10,39} Los estudios *in vitro* también avalan esta estrategia, por lo que tanto el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) han recomendado el enfoque de "mezclar y combinar vacunas".^{40,41} En un contexto mundial en que no todos los países tienen acceso a vacunas de ARNm, nuestros hallazgos amplían el conocimiento sobre otras combinaciones de vacunas contra la COVID-19.

Los primeros estudios en la vida real que reportaron administración de refuerzos heterólogos se originaron en el Reino Unido durante el período pre-ómicron, donde Pfizer-BNT administrada después de un esquema primario con Astra-Zeneca presentó un 93% de EV contra la enfermedad sintomática, en comparación con los no vacunados.¹¹ Estas cifras son similares al 94% de EV lograda con un refuerzo ho-

mólogo después de un esquema primario de Pfizer-BNT.12. En Chile, luego de un esquema primario de Sinovac, el refuerzo heterólogo con Astra-Zeneca o Pfizer-BNT se asoció con mayor EV que el refuerzo homólogo contra la infección sintomática (90% para Astra-Zeneca, 93% para Pfizer-BNT y 68% para Sinovac), las hospitalizaciones (96%, 89% y 75%, respectivamente) y los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos (98%, 90% y 79%), durante el período de predominio de la VOC delta.¹² Ambos estudios muestran una EV alta contra la infección sintomática, a diferencia de nuestro estudio en el que la administración de refuerzos tanto homólogos como heterólogos produjeron una protección baja y breve para este resultado. Estas diferencias entre los estudios podrían atribuirse a la gran capacidad de evasión inmune de ómicron, en comparación con delta.

En Brasil se realizó el primer estudio sobre refuerzos heterólogos (Pfizer-BNT) luego de vacunas inactivadas (Sinovac) durante la ola ómicron, que reportó una EV del 56.8% frente a COVID-19 sintomática y del 86.0% frente a COVID-19 grave.¹³ En nuestro estudio, el efecto del refuerzo homólogo proporcionó poca o ninguna protección adicional contra infecciones confirmadas, como se documentó en Brasil y Singapur después del esquema triple con Sinovac, y en EE. UU. y Malasia donde se administraron los refuerzos con vectores virales Janssen y Astra-Zeneca.^{11,13-16,23,42} Por el contrario, dos estudios del Reino Unido y Qatar, y una revisión sistemática en los que utilizaron triple vacuna ARNm informaron una protección aceptable contra las infecciones, pero que disminuyó después de 2 a 3 meses.^{5,11,15,18,43} Nosotros encontramos que el efecto del refuerzo homólogo contra las hospitalizaciones y las muertes fue ligeramente menor que después de la utilización del refuerzo heterólogo, con una tendencia a disminuir después de 60 días, similar a otros estudios.^{13-15,44,45} Una excepción fue la administración

de un esquema a vector viral heterólogo primario seguido de un refuerzo con vector viral, que se asoció con una protección significativa contra la mortalidad dentro de los 60 días posteriores a la administración del refuerzo.

En cuanto al uso de refuerzos heterólogos tras esquemas primarios homólogos o heterólogos frente a infecciones, observamos un modesto aumento de la protección que disminuye a los 60 días, resultados similares a los descritos por investigadores de Brasil, Escocia y Reino Unido tras la aplicación de Astra-Zeneca, con esquemas primarios de nCoV-19 más refuerzos de ARNm.^{17,19,20} Por el contrario, un estudio de EE. UU. con Janssen (Ad26.COV2-S) seguido de un refuerzo con vacunas ARNm se asoció con una protección contra infecciones de hasta 160 días.¹⁵ Sin embargo, nosotros observamos una alta protección adicional contra la muerte después de la administración de un refuerzo heterólogo luego de esquemas primarios homólogos, que se mantuvo durante una mediana de 75 días (66-88). Resultados similares se reportaron con refuerzo heterólogo tras la administración de esquemas primarios con la vacuna inactivada Sinovac y las vacunas a vector viral Janssen y Astra-Zeneca.^{15,17,19-22}

En nuestro estudio, Sinopharm seguida de cualquier vacuna a vector viral pareció brindar la mejor protección contra la muerte. Aunque nuestros resultados son los primeros en informar sobre la protección en la vida real, se encuentran en línea con los estudios *in vitro*: investigadores argentinos encontraron que un refuerzo heterólogo con las vacunas Astra-Zeneca, Sputnik V o Pfizer-BNT aumentó notablemente la actividad neutralizante contra la variante ómicron, que se mantuvo durante 90 días, en personas mayores con esquemas primarios de Sinopharm.¹⁰ Además, investigadores de Bahrein y Serbia informaron que el refuerzo heterólogo con Pfizer-BNT después de administrar un esquema primario con Sputnik V produjo niveles más altos de anticuerpos que un refuerzo homólogo.^{44,45}

El refuerzo con una vacuna a vector viral luego de un esquema primario que incluía una vacuna de ARNm logró menor protección, en comparación con el mismo refuerzo después de dos dosis de Sinopharm. Por el contrario, el refuerzo con la vacuna de ARNm después de un esquema de vacuna primaria a vector viral proporcionó una protección notable. El impacto del orden de administración de los productos y las plataformas vacunales en la vacunación heteróloga ha sido reconocido y es objeto de investigación, de acuerdo con la OMS.⁷

Hubo una tendencia a mayor mortalidad en el subgrupo masculino, como ha sido reportado en la literatura.^{46,47} No existieron diferencias en las hospitalizaciones con respecto al sexo.

Limitaciones

La primera limitación de este estudio radica en su diseño observacional, por lo tanto, no se pueden descartar sesgos de selección o presencia de confundidores no identificados. Sin embargo, la elección de un diseño de test negativo podría atenuar un posible sesgo vinculado al comportamiento de búsqueda de atención de cuidados en la salud. En segundo lugar, solo fue posible evaluar el efecto del refuerzo hasta una mediana de 75 días debido al rápido aumento y posterior disminución de la onda ómicron BA.1; por lo tanto, es posible que la EV y el efecto menguante desarrollen más modificaciones con el tiempo. No obstante, ese tiempo podría ser suficiente para detectar patrones de cambio.^{42,43} En tercer lugar, solo pudimos estimar la razón de probabilidad de una tercera dosis en relación con una segunda dosis. El cálculo de OR absolutos (comparación con una población no vacunada) no fue posible, dado que el 95% de la población mayor de 50 años había recibido al menos dos dosis de vacuna en el período de estudio.³⁸⁻⁴⁸

Consideraciones éticas

El Comité Central de Ética del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires evaluó y aprobó el protocolo del presente estudio el 21 de septiembre de 2022. El número de informe es 2022-31701807-GDEBA-CECMSALGP. Ningún paciente o miembro del público participó directamente en el desarrollo o la finalización de este estudio.

Consentimiento informado. Este estudio estuvo exento de consentimiento informado por su carácter retrospectivo y por tratarse de un programa oficial relacionado con la salud pública.

Anonimización de datos. Los datos fueron anonimizados por el siguiente procedimiento: el número de DNI se utilizó para vincular las bases de datos de seguimiento y vacunación. Después de este proceso, se eliminó el número de identificación personal y se creó un número de referencia de identificación para cada individuo. Este número de referencia no está asociado con ninguna información personal.

Conclusiones

Nuestro estudio es el primero realizado en la vida real en el que se evalúan esquemas primarios con Sinopharm, Sputnik V, Astra-Zeneca o múltiples cursos heterólogos, seguidos de refuerzos con vacunas a vector viral y de ARNm. Los esquemas heterólogos podrían asociarse con mayor efectividad y mayor duración del efecto contra la muerte en personas mayores de 50 años, en comparación con los refuerzos homólogos. El esquema primario con Sinopharm seguido de un refuerzo a vector viral podría estar asociado con mejor protección contra la muerte.

Conflictos de interés

NK, LC, TV, AG y SP declararon estar involucrados en el proceso de toma de decisiones de la campaña de vacunación en la provincia de Buenos Aires, Argentina.

Todos los demás autores informan que no tienen conflictos de interés.

Financiamiento

Este estudio no recibió ningún tipo de financiamiento.

• Bibliografía

- Cele S, Jackson L, Khoury DS, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature* 602(7898):654-6, 2022.
- Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 385:1393-400, 2021.
- García-Beltrán WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 omicron variant. *Cell* 185(3):457-66.e4, 2022.
- Higdon MM, Baidya A, Walter KK, et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. *Lancet Infect Dis* 22(8):1114-1116, 2022.
- González S, Olszevicki S, Salazar M, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine* 40:101126, 2021.
- González S, Olszevicki S, Gaiano A, et al. Effectiveness of BBIBP-CorV, BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines against hospitalisations among children and adolescents during the omicron outbreak in Argentina: A retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am* 13:100316, 2022.
- World Health Organization. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccine schedules. 16 December 2021. Available from: WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-heterologous-schedules-2021.1-eng.pdf. [consultado septiembre 2, 2022]
- Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, et al. Homologous and heterologous COVID-19 booster vaccinations. *N Engl J Med* 386(11):1046-57, 2022.
- Tan CS, Collier AY, Yu J, et al. Durability of heterologous and homologous COVID-19 vaccine boosts. *JAMA Netw Open* 5(8):e2226335, 2022.
- Rouco SO, Rodriguez PE, Miglietta EA, et al. Heterologous booster response after inactivated virus BBIBP-CorV vaccination in older people. *Lancet Infect Dis* 22(8):1118-9, 2022.
- Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against COVID-19-related symptoms, hospitalization and death in England. *Nat Med* 28(4):831-7, 2022.
- Jara A, Undurraga EA, Zubizarreta JR, et al. Effectiveness of homologous and heterologous booster doses for an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a large-scale prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 10(6):e798-e806, 2022.
- Ranzani OT, Hitchings MDT, de Melo RL, et al. Effectiveness of an inactivated Covid-19 vaccine with homologous and heterologous boosters against omicron in Brazil. *Nat Commun* 13:5536, 2022.
- Tan CY, Chiew CJ, Pang D, et al. Vaccine effectiveness against Delta, omicron BA.1 and BA.2 in a highly vaccinated Asian setting: a test-negative design study. *Clin Microbiol Infect* S1198-743X(22)00418-9, 2022. doi: 10.1016/j.cmi.2022.08.002. Epub ahead of print.
- Accorsi EK, Britton A, Shang N, et al. Effectiveness of Homologous and Heterologous Covid-19 Boosters against omicron. *N Engl J Med* 386(25):2433-5, 2022.
- Suah JL, Tng BH, Tok PSK, et al. Real-world effectiveness of homologous and heterologous BNT162b2, CoronaVac, and AZD1222 booster vaccination against Delta and omicron SARS-CoV-2 infection. *Emerging Microbes & Infections* 11(1):1343-5, 2022.
- UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report - week 35. 1st September 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050721/Vaccine-surveillance-report-week-4.pdf. [consultado 18 septiembre 2022].
- Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 ómicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nat Commun* 13(1):3082, 2022.
- Cerqueira-Silva T, Shah SA, Robertson C, et al. Effectiveness of mRNA boosters after homologous primary series with BNT162b2 or ChAdOx1 against symptomatic infection and severe COVID-19 in Brazil and Scotland: A test-negative design case-control study. *PLoS Med* 20(1):e1004156, 2023.
- Cerqueira-Silva T, de Araujo Oliveira V, Paixão ES, et al. Duration of protection of CoronaVac plus heterologous BNT162b2 booster in the omicron period in Brazil. *Nat Commun* 13(1):4154, 2022.
- Baum U, Poukka E, Leino T, Kilpi T, Nohynek H, Palmu AA. High vaccine effectiveness against severe COVID-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of omicron. *BMC Infect Dis* 22(1):816, 2022.
- Mayr FB, Talisa VB, Shaikh O, Yende S, Butt AA. Effectiveness of homologous or heterologous Covid-19 boosters in veterans. *N Engl J Med* 386(14):1375-7, 2022.
- Park S, Gatchalian KK, Oh H. Association of homologous and heterologous vaccine boosters with SARS-CoV-2 infection in BBIBP-CorV vaccinated healthcare personnel. *Cureus* 14(7):e27323, 2022.
- Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, Prunas O, Warren JL, Weinberger DM. Odds of testing positive for SARS-CoV-2 following receipt of 3 vs 2 doses of the BNT162b2 mRNA vaccine. *JAMA Intern Med* 182:179-84, 2022.
- Dean NE, Hogan JW, Schnitzer ME. Covid-19 vaccine effectiveness and the test-negative design. *N Engl J Med* 385(15):1431-3, 2021.
- British Society for Immunology. 2022. Disponible en: <https://www.immunology.org/public-information/vaccine-resources/covid-19/guide-vaccinations-covid-19>. [consultado 7 febrero 2023].
- Argentinian Ministry of Health. Genomic Surveillance Report. 2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/vigilancia-genomica>. [consultado 6 septiembre 2022].
- Argentinian Ministry of Health. Comprehensive Surveillance and Control Strategy for COVID-19 and Other Acute Respiratory Infections. 2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/vigilancia>. [consultado 10 febrero 2023].
- Government of the Province of Buenos Aires. Plan provincial público, gratuito y optativo contra COVID-19. Disponible en: <https://vacunatpba.gba.gob.ar>. [consultado 10 febrero 2023].
- Argentinian Ministry of Health. Recomendaciones sobre esquemas heterólogos de vacunación COVID-19. 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-08/recomendacion-sobre-esquemas-heterologos-de-vacunacion-contra-COVID19.pdf>. [consultado 9 septiembre 2022].
- Argentinian Ministry of Health. Lineamientos Técnicos: Resumen de recomendaciones vigentes para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 7th October 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-resumen-de-recomendaciones-vigentes-para-la-campana-nacional-de-0>. [consultado 19 septiembre 2022].
- Argentinian Ministry of Health. Priorización de primera dosis de vacuna contra COVID-19. 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/priorizacion-de-primer-dosis-de-vacuna-contra-covid-19>. [consultado 9 septiembre 2022].
- World Health Organization-WHO. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotech Group (CNBG), Sinopharm. 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352470/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BIBP-2022.1-eng.pdf>. [consultado 19 septiembre 2022].
- Argentinian Ministry of Health. Dosis adicional al esquema primario y dosis de refuerzo (booster) 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-dosis-adicional-al-esquema-primario-y-dosis-de-refuerzo-booster-10-de>. [consultado 9 septiembre 2022].
- Argentinian Ministry of Health. Recomendación de intervalo para la aplicación de la dosis de refuerzo de vacunas contra COVID-19. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/memorandum-recomendacion-de-intervalo-para-la-aplicacion-de-la-dosis-de-refuerzo-de-vacunas>. [consultado 9 septiembre 2022].
- O'Driscoll M, Ribeiro, Dos Santos G, Wang L, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 590(7844):140-5, 2021.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584(7821):430-6, 2020.
- Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ* 377:e071113, 2022.
- Costa Clemens SA, Weckx L, Clemens R, et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *Lancet* 399:521-9, 2022.
- U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Takes Additional Actions on the Use of a Booster Dose for COVID-19 Vaccines. 20 October 2021. Disponible en: CDC mix match <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-additional-actions-use-booster-dose-covid-19-vaccines>. [consultado 9 septiembre 2022].
- European Centre for Disease Prevention and Control. EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ema-and-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19>. [consultado 9 septiembre 2022].
- Ng QT, Marimuthu K, Lim N, Lim ZQ, Thevasagayam NM, Koh V, et al. Analysis of COVID-19 incidence and severity among adults vaccinated with 2-dose mRNA COVID-19 or inactivated SARS-CoV-2 vaccines with and without boosters in Singapore. *JAMA Netw Open* 5(8):e2228900, 2022.
- Kirsebom F, Andrews N, Sachdeva R, Stowe J, Ramsay M, Lopez Bernal J. Effectiveness of ChAdOx1-S COVID-19 booster vaccination against the omicron and delta variants in England. *Nat Commun* 13(1):7688, 2022.
- Stosic M, Milic M, Markovic M, et al. Immunogenicity and reactivity of the booster dose of COVID-19 vaccines and related factors: A panel study from the general population in Serbia. *Vaccines (Basel)* 10(6):838, 2022.
- AlMadhi M, AlAwadhi A, Stevenson N, et al. Comparing the safety and immunogenicity of homologous (Sputnik V) and heterologous (BNT162B2) COVID-19 prime-boost vaccination. *MedRxiv*. [Preprint]. 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.08.24.22279160>. [consultado septiembre 21 2022].
- Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health* 8:152, 2020.
- Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol* 33(1):577-99, 2017.
- Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ* 378:e071502, 2022.