

Recomendaciones provisionales para el uso de la vacuna BBV152 COVAXIN® de Bharat Biotech contra la COVID-19

Orientaciones provisionales

Primera publicación: 3 de noviembre de 2021

Actualización: 15 de marzo de 2022



Antecedentes

Estas orientaciones provisionales se han elaborado sobre la base del asesoramiento emitido por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) en Inmunización en su reunión del 5 de octubre de 2021 y se han actualizado sobre la base de los debates adicionales celebrados en la reunión extraordinaria del SAGE del 19 de enero de 2022 en relación con la Hoja de Ruta de la OMS para el Establecimiento de Prioridades revisada, que ahora también incluye consideraciones sobre las dosis de refuerzo.

Se recogieron las declaraciones de intereses de todos los colaboradores externos y se evaluó si había algún conflicto de intereses. Los resúmenes de los intereses comunicados pueden encontrarse en el [sitio web de la reunión del SAGE](#) y en el [sitio web del Grupo de Trabajo del SAGE](#).

Las presentes recomendaciones provisionales¹ se refieren a la vacuna BBV152 (COVAXIN®) contra la COVID-19 fabricada por Bharat Biotech.

Las orientaciones se basan en las evidencias presentadas en la [documentación básica](#) sobre la vacuna BBV152 COVAXIN® contra la COVID-19 desarrollada por Bharat Biotech, y en los [anexos](#) que incluyen los cuadros GRADE y los cuadros del proceso de las pruebas a las recomendaciones. Ambos documentos pueden consultarse en el sitio web del SAGE sobre la COVID-19: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

Métodos

El SAGE aplica los principios de la medicina basada en evidencias y ha establecido un proceso metodológico exhaustivo para formular y actualizar sus recomendaciones (1). La descripción detallada de los procesos metodológicos que se aplican a las vacunas anti-COVID-19 se encuentra en el marco de evidencias del SAGE para estas vacunas (2). En ese marco figuran orientaciones sobre la consideración de los datos derivados de ensayos clínicos y de la vigilancia de la eficacia real y la seguridad después de la introducción..

¹ Las recomendaciones que figuran en la presente publicación se basan en el asesoramiento de expertos independientes, que han considerado las mejores evidencias disponibles, un análisis de riesgos y beneficios y otros factores cuando han sido pertinente. En la publicación pueden aparecer recomendaciones sobre el uso de medicamentos para una indicación, forma farmacéutica, pauta de administración, población u otros parámetros de uso que no están incluidos en la ficha técnica aprobada. Las partes interesadas deben ponerse al corriente con las prescripciones jurídicas y éticas nacionales que corresponda. La OMS no acepta responsabilidad alguna por la adquisición, distribución o administración de ningún producto para ningún uso.

Objetivo general y estrategia para el uso de la vacuna contra la COVID-19

La pandemia de COVID-19 ha causado una importante morbilidad y mortalidad en todo el mundo, así como importantes alteraciones en el ámbito social, educativo y económico. Hay una necesidad urgente a nivel mundial de contar con vacunas contra la COVID-19 disponibles a escala y de forma equitativa en todos los países.

Dado que no se dispondrá inmediatamente de un suministro de vacunas suficiente para inmunizar a todos los posibles beneficiarios, se recomienda a los países que, para establecer qué grupos son prioritarios, sigan la Hoja de Ruta para el Establecimiento de Prioridades (3) y el marco de valores del SAGE de la OMS (4). Mientras los suministros de vacunas sean muy limitados, en la Hoja de Ruta de la OMS para el Establecimiento de Prioridades se recomienda dar prioridad inicialmente al personal de salud y a las personas mayores con y sin comorbilidades (3). A medida que se vaya disponiendo de más vacunas, se deberá vacunar a otros grupos prioritarios, tal como se indica en la Hoja de Ruta (3), teniendo en cuenta los datos epidemiológicos nacionales y otras consideraciones pertinentes.

Desempeño de la vacuna

La vacuna de Bharat Biotech (BBV152) consta del antígeno del SARS-CoV-2 inactivado procedente de un virión completo adsorbido a hidróxido de aluminio y formulado con un agonista del receptor tipo Toll (TLR) 7/8, la imidazoquinolin-galamida (IMDG), y 2-fenoxietanol como conservante (5). La vacuna se administra en 2 dosis, separadas por 4 semanas. Las vacunas inactivadas se han utilizado para enfermedades como la gripe estacional, la poliomielitis y la hepatitis A. Las vacunas inactivadas no pueden replicarse y, por tanto, no pueden infectar a las personas. El IMDG y el hidróxido de aluminio son adyuvantes que se añaden para mejorar la inmunogenicidad. El IMDG es un nuevo adyuvante que no se ha utilizado en ninguna vacuna anteriormente. Los estudios indican que los agonistas del TLR 7/8 aumentan las respuestas Th1 e inhiben las respuestas Th2, lo que se considera beneficioso para las vacunas contra la COVID-19. Además, las respuestas de los linfocitos T CD8 pueden aumentar cuando se utilizan agonistas de TLR 7/8 como adyuvantes (5).

Para el ensayo de fase 3 de la vacuna BBV152, se reclutaron participantes de 18 años o más. Se realizó un análisis intermedio que incluía datos hasta el 17 de mayo de 2021, cuando la mediana del periodo de seguimiento (14 o más días después de la dosis 2) era de 99 días. Durante el periodo de seguimiento, la variante delta fue el virus predominantemente circulante. La eficacia de la vacuna contra la COVID-19 de cualquier gravedad, 14 o más días después de la dosis 2, fue del 78% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 65%–86%). En los adultos de menos de 60 años, la eficacia teórica de la vacuna fue del 79% (IC del 95%: 66%–88%); y en los de 60 años y mayores fue del 68% (IC 95%: 8%–91%). Hubo 1 caso de COVID-19 grave en el grupo vacunado frente a 15 casos en el grupo placebo (eficacia teórica de la vacuna 93% [IC 95%: 57%–99%]). La eficacia teórica de la vacuna contra la infección asintomática por SARS-CoV-2 fue del 64% (IC del 95%: 29%–82%).

La vacuna BBV152 demostró un perfil de seguridad y reactogenicidad aceptable en adultos de 18 años o más, incluidos los de 60 años o más (en particular aquellos con comorbilidades asociadas a un mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave/crítica). En línea con otras vacunas inactivadas, las reacciones de hipersensibilidad tras la inmunización con BBV152 fueron poco frecuentes y generalmente no graves. Hasta la fecha no se han notificado reacciones alérgicas graves (anafilácticas) en los estudios clínicos de BBV152.

Se pueden encontrar datos más detallados sobre la eficacia teórica, la eficacia real y seguridad de esta vacuna en el documento de referencia sobre la vacuna BBV152 (6). Los datos revisados por la OMS respaldan la conclusión de que los beneficios conocidos de la vacuna BBV152 superan los riesgos que se conocen o se consideran posibles. Por lo tanto, la OMS recomienda el uso de BBV152 en personas de 18 años y mayores.

Duración de la protección y dosis de refuerzo

En una continuación del ensayo en fase 2, se volvió a aleatorizar a los participantes para que recibieran una tercera dosis (de refuerzo) de BBV152 o de placebo. No se dispone de datos de la eficacia teórica de la vacuna en este ensayo. Las mediciones inmunológicas de anticuerpos neutralizantes contra las variantes homólogas y heterólogas del SARS-CoV-2 (alfa, beta y delta) se multiplicaron por 19 hasta 97 veces después de una tercera dosis. No se han detectado problemas de seguridad (7).

Variantes preocupantes

Los datos del ensayo clínico en fase 3 incluían a personas infectadas con variantes circulantes preocupantes como alfa, delta y kappa. Los datos eran demasiado escasos para estimar la eficacia teórica de la vacuna frente a alfa. La eficacia teórica de la vacuna contra

todas las variantes del virus que provoca la COVID-19 era del 71% (IC 95%: 50%-84%) con una eficacia teórica del 90% (IC 95%: 30%-100%) contra kappa, y del 65% (IC 95%: 33%-83%) contra delta.

En dos estudios publicados se aporta información sobre la eficacia real de la vacuna BBV152 durante la ola de la variante delta en la India. En el primer estudio se utilizó un diseño de prueba negativa entre los trabajadores de la salud vacunados en un centro de atención terciaria de Delhi. La eficacia real ajustada de la vacuna BBV152 contra la COVID-19 sintomática en participantes sin antecedentes de infección por SARS-CoV2 después de 2 dosis administradas al menos 14 días antes de la prueba de PCR fue del 47% (IC del 95%: 29%-61%) (8). El segundo estudio fue un estudio de cohortes retrospectivo realizado también entre los trabajadores de la salud de Delhi. Los participantes eran personas que habían sido infectadas previamente por el SARS-CoV2 (confirmado por PCR) y que a continuación se dividieron en grupos según el estado de vacunación. Entre los que habían recibido 2 dosis de BBV152, la eficacia real de la vacuna contra la reinfección con enfermedad sintomática fue del 87% (IC del 95%, 76%-93%) (9).

Uso previsto según la ficha técnica de la vacuna

Personas de 18 años y mayores.

Recomendación de uso de la OMS

Para el establecimiento de prioridades por edades y otras consideraciones, véase la Hoja de Ruta de la OMS para el Establecimiento de Prioridades (3).

Administración

La pauta primaria de vacunación recomendada es de 2 dosis (0,5 ml cada una) administradas por vía intramuscular en el músculo deltoides. Según la ficha técnica del fabricante, la vacuna puede administrarse con un intervalo de 4 semanas. Si la segunda dosis se administra por error menos de 4 semanas después de la primera dosis, no es necesario repetirla. Si la administración de la segunda dosis se retrasa más allá de las 4 semanas, esta debe administrarse lo antes posible. Se recomienda que todas las personas vacunadas reciban 2 dosis.

Dosis de refuerzo

Las dosis de refuerzo se administran a personas que ya han completado la pauta de vacunación primaria cuando la eficacia real de la vacuna ha disminuido con el tiempo por debajo de una tasa considerada suficiente en esa población. El objetivo de la dosis de refuerzo es restablecer la eficacia real de la vacuna.

De acuerdo con la Hoja de Ruta de la OMS para el Establecimiento de Prioridades (3), se recomienda una dosis de refuerzo en los grupos de máxima prioridad (por ejemplo, adultos mayores, trabajadores de la salud, personas con comorbilidades), administrada entre 4 y 6 meses después de finalizar la pauta primaria. Los países con tasas moderadas o altas de cobertura con la pauta primaria en los grupos más prioritarios deberían priorizar en general los recursos disponibles para lograr primero altas tasas de cobertura con las dosis de refuerzo en tales grupos antes de facilitar las dosis a otros grupos menos prioritarios.²

Si han transcurrido más de 6 meses desde que se completó la pauta primaria, la dosis de refuerzo debe administrarse lo antes posible.

Posibilidad de intercambio con otras vacunas contra la COVID-19 (pautas heterólogas)

La OMS apoya un enfoque flexible para usar distintos productos vacunales contra la COVID-19 de su lista de uso en emergencias (EUL) para las diferentes administraciones (pauta heteróloga), y considera que un total de 2 dosis de cualquier combinación de vacunas contra la COVID-19 de la EUL (por ejemplo, 1 dosis de la vacuna BBV152 y 1 dosis de otra vacuna contra la COVID-19 de la EUL) es una pauta primaria completa. La vacunación heteróloga solo debe aplicarse teniendo muy en cuenta el suministro existente de vacunas, las previsiones de su disponibilidad y otras consideraciones relativas al acceso, así como los posibles beneficios y riesgos de los productos específicos que se utilicen (10).

² En algunas circunstancias, puede ser difícil determinar si es mejor optimizar el impacto de la vacuna al ofrecer dosis de refuerzo a los adultos mayores para evitar más hospitalizaciones y muertes, u ofrecer las dosis de la pauta primaria a los adultos, adolescentes y niños restantes, lo cual dependerá de las condiciones del país, incluidos el plazo de suministro y distribución, la dinámica de la epidemia en el pasado y la inmunidad inducida por la infección, la vacuna específica y su eficacia real, así como la desaparición paulatina de la protección.

Administración conjunta con otras vacunas

En el caso de los adultos, y a partir de varios estudios de administración conjunta de las vacunas contra la COVID-19 y según se deduce de los estudios de administración conjunta de otras vacunas para adultos, las vacunas contra la COVID-19 pueden administrarse simultáneamente, o en cualquier momento antes o después de otras vacunas para adultos, incluidas las vacunas vivas atenuadas, inactivadas, con adyuvante o sin adyuvante (11). Cuando se administran de forma simultánea, las vacunas deben inyectarse en sitios distintos, preferiblemente en extremidades diferentes. En el caso de los niños y adolescentes, la evidencia de los estudios de administración conjunta es insuficiente en este momento para hacer una recomendación de administración simultánea de las vacunas contra la COVID-19.

Contraindicaciones

Los antecedentes de anafilaxia a cualquier componente de la vacuna BBV152 son una contraindicación para su uso. Las personas que tengan una reacción anafiláctica tras la primera dosis de la vacuna BBV152 no deben recibir una segunda dosis de la misma vacuna.

Precauciones

No se han registrado reacciones alérgicas graves o anafilaxia causadas por la vacuna BBV152 en el contexto de los ensayos clínicos; sin embargo, se han notificado casos raros de anafilaxia tras su uso en programas nacionales de vacunación. Al igual que todas las vacunas contra la COVID-19, la BBV152 debe administrarse bajo supervisión de personal de salud, teniendo el tratamiento médico adecuado disponible en caso de reacciones alérgicas y respetando un periodo de observación de 15 minutos después de la vacunación.

Los antecedentes de anafilaxia a cualquier otra vacuna o tratamiento inyectable (es decir, vacunas o tratamientos intramusculares, intravenosos o subcutáneos) no son una contraindicación para la vacunación. Un profesional de la salud debe realizar una evaluación de riesgos en estas personas, que deben quedar en observación durante 30 minutos después de la vacunación en centros de salud donde la anafilaxia puede ser tratada inmediatamente (12).

Toda persona con una enfermedad febril aguda (es decir, con una temperatura corporal $>38,5$ °C) debe posponer la vacunación hasta que esté afebril.

Vacunación de poblaciones específicas

Personas de 60 años y mayores

El riesgo de COVID-19 grave y de muerte aumenta considerablemente con la edad. La OMS recomienda el uso de la vacuna BBV152 en personas de 60 años o más. De acuerdo con la Hoja de Ruta de la OMS para el Establecimiento de Prioridades, se recomienda una dosis de refuerzo para los grupos de prioridad alta o máxima, como los adultos mayores, administrada entre 4 y 6 meses después de finalizar la pauta primaria.

Personas con comorbilidades

Se ha constatado que ciertas comorbilidades, como la diabetes, la hipertensión, la obesidad y los trastornos del desarrollo neurológico y neurodegenerativos, aumentan el riesgo de COVID-19 grave y de muerte. Se recomienda la vacunación de las personas con esas comorbilidades que se sabe que aumentan el riesgo de COVID-19 grave, de acuerdo con la Hoja de Ruta de la OMS para el Establecimiento de Prioridades (3).

Niños y adolescentes menores de 18 años

La mayoría de los niños y adolescentes tienen un riesgo muy bajo de padecer COVID-19 grave. La vacuna BBV152 aún no ha entrado en la EUL para la indicación de edad inferior a 18 años, aunque se ha completado un estudio pediátrico de fase 2/3 (13). Hasta que se apruebe la EUL para este grupo de edad, no se recomienda la vacunación de menores de 18 años con esta vacuna.

Mujeres embarazadas

Las mujeres embarazadas con COVID-19 corren un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave, además de tener más probabilidades de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y de requerir ventilación invasiva, en comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva. La COVID-19 en el embarazo también se asocia a un mayor riesgo de parto prematuro y de recién nacidos que requieren cuidados intensivos neonatales, y también puede asociarse a un mayor riesgo de mortalidad materna (14, 15). Las mujeres embarazadas de 35 años o más, o que tienen un índice de masa corporal elevado o una comorbilidad existente, como la diabetes o la hipertensión, corren un riesgo particular de sufrir una manifestación grave de COVID-19.

Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo y la reproducción (DART) no han mostrado efectos perjudiciales de la vacuna en animales grávidos y sus fetos. Los datos disponibles sobre la vacunación de mujeres embarazadas con la vacuna BBV152 son insuficientes para evaluar la seguridad o la eficacia de la vacuna en el embarazo; está previsto realizar estudios en mujeres embarazadas, entre ellos un subestudio sobre el embarazo y un registro de embarazos. El adyuvante TLR 7/8 IMDG no se ha utilizado en ninguna otra vacuna autorizada y los únicos datos de seguridad específicos de este antígeno provienen del perfil de seguridad de la vacuna BBV152, que no incluye datos sobre mujeres embarazadas. Los datos de seguridad poscomercialización de la India, donde más de 120 000 mujeres embarazadas han recibido la vacuna BBV152, solo revelaron acontecimientos adversos leves relacionados con la vacuna, pero aún no se han recogido datos sobre los resultados neonatales. Sobre la base de la experiencia previa con el uso de otras vacunas inactivadas utilizadas durante el embarazo, se espera que la eficacia real de la vacuna BBV152 en mujeres embarazadas sea comparable a la observada en mujeres no embarazadas de edad similar.

La OMS ha identificado a las mujeres embarazadas como un grupo de uso prioritario para la vacunación contra la COVID-19, dado el mayor riesgo de resultados graves. La OMS recomienda el uso de la vacuna BBV152 en mujeres embarazadas cuando los beneficios de la vacunación para la mujer embarazada superan los posibles riesgos. Para ayudar a las gestantes a sopesar los pros y contras, se les debe facilitar información sobre los riesgos de la COVID-19 durante la gestación, los probables beneficios de la vacunación en el contexto epidemiológico local y las limitaciones actuales de los datos sobre la seguridad de la vacuna en embarazadas. La OMS no recomienda realizar pruebas de embarazo antes de la vacunación. La OMS no recomienda retrasar el embarazo o interrumpirlo a causa de la vacunación.

Mujeres que amamantan

La OMS recomienda utilizar la vacuna BBV152 de igual modo en mujeres que amamantan y que no amamantan. Esta recomendación se basa en las siguientes consideraciones: la lactancia materna ofrece importantes beneficios para la salud de las mujeres que amamantan y de sus hijos amamantados; y se espera que la eficacia real de la vacuna en las mujeres que amamantan sea similar a la de otros adultos. No se dispone de datos sobre los posibles beneficios o riesgos de la vacuna BBV152 para los lactantes. Sin embargo, como la vacuna BBV152 no es una vacuna de virus vivos, es poco probable, desde el punto de vista biológico y clínico, que suponga un riesgo para el lactante. La OMS no recomienda interrumpir la lactancia materna a causa de la vacunación.

Personas con inmunodepresión moderada o grave, incluidas personas con VIH que presentan un recuento de linfocitos T CD4 <200 células/μl

Las personas con inmunodepresión (ID) moderada o grave corren un mayor riesgo de padecer COVID-19 grave, independientemente de la edad, si bien el aumento de la edad sigue siendo un cofactor importante (16). A efectos de esta recomendación provisional, las personas con inmunodepresión moderada o grave son aquellas que padecen cáncer activo, son receptores de trasplantes, tienen una inmunodeficiencia o reciben tratamiento activo con inmunodepresores. También se incluye a las personas con VIH que presentan un recuento actual de linfocitos CD4 de <200 células/μl, tienen signos de una infección oportunista, no reciben tratamiento contra el VIH o tienen una carga viral detectable (es decir, enfermedad avanzada por VIH).³

³ **Cáncer activo:** Tratamiento inmunodepresor activo para un tumor sólido o una neoplasia hematológica (incluidos la leucemia, el linfoma y el mieloma), o en los 12 meses siguientes a la finalización de dicho tratamiento. **Receptores de trasplantes:** Recepción de un trasplante de órgano sólido y toma de tratamiento inmunodepresor; recepción de un trasplante de células madre (en los 2 años siguientes al trasplante, o que tomen tratamiento inmunodepresor). **Inmunodeficiencias:** Inmunodeficiencia primaria grave; diálisis crónica. **VIH/sida** con un recuento actual de CD4 <200 células/μl o sin supresión viral. **Inmunodepresores:** Tratamiento activo que causa una inmunodepresión significativa (incluidos los corticosteroides a dosis elevadas, agentes alquilantes, antimetabolitos, fármacos inmunodepresores relacionados con un trasplante, agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) y otros fármacos que sean claramente inmunodepresores; o tratamiento en los 6 meses anteriores con quimio o radioterapia inmunodepresoras.

Para conocer más detalles, véanse las recomendaciones provisionales de la OMS para ampliar la pauta primaria en personas inmunodeprimidas (en inglés) (16).

Los datos disponibles para los productos vacunales contra la COVID-19 incluidos en la EUL de la OMS apuntan a que la eficacia real y la inmunogenicidad de la vacuna son menores en las personas con ID en comparación con aquellas inmunocompetentes (16). Las nuevas evidencias indican que una dosis adicional de vacuna integrada para ampliar la pauta primaria mejora la respuesta inmunitaria en algunas personas con ID. Cuando se han publicado, los datos de reactividad de una dosis adicional (tercera) administrada a estas personas han sido generalmente similares a los observados para la pauta primaria estándar de la vacuna administrada. Dado el riesgo considerable de COVID-19 grave que tienen las personas con ID cuando se infectan, la OMS considera que, basándose en los datos disponibles, los beneficios de una dosis adicional (tercera) para ampliar la pauta primaria superan los riesgos, aunque se requiere una supervisión mayor de la seguridad.

La OMS recomienda ampliar la pauta primaria con una dosis adicional (tercera) para las personas con ID de 18 años o más.

Los datos existentes (16) indican que la dosis adicional (tercera) debe administrarse al menos 1-3 meses después de la segunda dosis en la pauta primaria estándar con el fin de aumentar la protección lo más rápidamente posible en personas con ID. El momento más adecuado para la administración de la dosis adicional puede variar en función del contexto epidemiológico y del alcance y el calendario del tratamiento inmunodepresor, y deberá analizarse con el médico responsable.

Dada la escasa eficacia real de la vacuna en esta población, debe considerarse la posibilidad de administrar una dosis de refuerzo (cuarta) entre 3 y 6 meses después de la dosis adicional.

Debe proporcionarse información y, cuando sea posible, asesoramiento sobre las limitaciones relativas a los datos sobre la administración de una dosis adicional a personas con ID, para informar sobre la evaluación de la relación beneficio-riesgo en cada caso.

Habida cuenta de que la protección puede seguir siendo inadecuada en una parte de las personas inmunodeprimidas incluso después de administrar una dosis adicional, la OMS recomienda además que los contactos cercanos (en particular los cuidadores) de esas personas se vacunen si reúnen las condiciones necesarias (según las especificaciones de las vacunas aprobadas en la EUL). También se justifica la adopción de otras medidas sociales y de salud pública en los hogares para proteger a estas personas, en función de las circunstancias epidémicas locales.

Personas con VIH que están estables con tratamiento antirretrovírico

Las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (PIVIH) pueden tener un mayor riesgo de padecer COVID-19 grave. Todavía no se han estudiado los datos sobre la seguridad y la inmunogenicidad de 2 dosis de la vacuna BBV152 en las PIVIH. Es posible que se reduzca la respuesta inmunitaria a la vacuna, lo que puede disminuir su eficacia clínica real. Mientras tanto, dado que la vacuna no contiene vectores replicantes, las personas con VIH y que están bien controladas (por ejemplo, con un recuento actual de CD4 >200 células/ μ l y/o supresión viral), y que forman parte de un grupo al que se recomienda vacunar, pueden recibir la pauta primaria estándar de 2 dosis. Debe proporcionarse información y, cuando sea posible, asesoramiento sobre los perfiles de seguridad y eficacia teórica de las vacunas para que las personas conozcan los posibles beneficios y riesgos. No es necesario realizar la prueba de la infección por el VIH antes de administrar la vacuna.

Personas que han tenido previamente una infección por SARS-CoV-2

La vacunación debe ofrecerse independientemente de los antecedentes de infección sintomática o asintomática por el SARS-CoV-2. Con el fin de tomar decisiones sobre la vacunación, no se recomienda realizar pruebas víricas o serológicas para detectar una infección previa. Los datos de los análisis agrupados indican que la vacuna es segura en personas con evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2. Con la aparición de la variante ómicron, las reinfecciones tras una infección previa parecen ser habituales. La inmunidad híbrida es superior a la inmunidad inducida por la vacuna o la infección solas (17). Todavía no se conoce el intervalo de tiempo óptimo entre la infección y la vacunación. Las personas con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio antes de la vacunación de la pauta primaria pueden optar por retrasar la vacunación durante 3 meses. Las personas que presenten infecciones posvacunales después de cualquier dosis también podrían considerar la posibilidad de retrasar la siguiente dosis 3 meses. La duración de este periodo podrá revisarse cuando se disponga de más datos sobre la duración de la inmunidad después de la infección, así como el número de dosis necesarias.

Personas con COVID-19 aguda actual

Las personas con COVID-19 aguda confirmada por PCR, incluidas las que hayan enfermado entre una dosis y otra, no deben vacunarse hasta que se hayan recuperado de la enfermedad aguda y se hayan cumplido los criterios para suspender el aislamiento según las recomendaciones de las autoridades. Todavía no se conoce el intervalo mínimo óptimo entre la infección y la vacunación. Se podría sopesar un intervalo de 3 meses.

Personas que hayan recibido un tratamiento pasivo con anticuerpos para la COVID-19

No es necesario retrasar la vacunación en las personas que hayan recibido anticuerpos monoclonales o plasma de convalecientes como parte del tratamiento contra la COVID-19. Aunque se observó cierta reducción de los títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna en personas que habían recibido previamente productos con anticuerpos, se desconoce la importancia clínica de esta reducción y el balance beneficio-riesgo favorece la continuación de la vacunación, incluso teniendo en cuenta la posibilidad de que la eficacia real de la vacuna disminuya en esta situación(18).

Entornos especiales

Tal como se indica en la Hoja de Ruta de la OMS para el Establecimiento de Prioridades (3), las personas que se encuentren en campamentos de refugiados o centros de detención, establecimientos penitenciarios, barrios marginales y otros entornos con gran densidad de población en los que no es posible el distanciamiento físico deben tener prioridad para la vacunación en función de los datos epidemiológicos nacionales, el suministro de vacunas y otras consideraciones pertinentes.

Como se señala en la Hoja de Ruta, los programas nacionales deben prestar especial atención a los grupos que se ven afectados de forma desproporcionada por la COVID-19 o que se enfrentan a inequidades en materia de salud como consecuencia de desigualdades sociales o estructurales. Es preciso localizar estos grupos, eliminar los obstáculos a la vacunación y elaborar programas que permitan un acceso equitativo a las vacunas.

Otras consideraciones

Pruebas de SARS-CoV-2

Los resultados de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y de las pruebas de antígenos para diagnosticar una infección aguda o en curso por SARS-CoV-2 no cambian por haber recibido la vacuna. Sin embargo, es importante señalar que las pruebas de anticuerpos actualmente disponibles para el SARS-CoV-2 miden los niveles de IgM y/o IgG contra las proteínas de la espícula o de la nucleocápside. La vacuna contiene el virus del SRAS-CoV-2 inactivado, que provoca una respuesta inmunitaria a las proteínas de la espícula y de la nucleocápside; por lo tanto, un resultado positivo en una prueba de IgM o IgG de la proteína de la espícula o una prueba que mida específicamente la IgM o la IgG frente a la proteína de la nucleocápside podrían indicar que se ha contraído la infección o que se ha recibido la vacuna con anterioridad. Actualmente no se recomienda realizar pruebas individuales de anticuerpos para evaluar la inmunidad contra la COVID-19 tras la vacunación con BBV152.

Función de las vacunas en relación con otras medidas preventivas

Dado que los datos recientes indican un efecto limitado de la vacuna sobre la transmisión, en particular contra la variante ómicron, es aconsejable que continúen las medidas sociales y de salud pública para reducir la transmisión del SARS-CoV-2, incluido el uso de mascarillas bien ajustadas, el distanciamiento físico, el lavado de manos, la ventilación adecuada y otras medidas según corresponda en determinados entornos, dependiendo de la epidemiología de la COVID-19 y de los posibles riesgos de las variantes emergentes. Cada país se enfrenta a una situación diferente en el marco de la pandemia, en función de varios factores como son la intensidad de la circulación del SARS-CoV-2, el grado de inmunidad de la población, la capacidad de respuesta y la agilidad para ajustar las medidas. A medida que la pandemia continúe y el virus evolucione, será necesario ajustar las políticas relacionadas con las medidas sociales y de salud pública contra el SARS-CoV-2. Tanto las personas vacunadas como las que todavía no lo estén deben seguir cumpliendo las recomendaciones de las autoridades sobre las medidas sociales y de salud pública.

Los países deben diseñar estrategias con respecto al control de la COVID-19 para evitar que se interrumpa la participación de los niños en las actividades educativas y otros aspectos de la vida social (19).

Participación de la comunidad y comunicación eficaz

La participación de la comunidad y la comunicación eficaz (incluso la comunicación de riesgos) son esenciales para el éxito de los programas de vacunación contra la COVID-19. Las decisiones y los procesos relacionados con el establecimiento de prioridades de vacunación deben ser transparentes y basarse en valores compartidos, en los mejores conocimientos científicos disponibles y en la representación y participación adecuadas de las partes afectadas. Además, es necesario reforzar la comunicación sobre el mecanismo de acción de las vacunas basadas en vectores, junto con los datos sobre su eficacia teórica y seguridad derivados de los ensayos clínicos y los estudios posteriores a la comercialización, la mortalidad de fondo, los resultados maternos y neonatales y la frecuencia de eventos adversos de especial interés (EAEI) en los grupos prioritarios para la vacunación. Las estrategias deben incluir, entre otros elementos: *i*) mensajes culturalmente aceptables, lingüísticamente accesibles y de libre acceso en relación con la vacunación contra la COVID-19; *ii*) el compromiso activo de la comunidad y participación de sus líderes de opinión y de personalidades influyentes y dignas de confianza para mejorar la difusión y la comprensión de estos mensajes; y *iii*) la inclusión de las opiniones de diversos colectivos interesados y de personas afectadas en la toma de decisiones. Esta labor es especialmente importante en subpoblaciones que puedan no estar familiarizadas con los sistemas de atención de salud y de inmunización, o que desconfíen de ellos.

Aspectos logísticos de la vacunación

La vacuna BBV152 se presenta en un vial de 10 dosis (5 ml por dosis) que se entrega en cajas de cartón que contienen cada una 10 viales multidosis. Los viales multidosis sin abrir deben conservarse a una temperatura entre 2 °C y 8 °C y no deben congelarse. El suministro de vacunas congeladas debe desecharse de acuerdo con la política nacional. La vacuna debe protegerse de la luz y agitarse bien antes de su uso. Los viales abiertos deben conservarse entre 2 °C y 8 °C durante la sesión de vacunación y se desecharán en las 6 horas siguientes a su apertura (primera punción) o al final de la sesión, lo que ocurra primero (20, 21). Cada vial se presenta con un monitor de vial de vacuna (VVM7) en la etiqueta del vial.

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben quedar claramente anotados en las historias clínicas de los pacientes.

Al considerar las implicaciones de la incorporación de estas recomendaciones a los programas de vacunación, se debe prestar especial atención a la equidad, en particular a la viabilidad, aceptabilidad y efectividad del programa en entornos con recursos escasos.

Recomendaciones para subsanar las actuales lagunas de conocimiento mediante nuevas investigaciones

La OMS recomienda actividades de seguimiento e investigación posteriores a la autorización. Entre las necesidades de investigación especialmente apremiantes para la vacuna BBV152 se encuentran el estudio de la duración de la protección, estudios de toxicología reproductiva, seguridad en el embarazo y eficacia teórica de la vacuna contra las variantes preocupantes.

- La vigilancia y el seguimiento de la seguridad posteriores a la introducción (mediante sistemas de vigilancia pasiva en todos los países y de sistemas de vigilancia activa siempre que sea posible) deben abordar:
 - todos los eventos adversos graves (por ejemplo, la muerte; un evento potencialmente mortal que requiera hospitalización; una discapacidad o incapacidad persistente o significativa; una anomalía congénita o una malformación congénita; o un acontecimiento médico considerado importante por el proveedor de atención de salud), incluidos los episodios tromboembólicos, la trombosis con síndrome de trombocitopenia, la anafilaxia y otras reacciones alérgicas graves, la parálisis de Bell y la mielitis transversa;
 - casos de síndrome inflamatorio multisistémico tras la vacunación; o casos de COVID-19 posvacunal que requieran hospitalización o causen la muerte;
 - tasas de fondo de eventos adversos de especial interés (EAEI; incluidos los episodios tromboembólicos), los resultados maternos y neonatales, y la mortalidad en los grupos vacunados prioritariamente;
 - empeoramiento de una enfermedad asociado a la vacuna y empeoramiento de una enfermedad respiratoria asociado a la vacuna después de la vacunación;
 - evaluación de la seguridad de la vacuna en el contexto de los estudios en fase 4, especialmente en las personas mayores y en las personas con comorbilidades.

- Eficacia real de la vacuna (15):
 - Correlatos de protección y de duración de la inmunidad;
 - en relación con las nuevas variantes del virus;
 - en personas de 60 años o más;
 - en personas con comorbilidades;
 - contra los casos graves de COVID-19;
 - en función del intervalo de tiempo entre la primera y la segunda dosis, y la segunda y la dosis de refuerzo;
 - a lo largo del tiempo y si la protección puede prolongarse con dosis de refuerzo;
 - contra afecciones posteriores a la COVID-19;
 - en el embarazo;
 - estudios para investigar si la vacuna BBV152 reduce la transmisión del SARS-CoV-2 y la diseminación del virus;
 - evaluación y notificación de infecciones posvacunales e información sobre la secuencia del virus;
 - estudios comparativos directos con otras vacunas sobre la magnitud y duración de la inmunidad utilizando pruebas normalizadas de neutralización y determinaciones de células T y de inmunidad de las mucosas;
 - estudios de refuerzo con vacunas homólogas y heterólogas.
- Subpoblaciones:
 - estudios prospectivos sobre la seguridad de la vacuna en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia;
 - estudios de inmunogenicidad y seguridad en menores de 18 años;
 - datos sobre la seguridad de la vacunación en personas inmunodeprimidas, en particular personas con VIH o que tienen enfermedades autoinmunes;
 - estudios para evaluar si es necesario administrar dosis de refuerzo a personas con una inmunogenicidad disminuida, como las personas inmunodeprimidas, las personas con infección por el VIH y las personas mayores y, en su caso, el momento adecuado para hacerlo.
- Logística de la vacunación:
 - estudios sobre la inmunogenicidad y la seguridad de la administración simultánea con otras vacunas, incluidas las vacunas contra la gripe y el neumococo, en adultos y personas mayores;
 - seguridad, inmunogenicidad y repercusiones del aplazamiento de la segunda dosis;
 - estudios de intercambiabilidad y combinación de distintas vacunas en el marco de las plataformas de vacunas contra la COVID-19 y otras plataformas.
- Variantes del virus:
 - vigilancia mundial de la evolución del virus y de la repercusión de sus variantes en la eficacia real de la vacuna que justifique la actualización de las vacunas;
 - modelización para determinar las contrapartidas del uso de vacunas con menor eficacia real frente a las variantes emergentes;
 - estudios de la eficacia real contra variantes del virus.

Cuadro de actualizaciones:

Actualización del 15 de marzo de 2022

Sección	Justificación de la actualización
Desempeño de la vacuna	Actualizado para recoger los estudios posteriores a la introducción en la India.
Dosis de refuerzo	Dada la menor eficacia real de la vacuna contra las variantes preocupantes, especialmente la ómicron, se actualizó la necesidad y el calendario de las dosis de refuerzo.
Pautas heterólogas	Actualizado para reflejar la creciente evidencia de que los refuerzos heterólogos proporcionan una inmunogenicidad superior.
Mujeres embarazadas	Actualizado para reflejar los resultados finales del estudio DART.

Fuente de financiación

Los miembros del SAGE y de su Grupo de Trabajo no reciben de la Organización remuneración alguna por ningún trabajo relacionado con el SAGE. La secretaría del SAGE se financia mediante contribuciones básicas a la OMS.

Agradecimientos

Este documento se elaboró en consulta con:

Personal externo: miembros actuales del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico ([SAGE](#)) sobre Inmunización, y del [Grupo de Trabajo del SAGE sobre las Vacunas contra la COVID-19](#).

OMS: Shalini Desai, Annelies Wilder-Smith, Joachim Hombach y Melanie Marti.

La OMS sigue vigilando de cerca la situación para detectar cualquier variación que pueda afectar a estas orientaciones provisionales. Si algún factor experimenta cambios, la OMS publicará una nueva actualización. En caso contrario, este documento de orientación provisional expirará 2 años después de la fecha de publicación.

Bibliografía

1. OMS. Guidance for the development of evidence-based vaccination recommendations. 2017 (<https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/general/guidelines-development-recommendations.pdf>, consultado el 28 de mayo de 2021).
2. OMS. Evidence to recommendations for COVID-19 vaccines: evidence framework: a framework to inform the assessment of evidence and formulation of subsequent COVID-19 vaccine recommendations, 10 December 2020. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-SAGE-Framework-Evidence-2020-1>, consultado el 27 de mayo de 2021).
3. Hoja de Ruta del SAGE de la OMS para el Establecimiento de Prioridades en el Uso de Vacunas contra la COVID-19 (<https://www.who.int/es/publications/m/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>, enlace a la publicación en inglés, consultado el 20 de enero de 2022).
4. Marco de valores del SAGE de la OMS para la asignación y priorización de la vacunación contra la COVID-19. 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53323>, consultado el 4 de junio de 2021).
5. Ganneru B, Jogdand H, Daram VK, Das D, Molugu NR, Prasad SD et al. Th1 skewed immune response of whole virion inactivated SARS CoV 2 vaccine and its safety evaluation. iScience. 2021;24. doi: 10.1016/j.isci.2021.102298.
6. OMS. Background document on the Bharat Biotech BBV152 COVAXIN® vaccine against COVID-19. 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-bbv152-covaxin-background>, consultado el 15 de octubre de 2021).
7. Vadrevu KM, Ganneru B, Reddy S, Jogdand H, Raju D, Praturi U et al. Persistence of immunity and impact of a third (booster) dose of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152; a phase 2, double-blind, randomised controlled trial. medRxiv. 2022:2022.01.05.22268777. doi: 10.1101/2022.01.05.22268777.
8. Desai D, Khan AR, Soneja M, Mittal A, Naik S, Kodan P et al. Effectiveness of an inactivated virus-based SARS-CoV-2 vaccine, BBV152, in India: a test-negative, case-control study. Lancet Infect Dis. 2021. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00674-5.
9. Malhotra S, Mani K, Lodha R, Bakhshi S, Mathur VP, Gupta P et al. SARS-CoV-2 Reinfection Rate and Estimated Effectiveness of the Inactivated Whole Virion Vaccine BBV152 Against Reinfection Among Health Care Workers in New Delhi, India. JAMA Netw Open. 2022;5:e2142210. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42210.
10. OMS. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccination schedules. (<https://www.who.int/news/item/16-12-2021-interim-recommendations-for-heterologous-covid-19-vaccine-schedules>, consultado el 21 de diciembre de 2021).
11. Izikson R, Brune D, Bolduc J, Bourron P, Fournier M, Moore T et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults ≥ 65 years of age: a Phase II, open-label study. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.29.21265248>.

12. OMS. Brief overview of anaphylaxis as an adverse event following immunization (AEFI) and practical guidance on its identification, case management and response in a primary care setting. 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342195/9789240028074-eng.pdf>, consultado el 20 de diciembre de 2021).
13. Vadrevu KM, Reddy S, Jogdand H, Ganneru B, Mirza N, Tripathy VN et al. Immunogenicity and safety of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152) in children from 2 to 18 years of age: an open-label, age-de-escalation phase 2/3 study. medRxiv. 2021:2021.12.28.21268468. doi: 10.1101/2021.12.28.21268468.
14. Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, Hohmann S, Hameed AB, Jolley J et al. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. JAMA Network Open. 2021;4:e2120456-e. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20456.
15. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
16. OMS. Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons. (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-immunocompromised-persons, consultado el 15 de marzo de 2022).
17. Bates Timothy A, McBride Savannah K, Leier Hans C, Guzman G, Lyski Zoe L, Schoen D et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. Science Immunology.0:eabn8014. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8014.
18. Benschop RJ, Tuttle JL, Zhang L, Poorbaugh J, Kallewaard NL, Vaillancourt P et al. The effect of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody, bamlanivimab, on endogenous immune response to COVID-19 vaccination. medRxiv. 2021:2021.12.15.21267605. doi: 10.1101/2021.12.15.21267605.
19. OMS, UNICEF, UNESCO. Consideraciones para las medidas de salud públicas relativas a las escuelas en el contexto de la COVID-19: anexo del documento Consideraciones relativas a los ajustes de las medidas de salud pública y sociales en el contexto de la COVID-19 Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/335825>, consultado el 15 de marzo de 2022).
20. WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP). WHO Policy (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135972/WHO_IVB_14.07_eng.pdf, consultado el 16 de julio de 2021). WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP).
21. Información sobre el producto, Bharat Biotech COVAXIN. 2021.

© Organización Mundial de la Salud 2022. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/BBV152/2022.1