

Inmunidad y vacunas contra la COVID-19. Revisando las bases

Alfonso Ruiz-Romero,¹ Félix O. Quijano-Castro,² Ricardo López-Romero,¹ Xiaomei Chavarría-Arriaga,³ Michelle Torres¹ y Mauricio Salcedo^{1*}

¹Laboratorio de Oncología Genómica, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas; ²División de Enseñanza e Investigación; ³Departamento de Oncología Médica. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

La pandemia de COVID-19 es uno de los retos del siglo XXI; la ciencia y la tecnología se pusieron a prueba para desarrollar vacunas, técnicas diagnósticas y tratamientos en tiempo récord. No obstante, la desinformación y mala interpretación han hecho que la seguridad y eficacia de las vacunas contra COVID-19 sean un tema de debate. En esta revisión se abordan conceptos sobre los mecanismos de la inmunización y la vacunación; así como la evidencia que sostiene que las vacunas contra COVID-19 son inmunogénicas, eficaces y seguras.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Inmunidad. Pandemia. SARS-CoV-2. Vacunas contra COVID-19.

Immunity and COVID-19 vaccines. Revisiting the bases

Abstract

The COVID-19 pandemic is one of the challenges of the 21st century; science and technology were put to the test for the development vaccines, diagnostic techniques and treatments in record time. However, misinformation and misinterpretation have made the safety and efficacy of COVID-19 vaccines a subject of debate. This review addresses concepts on immunization mechanisms and vaccination, as well as evidence supporting that COVID-19 vaccines are immunogenic, efficacious and safe.

KEYWORDS: COVID-19. Immunity. Pandemic. SARS-CoV-2. COVID-19 vaccines.

Introducción

A lo largo de la historia, todas las especies han encontrado diversos obstáculos para su supervivencia y uno de los mayores retos han sido las enfermedades infecciosas. En ningún momento de la humanidad se había contado con tal cantidad de técnicas, estrategias y conocimientos para desarrollar avances científicos, diagnósticos y terapéuticos para una enfermedad, como ha sucedido con COVID-19 y su virus causal,

SARS-CoV-2. Aun cuando la tecnología del siglo XXI hace posible la capacidad de interactuar, cooperar y trabajar a distancia, el acceso a toda esa información y conocimiento ha presentado retos: la desinformación y su capacidad de propagación. Actualmente, la seguridad y eficacia de las vacunas contra COVID-19 son un tema de debate en todos los sectores de la población.

En la búsqueda por fortalecer la literatura al respecto, se revisaron algunos aspectos de la respuesta inmune y las vacunas contra COVID-19.

Correspondencia:

*Mauricio Salcedo

E-mail: masava89@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 18-03-2022

Fecha de aceptación: 06-04-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000092

Gac Med Mex. 2022;158:327-333

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

SARS-CoV-2 y la complejidad de los virus ARN

La información acerca de la pandemia sigue generando cientos de reportes en la literatura científica, en los que resaltan los millones de individuos infectados y fallecidos en más de 110 países.^{1,2}

El SARS-CoV-2 es un nuevo betacoronavirus conformado por una cadena simple de ARN+ de $\approx 30\,000$ nucleótidos que codifican para más de 20 proteínas; de estas, la más estudiada es la proteína de superficie S (*spike*), que se ha convertido en el principal blanco de moléculas antivirales y anticuerpos neutralizantes.³ Los reportes relativos al virus se están generando y compartiendo a un ritmo sin precedentes, lo que permite su vigilancia en tiempo real⁴ e identificar, además, las variantes virales para orientar la toma de decisiones y la planificación de estrategias de prevención y control epidemiológico.^{5,6}

Gran incertidumbre ha causado la aparición de nuevas variantes; se esperaba que no le confirieran ventajas evolutivas al virus ni incrementos en la transmisibilidad, patogenicidad e infectividad.^{5,7} La variante de preocupación alfa fue muy transmisible, la gamma causó una enfermedad grave, incluso en personas previamente infectadas;^{8,9} en la delta, la combinación de mutaciones parece otorgar una ventaja evolutiva e incrementar la transmisibilidad e infectividad del virus, incluso se ha identificado una potencial evasión inmunitaria; finalmente, ómicron ha acumulado numerosas mutaciones que la han dotado de una infectividad mayor que la variante delta.¹⁰⁻¹²

Inmunidad y enfermedades infecciosas

En términos simples, la inmunidad es la protección frente a microorganismos infecciosos. El sistema inmunitario tiene sus propios nichos en tejidos especializados que facilitan el crecimiento, maduración y desarrollo de las células inmunitarias.¹³

Los mecanismos de defensa contra los microorganismos se incluyen en dos categorías, inmunidad innata y adaptativa.^{14,15} La primera, natural o nativa, se refiere a los mecanismos que están listos para reaccionar frente a las infecciones, incluso antes de que ocurran, por lo que constituye la primera línea de defensa. Está integrada por la piel, células fagocíticas y dendríticas, linfocitos citolíticos naturales y complemento.¹³⁻¹⁵ En tanto, la inmunidad adaptativa, adquirida y específica, consta de mecanismos capaces de

reconocer antígenos específicos del agente infeccioso y se activa con los linfocitos (T, B), células plasmáticas y anticuerpos;^{13,14} se desarrolla después de la exposición a sustancias extrañas y es más poderosa y eficaz contra las infecciones.¹⁵

La ciencia ha encontrado diferentes formas de estimular la respuesta inmune para combatir distintas enfermedades, manipulación a partir de la cual se gesta el concepto de la inmunización, que se define como una estimulación deliberada de la respuesta inmunitaria del huésped.

En general, existen dos tipos de inmunizaciones: la pasiva, que implica la administración de sueros inmunitarios o trasplantes de tejido productor de células inmunocompetentes; y la activa, que implica la administración de antígenos con adyuvantes (vacunas).¹⁴⁻¹⁶

Vacunación

Las vacunas son suspensiones de microorganismos muertos o atenuados, proteínas antigénicas, construcciones sintéticas de ADN/ARN u otros derivados biomoleculares administrados para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades infecciosas.¹⁶ La vacunación es la administración de vacunas para estimular la respuesta inmunitaria o protectora (inmunización), con la finalidad de disminuir el riesgo de contraer la enfermedad y sus posibles complicaciones.^{13,17} Así, la vacunación es un evento y la inmunización es el resultado potencial de este, que depende de una compleja coordinación de todas las células corporales.¹³

La activación del sistema inmunológico innato, la migración de las células clave y los componentes de la vacuna a los ganglios linfáticos se producen en cuestión de horas, seguidos de la maduración de las células B y T en días y semanas.¹⁸

Después de la eliminación del patógeno, la respuesta adaptativa generalmente establece la memoria inmunológica, que se caracteriza por la persistencia de anticuerpos neutralizantes y la generación de células de memoria que pueden reactivarse rápidamente tras una reexposición al mismo patógeno,¹⁷ y la cual permanece durante meses o años después de la vacunación, lo que brinda protección contra infecciones futuras.¹⁸

Memoria inmunológica y vacunas

La memoria inmunológica ha sido ampliamente estudiada.¹⁹ Hasta la fecha, el mejor indicador de la

protección proporcionada por la vacunación es la inducción de células plasmáticas secretoras de anticuerpos de larga duración y células B de memoria.²⁰ Entonces, los anticuerpos neutralizantes proporcionan la primera capa de defensa contra la reinfección, y las células B de memoria son la segunda capa.²¹

De esta manera, las vacunas, al igual que las infecciones naturales, inducen una respuesta inmunitaria innata, que a su vez activa una respuesta adaptativa específica de antígeno. De volverse a presentar el contagio o transmisión del agente, se activará la respuesta inmunitaria específica para ese microorganismo, que mitigará eficazmente la infección y prevendrá la forma grave de la enfermedad e, incluso, la muerte.²²

Inmunidad de rebaño

Aunque las vacunas son consideradas principalmente como herramientas para la protección individual, también logran proteger a la población no vacunada al disminuir la tasa de transmisión. Esto ocurre porque limitan el riesgo de exposición al promover un mayor aclaramiento microbiano dentro de los hospederos.¹⁶ Un ejemplo es la forma como las vacunas reducen las infecciones sintomáticas por SARS-CoV-2, con lo cual se ha observado una carga viral menor entre los individuos con esquema completo de vacunación y que han contraído la infección, en comparación con aquellos no vacunados.²³⁻²⁵

A esta protección indirecta se le denomina inmunidad o protección de rebaño, en la que solo una parte de la población necesita ser inmune (mediante infección natural o vacunación) a un agente infeccioso para evitar grandes brotes.²⁶ Para lograrla, se requiere que 75 a 95 % de la población esté inmunizada. Esto se demuestra con la viruela, contra la cual se alcanzó una cobertura mundial de inmunización > 80 %, que ha reducido las tasas de transmisión a niveles de erradicación;²⁴ en cuanto al sarampión, debe vacunarse a > 90 % de la población para prevenir nuevos brotes,²⁷ mientras que para la poliomielitis, > 80 % debe estar inmunizado contra el poliovirus.²⁸ Los anteriores ejemplos ilustran que el rango para la inmunidad colectiva inducida por la vacunación es específico del agente.

De la fase III al mundo real

La eficacia (*vaccine efficacy*) se define como el porcentaje de reducción de la incidencia de la enfermedad en un grupo vacunado comparado con uno no

vacunado; mientras que la efectividad (*vaccine effectiveness*) es la habilidad o capacidad de prevenir desenlaces de interés en escenarios reales, es decir, el desempeño de la vacuna con la heterogeneidad de la población a la que fue aplicada.²⁹ Para las vacunas contra COVID-19 se presentaron los datos de su eficacia y actualmente se comienzan a reportar estimaciones de su efectividad.^{22,30,31}

Comprender cómo las estimaciones de eficacia de las vacunas contra COVID-19 se traducen en estimaciones de efectividad es crucial, dadas las diferencias en las poblaciones, los intervalos de dosificación y las variantes emergentes.³¹

Como es de esperar, existen divergencias en la eficacia y efectividad de los productos vacunales, incluso en las vacunas de ARNm y vectores virales se observan diferencias entre variantes virales.^{22,32} Los reportes abrieron varias interrogantes. Si bien la eficacia y efectividad pueden discrepar, pareciera que la protección generada por la inmunización se empezaba a debilitar conforme transcurría el tiempo, con disminución en el título de anticuerpos neutralizantes y el aumento gradual en el riesgo de infección a los seis meses de la segunda dosis.^{33,34}

Aunque los casos de COVID-19 se incrementaron en los meses subsecuentes a la vacunación,³⁵ es contundente la evidencia de que la vacuna sigue siendo eficiente para prevenir la enfermedad grave y la muerte.^{22,32,36} Esto es un indicador de que las vacunas están generando una memoria inmunológica lo suficientemente robusta para proveer una respuesta secundaria efectiva. En otras palabras, las células de memoria se reactivan rápidamente y controlan la replicación viral^{19-21,36} (Figura 1).

Del esquema completo al refuerzo

En este contexto, las vacunas contra COVID-19 han demostrado su eficiencia, si bien esta disminuye con el tiempo.^{37,38} Por lo anterior, se aprobó el uso de emergencia de la dosis de refuerzo (*booster*).³⁸⁻⁴⁰

El refuerzo se refiere a una dosis adicional que se debe administrar después de que la protección por un primer esquema de vacunación ha comenzado a disminuir. Este fenómeno permite aumentar el título de anticuerpos neutralizantes y mantener la protección por mayor tiempo en comparación con la obtenida con solo las dos primeras dosis,^{38,40,41} tal como se reportó para BNT162b2, en la cual se estimó una reducción relativa de 93 % y una reducción en la mortalidad de 90 % después del refuerzo.³⁹⁻⁴³ Esto dio pie a incontables

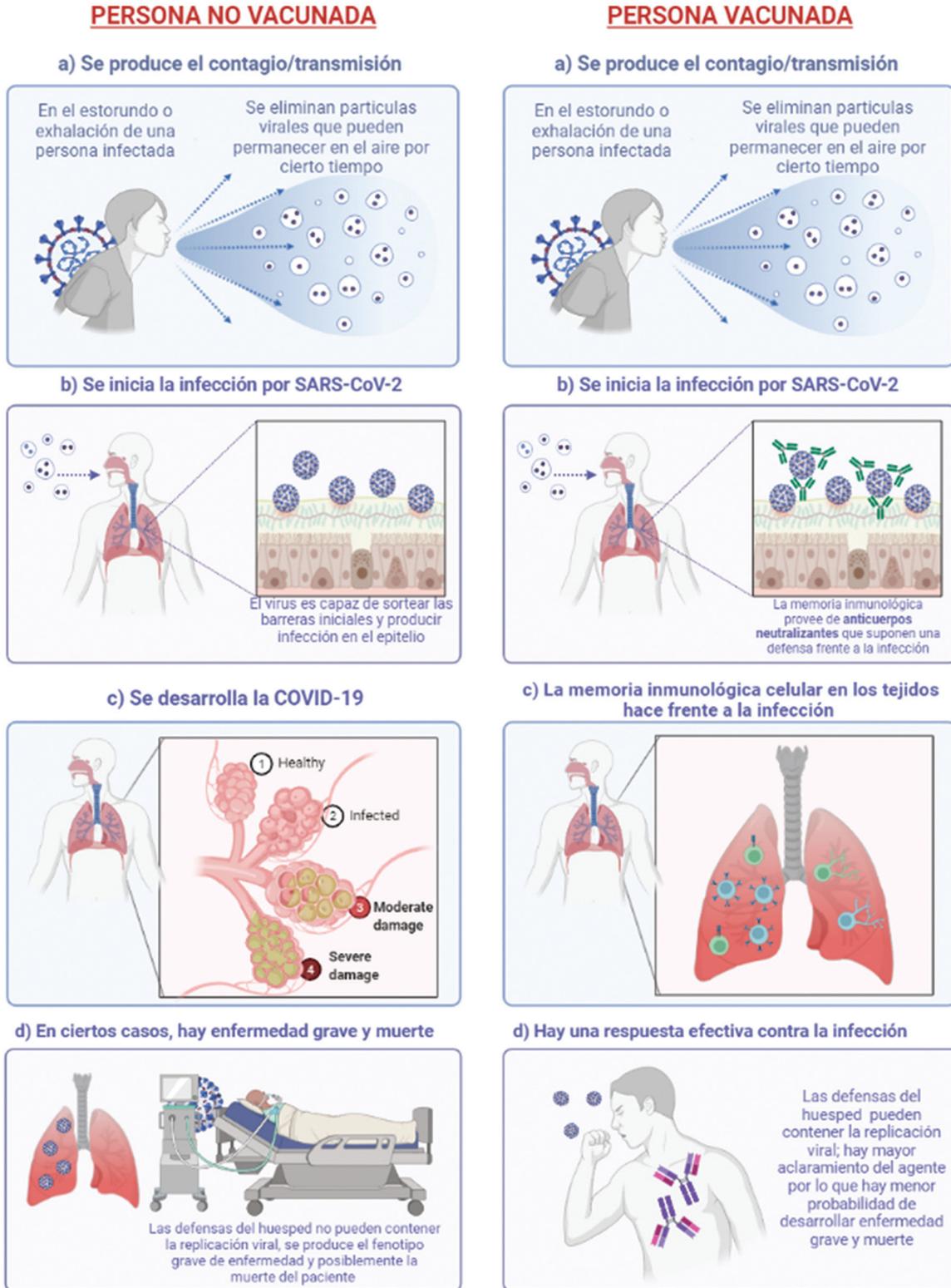


Figura 1. Respuesta de la memoria inmunológica en el individuo vacunado contra COVID-19 (ilustraciones creadas con BioRender).

ensayos para determinar la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de las terceras dosis, tanto homólogas (del mismo producto vacunal del primer esquema),

como heterólogas (un producto distinto). Posiblemente, la presentación de diversos epítopos podría provocar una respuesta inmunitaria más robusta y eficaz, tal

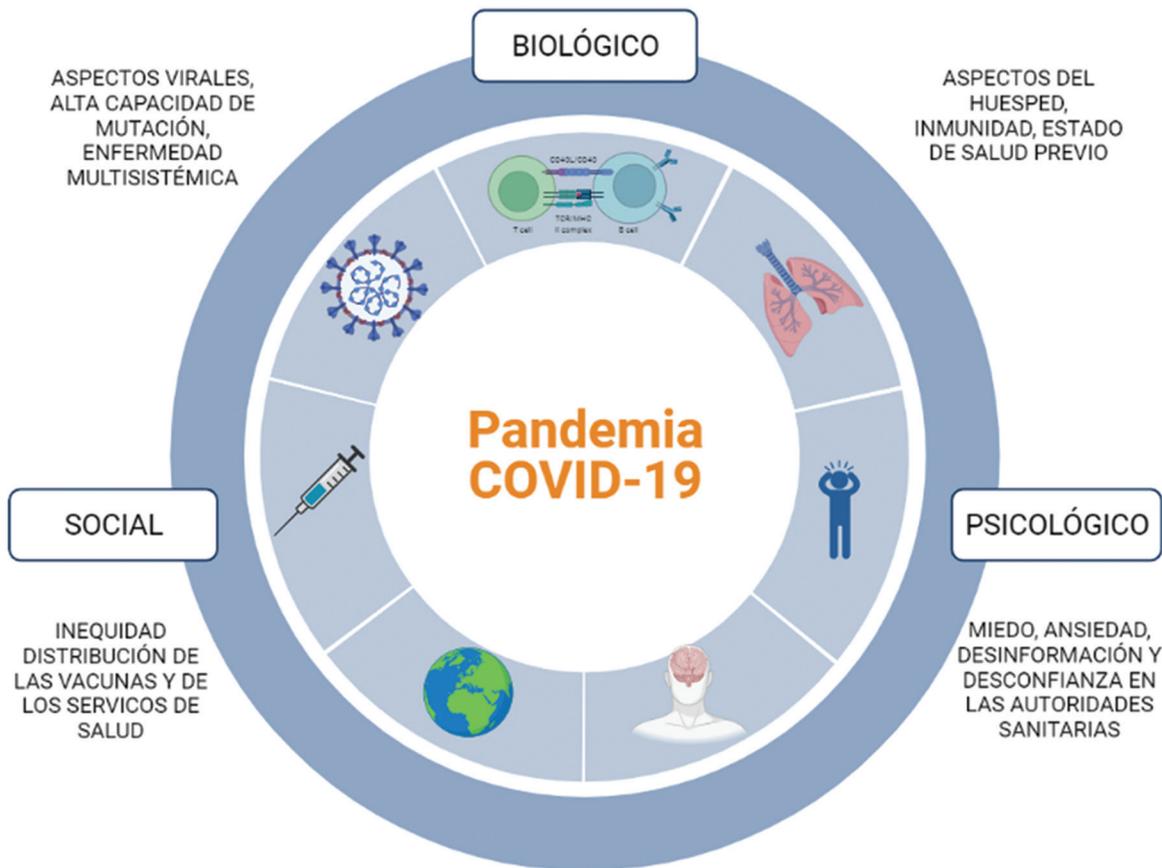


Figura 2. Lecciones de COVID-19. Perspectiva biopsicosocial (creada con BioRender).

como se describe en el ensayo COV-BOOST de la tercera dosis de refuerzo homóloga o heteróloga de todas las vacunas aprobadas.^{39,41,43-46}

Las lecciones de COVID-19

No estábamos preparados para COVID-19, que hizo notorias las grandes inequidades socioeconómicas en el mundo y visibilizó el vínculo inseparable entre los procesos biológicos y sociales y la salud de los individuos (Figura 2).^{47,48}

El comportamiento mundial ante la emergencia sanitaria dejó al descubierto dos vertientes durante las olas de la pandemia: sectores que tienen acceso nulo o limitado a las vacunas y poblaciones que, aun con la capacidad y el fácil acceso, han decidido no vacunarse.⁴⁹

Las raíces del problema son profundas, desde la dispar distribución de los productos hasta la desinformación, lo cual ha tenido como consecuencia partes del mundo donde los programas de vacunación contra COVID son exitosos y otras donde no tanto; además, hay sectores que consideran que las vacunas son ineficaces e

inseguras.⁴⁹ El resultado es el decremento de la cobertura inmunitaria, lo cual causa sufrimiento prevenible, prolongación innecesaria de la pandemia y el riesgo de padecer variantes resistentes a las vacunas.^{50,51}

Conclusión

La pandemia de COVID-19 es uno de los retos del siglo XXI. La ciencia y la tecnología se pusieron a prueba para desarrollar productos vacunales, fármacos y estrategias diagnósticas en tiempo récord. Además, puso de manifiesto que la desinformación e inequidad en la ciencia son obstáculos mayores. Ante esto, es preciso homogeneizar conceptos generales sobre estos temas, para fortalecer los cimientos con los que se enfrentarán los nuevos desafíos que supone el mundo después de COVID-19.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Equipo de Oncología Genómica del Instituto Mexicano del Seguro Social,

por su apoyo fundamental. Alfonso Ruiz Romero y Michelle Torres son pasantes de servicio social en medicina del Instituto Politécnico Nacional y de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para el desarrollo de la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- The Johns Hopkins University of Medicine [internet]. EE. UU.: Coronavirus Resource Center; 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu>
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang P, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-574.
- Meredith LW, Hamilton WL, Warne B, Houldcroft CJ, Hosmillo M, Jahun AS, et al. Rapid implementation of SARS-CoV-2 sequencing to investigate cases of health-care associated COVID-19: a prospective genomic surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1263-1272.
- Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:409-424.
- Frost SDW, Magalis BR, Kosakovsky-Pond SL. Neutral theory and rapidly evolving viral pathogens. *Mol Biol Evol*. 2018;35:1348-1354.
- MacLean OA, Orton RJ, Singer JB, Robertson DL. No evidence for distinct types in the evolution of SARS-CoV-2. *Virus Evol*. 2020;6.
- Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372:815-821.
- Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, et al. SARS-CoV-2 variants and vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385:179-186.
- Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, Masi LN, Pithon-Curi TC, Covas DT, et al. SARS-COV-2 variants: differences and potential of immune evasion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:781429.
- Global Initiative on Sharing All Influenza Data [internet]. Tracking of hCoV-19 variants; 2021. Disponible en: <https://gisaid.org/hcov19-variants>
- Khateeb J, Li Y, Zhang H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches. *Crit. Care*. 2021;25:244.
- Kennedy RB, Grigorova I. B and Th cell response to Ag in vivo: implications for vaccine development and diseases. *Immunol Rev*. 2020;296:5-8.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. España: Elsevier Health Sciences Spain; 2015.
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Novena edición. EE. UU.: Elsevier-Health Sciences Division; 2017.
- Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. Kuby. Inmunología. Octava edición. McGraw-Hill Education; 2020.
- Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med*. 2018;50:110-120.
- Roth GA, Picece VCTM, Ou BS, Luo W, Pulendran B, Appel EA. Designing spatial and temporal control of vaccine responses. *Nat Rev Mater*. 2021;1-22.
- Silverstein AM, Bialasiewicz AA. History of immunology. A history of theories of acquired immunity. *Cell Immunol*. 1980;51:151-167.
- Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:1055-1065.
- Dhenni R, Phan TG. The geography of memory B cell reactivation in vaccine-induced immunity and in autoimmune disease relapses. *Immunol Rev*. 2020;296:1-25.
- Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald C-J, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2021;28:202-221.
- Puhach O, Adea K, Hulo N, Sattoune P, Genecand C, Iten A, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated patients infected with SARS-CoV-2 WT, Delta and Omicron. *Nat Med*. 2022;28:1491-1500.
- Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Crone MA, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:183-195.
- Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzl E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nat Med*. 2021;27:2108-2110.
- Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol*. 2020;20:583-584.
- Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The long road toward COVID-19 herd immunity: vaccine platform technologies and mass immunization strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1817.
- World Health Organization [internet]. Suiza: Immunization coverage; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- World Health Organization [internet]. Suiza: Mneil S. Vaccine efficacy and vaccine effectiveness; 2021. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection#:~:text=A%20vaccine's%20efficacy%20is%20measured,vaccine\)%20developed%20the%20same%20outcome](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection#:~:text=A%20vaccine's%20efficacy%20is%20measured,vaccine)%20developed%20the%20same%20outcome).
- Leticia J, Betancourt R, Vigil JLG, Barnés CG, Santillán DH, Gutiérrez LJ. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2004;42:419-423.
- Chung H, He S, Nasreen S, Sundaram ME, Buchan SA, Wilson SE, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ*. 2021;374:n1943.
- Rosenberg ES, Dorabawala V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R, et al. Covid-19 vaccine effectiveness in New York State. *N Engl J Med*. 2022;386:116-127.
- Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 covid-19 vaccine over 6 months. *N Engl J Med*. 2021;385:e84.
- Israel A, Merzon E, Schäffer AA, Shenhar Y, Green I, Golan-Cohen A, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection: test negative design study. *BMJ*. 2021;375:e067873.
- Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine. *Nat Commun*. 2021;12:6379.
- Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 2021;374:abm0829.
- Centers for Disease Control and Prevention [internet]. EE. UU.: Stay up to date with COVID-19 vaccines including boosters; 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html#:~:text=You%20are%20still%20up%20to,or%20receive%20an%20additional%20booster>
- Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: a nationwide study from Israel. *medRxiv*. 2021.
- Wald A. Booster vaccination to reduce SARS-CoV-2 transmission and infection. *JAMA*. 2022;327:327-328.

40. World Health Organization [internet]. Suiza: Episode #53 - COVID-19: booster shots; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-53---covid-19-booster-shots>
41. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and heterologous Covid-19 booster vaccinations. *N Engl J Med*. 2022;386:1046-1057.
42. Spitzer A, Angel Y, Marudi O, Zeltser D, Saiag E, Goldshmidt H, et al. Association of a third dose of BNT162b2 vaccine with incidence of SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. *JAMA*. 2022;327:341-349.
43. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 vaccine booster and mortality due to Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:2413-2420.
44. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398:2258-2276.
45. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*. 2021;398:2093-2100.
46. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *JAMA*. 2022;327:639-665.
47. Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the bio-social conception of health. *Lancet*. 2017;389:941-950.
48. Rudd KE, Mair CF, Angus D. Applying syndemic theory to acute illness. *JAMA*. 2021;327:33-34.
49. Dudley MZ, Privor-Dumm L, Dubé É, MacDonald NE. Words matter: vaccine hesitancy, vaccine demand, vaccine confidence, herd immunity and mandatory vaccination. *Vaccine*. 2020;38:709-711.
50. Godlee F. Vaccines should not be the preserve of rich countries. *BMJ*. 2021;374:n2044.
51. Godlee F. Covid 19: why we need a global pandemic treaty. *BMJ*. 2021;375:n2963.