

Recomendaciones de administración de dosis adicionales y dosis de recuerdo frente a COVID-19

Aprobado por Comisión de Salud Pública, 16 septiembre 2021

Objetivo y prioridad de la Estrategia

El objetivo de la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 es proteger a la población más vulnerable a sufrir enfermedad grave y complicaciones por infección con SARS-CoV-2. En el momento actual es prioritario completar la vacunación de las personas de los grupos de edad igual o superior a 12 años, que todavía no se han vacunado.

Se dispone de evidencia en países de nuestro entorno de pérdida de la efectividad conferida por una pauta completa de vacunas frente a COVID-19 con el tiempo, sobre todo en las personas mayores. Los estudios publicados se han realizado en Israel^{1,2} y Reino Unido³, con unas características epidemiológicas y pauta de vacunación diferentes, respectivamente. Datos preliminares del análisis de los datos disponibles en España indican resultados similares a los observados en otros países.

La administración de dosis adicionales o dosis de recuerdo todavía no se refleja en las fichas técnicas de las vacunas autorizadas en la Unión Europea. En el momento actual, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está evaluando la solicitud de Pfizer/BioNTech de incluir la posibilidad de administración de dosis adicionales de Comirnaty (se espera opinión de la EMA en la semana del 4 de octubre). Sin embargo, la evidencia actual indica que la administración de dosis adicionales en personas de riesgo mejora de manera importante la respuesta inmune a las vacunas y que una dosis de recuerdo en las personas más vulnerables y vacunadas al inicio de la Estrategia de vacunación mejora la protección frente a enfermedad grave^{4,5}. Los países de nuestro entorno están incorporando recomendaciones en este sentido⁴. Es importante destacar que en las indicaciones de todas las fichas técnicas de vacunas se indica que las decisiones de uso son las que determinan las autoridades sanitarias en cada país, quienes emiten recomendaciones oficiales tras analizar la evidencia científica disponible, incluidos los estudios de efectividad, y el contexto específico de cada país. .

1. Administración de dosis adicionales en personas de muy alto riesgo (grupo 7)

Se siguen publicando evidencias sobre la menor respuesta inmune de una pauta completa de vacunación (recomendada para población general) en las personas con condiciones que cursan con gran inmunosupresión. La administración de una dosis adicional en estas personas puede mejorar de manera importante la respuesta inmune a la vacunación en estas personas. En la reunión de la Comisión de Salud Pública del 7 de septiembre, se aprobó la administración de dosis adicionales para completar la pauta de vacunación en personas con trasplante de órgano sólido, receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos y personas en tratamiento con fármacos anti-CD20.

Teniendo en cuenta las evidencias de los beneficios en la respuesta inmune generada tras una dosis adicional en las personas con ciertas condiciones que generan grave inmunosupresión, desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y el Grupo de Trabajo Técnico de vacunación COVID-19 se propone ampliar la administración de una dosis adicional a las personas con las condiciones incluidas en

el **grupo 7 de la Estrategia**, es decir aquellas con **condiciones de muy alto riesgo de enfermedad grave**. Adicionalmente, y por la evidencia disponible de respuesta inmune débil tras la vacunación, se administrará una dosis adicional en las **personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores**.

A continuación, se incluye detalles de la evidencia actual en algunos de estos grupos:

- **Receptores de terapias celulares CAR-T.** Se recomienda seguir una actitud similar a la planteada en los receptores de progenitores hematopoyéticos con inmunización a partir de los 3-6 meses tras la terapia, comenzando la pauta de vacunación desde el principio e independientemente de las pautas recibidas con anterioridad al procedimiento^{6,7}.
- **Tratamiento sustitutivo renal.** En personas dializadas (hemodiálisis o diálisis peritoneal), en ausencia de tratamiento inmunosupresor, la seroconversión tras dos dosis de Comirnaty alcanzó el 84,1%. En las que no seroconvirtieron, el 41% lo consiguió tras la administración de una tercera dosis⁸. En general, las respuestas inmunes humorales y celulares son inferiores a los de los controles sanos^{9,10}.
- **Tratamiento quimio y radioterápico.** Son candidatos a recibir una dosis adicional aquellos que se encuentren recibiendo o hayan recibido en los seis meses previos a la vacunación tratamiento radioterápico o quimioterápico por cualquier indicación¹¹.
- **Inmunodeficiencias primarias.** Los pacientes afectados de una inmunodeficiencia variable común presentaron los niveles más bajos de seroconversión (68%), mientras que los enfermos con linfocitopenia idiopática de células CD4 y otras inmunodeficiencias tienen niveles casi normales de seroconversión (91%) tras dos dosis de Comirnaty. Por sus propias características, la vacuna no generó respuestas IgG en la agammaglobulinemia ligada al X¹². Se espera una respuesta normal a las vacunas en pacientes con inmunodeficiencias no graves, del tipo de deficiencia específica de anticuerpos, selectiva de IgA y con deficiencia de lectina fijadora de manosa, mientras que en la inmunodeficiencia combinada grave no se esperan respuestas celulares T. Además de los enfermos con inmunodeficiencia variable común y los que padezcan una inmunodeficiencia combinada grave¹³, se recomienda la administración de una dosis adicional a todos los pacientes con inmunodeficiencia primaria, a partir de los 12 años.
- **Virus de la inmunodeficiencia humana.** Los pacientes con VIH/SIDA con niveles de CD4 \geq 200 células/ μ L responden adecuadamente a las vacunas COVID-19^{14,15}. Serán aquellos con recuentos inferiores a esa cantidad los candidatos a recibir una dosis adicional.
- **Tratamientos inmunosupresores**^{16,17}.

1. Personas que han recibido antes de la vacunación:

- Tratamiento con corticoides orales a altas dosis de manera continuada (equivalente a \geq 20 mg/día de prednisolona durante 10 o más días consecutivos en los treinta días previos a la vacunación).
- Tratamiento prolongado con corticoides orales a dosis moderadas (equivalente a \geq 10 mg/día de prednisolona durante más de cuatro semanas consecutivos en los treinta días previos a la vacunación).
- Altas dosis de corticoides orales (equivalente a $>$ 40mg/día de prednisolona durante más de una semana) por cualquier motivo en los treinta días previos a la vacunación.
- Tratamiento en los tres meses anteriores a la vacunación con fármacos inmunomoduladores no biológicos, como metotrexato ($>$ 20 mg/semana, oral o subcutáneo), 6 mercaptopurina ($>$ 1,5 mg/kg/día) o azatioprina ($>$ 3 mg/kg/día).

2. **Antiproliferativos biológicos. Personas que han recibido en los tres meses anteriores a la vacunación terapia específica con alguno de los siguientes fármacos:**

- Anticuerpos monoclonales anti TNF o moléculas análogas al receptor de FNT: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab
- Anticuerpos monoclonales frente a LB CD20: Rituximab, Ocrelizumab, Obinituzumab y Ofatumumab
- Inhibidores de la proliferación de células B: Ibrutinib
- Proteínas de fusión supresoras de LT: Abatecept
- Antagonistas del receptor humano para la interleukina 1: Anakinra
- Anticuerpos monoclonales anti receptor de interleukina 6: Tocilizumab, Siltuximab, Tocilizumab
- Anticuerpo monoclonal IgG1 frente a α 4 integrina: Natalizumab
- Anticuerpo monoclonal IgG1 frente a integrina α 4 β 7: Vedolizumab
- Anticuerpo monoclonal IgG1 inhibidor de IL-12, IL-13, IL17, IL23: Ustekinumab, Guselkumab, Ixekizumab, tildrakizumab y riskankizumab
- Anticuerpos monoclonales antilinfocitos T: Alemtuzumab
- Anticalcineurínicos: Tacrolimus y sirolimus
- Antimetabolitos: Micofenolato y Ciclosporina
- Antagonistas de los receptores de la 1 esfingosina fosfato: Fingolimod, Siponimod, Ozanimod y Ponesimod
- Familias de la Janus kinasa: Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib, Imatimib y Nilotimib

Por lo tanto, **se recomienda la administración de una dosis adicional a las personas con las siguientes condiciones de alto riesgo** (Grupo 7 y personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores):

- Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, vacunados en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde TPH.
- Receptores de trasplante de órgano sólido.
- Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal).
- Tratamiento quimio y radioterápico en los 6 meses previos por cualquier indicación.
- Inmunodeficiencias primarias.
- Infección por VIH con 200 cel/ml (analítica de los últimos 6 meses).
- Fibrosis quística.
- Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes).
- Tratamiento inmunosupresor (ver descripción de fármacos en texto más arriba).

La tercera dosis para completar la pauta se administrará con una separación de **al menos 28 días** tras la segunda dosis.

2. Administración de dosis de recuerdo en internos de centros residenciales de mayores

Los internos de residencias de mayores son, en su mayoría, personas frágiles de edad avanzada y con pluripatologías, además de tener mayor riesgo de exposición y transmisión dentro de la propia institución, desencadenando brotes.

Se administrará una dosis de recuerdo en las personas internas en centros residenciales de mayores (pudiendo vacunar junto con gripe o adelantarse a ella, en función de la situación epidemiológica y la factibilidad). Esta dosis adicional se administrará a partir de los 6 meses de haber administrado la segunda dosis de primovacunación.

La vacuna frente a COVID-19 se puede administrar conjuntamente con la vacuna frente a la gripe, en lugares anatómicos diferentes^{18,19}.

3. Evaluaciones futuras

Desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y el Grupo de Trabajo Técnico se valorarán próximamente los resultados de los estudios de la efectividad de la vacunación realizados con datos de España para hacer propuestas de recomendaciones de administración de dosis de recuerdo en otros grupos de población.

4. Bibliografía

-
- ¹ Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study. medRxiv 2021.07.29.21261317; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.29.21261317>
 - ² Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. medRxiv 2021.08.24.21262423; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>
 - ³ Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC et al. Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. medRxiv 2021.08.18.21262237; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262237>
 - ⁴ ECDC. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. Technical report, 1 September 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-public-health-considerations-additional-vaccine-doses>
 - ⁵ Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M. et al. N. Engl. J. Med 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>
 - ⁶ British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy Vaccination Sub-Committee. SARS-CoV-2 vaccination following haematopoietic stem cell transplant (HSCT) and chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy. Disponible en: <https://bsbmtct.org/wp-content/uploads/2021/03/BSBMTCT-SARS-CoV-2-vaccination-statement-15Mar2021.pdf>
 - ⁷ American Society of Hematology. ASH-ASTCT COVID-19 vaccination for HCT and CAR T cell recipients: frequently asked questions. Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>
 - ⁸ Longlune M, Nogier M, Miedougé M et al. High immunogenicity of a messenger RNA based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. gfab193, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab193>



-
- ⁹ Rincón-Arévalo H, Choi M, Stefanski A et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol* 2021;6:eabj1031
- ¹⁰ Yau K, Abe K, Naimark D, et al. Evaluation of the SARS-CoV-2 Antibody Response to the BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Hemodialysis. *JAMA Network Open* 2021;4:e2123622
- ¹¹ Joint Committee on Vaccination and Immunization. Advice on third primary dose vaccination 1 September 2021. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/third-primary-covid-19-vaccine-dose-for-people-who-are-immunosuppressed-jcvi-advice/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-on-third-primary-dose-vaccination>
- ¹² Bergman P, Blennow O, Hansson L, et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.07.21263206>
- ¹³ Immunodeficiency UK. COVID-19 vaccines and immunodeficiency. Disponible en: <http://www.immunodeficiencyuk.org/whatarepids/management/covid19vaccinesandimmunodeficiency>
- ¹⁴ Woldemeskel B, Karaba A, Garliss C, et al. The BNT162b2 mRNA Vaccine Elicits Robust Humoral and Cellular Immune Responses in People Living with HIV. *Clin Infect Dis* 2021. ciab648, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab648>
- ¹⁵ Frater J, Ewer K, Ogbe A, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. *The Lancet* 2021. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3018%2821%2900103-X>
- ¹⁶ Government UK. COVID-19: the green book, chapter 14^a, 16 September 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018444/Greenbook_chapter_14a_16Sept21.pdf
- ¹⁷ Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
- ¹⁸ Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(No. RR-5):1–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7005a1>
- ¹⁹ National Immunisation Schedule Evaluation Consortium (NISEC) data [unpublished], referenced in the JCVI Interim Statement regarding a potential COVID-19 Booster vaccine programme for winter 2021 to 2022 (30/06/2021). Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-advice-on-a-potential-coronavirus-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022/jcvi-interim-advice-potential-covid-19-booster-vaccine-programme-winter-2021-to-2022>