

## Propuesta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones en relación a la administración de segunda dosis de recuerdo

*Aprobado por mayoría en la Comisión de Salud Pública en la reunión mantenida el 9 de junio de 2022.*

En las reuniones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, mantenidas el 20 y el 22 de abril se revisó la situación epidemiológica actual y se discutió sobre la posibilidad de administrar una segunda dosis de recuerdo en ciertos grupos de población. Este tema se ha revalorado de forma periódica en las últimas reuniones de la Ponencia revisando la evidencia disponible y la situación epidemiológica en España.

La Comisión Europea solicitó, tras una reunión mantenida de los ministros de Sanidad de la UE (reunión EPSCO, 29 marzo de 2022<sup>1</sup>) sobre la vacunación frente a COVID-19, “la necesidad de definir una estrategia de vacunación común, en particular en lo que respecta a la posibilidad de acceso a una cuarta dosis”. El ECDC y la EMA emitieron un informe conjunto el 6 de abril<sup>2</sup> en el que se revisa la evidencia científica sobre la necesidad y beneficios potenciales de administrar esta segunda dosis de recuerdo (o cuarta dosis). A partir de la evidencia disponible, procedente de Israel, ambas agencias acordaron que se puede administrar una cuarta dosis (o un segundo refuerzo) a adultos de 80 y más años, si bien no hay una evidencia de que esta vacunación sea necesaria por debajo de esta edad.

En relación con **la situación epidemiológica en España**, con la información procedente de la RENAVE analizada desde el CCAES, se observa una elevada tasa de incidencia con impacto bajo en hospitalización en la población de 60 y más años de edad (figura 1 y tabla 1) y en las residencias de mayores (figura 2).

*Figura 1. Evolución de los casos diarios confirmados de COVID-19 y notificados en  $\geq 60$  años, a 15.05.2022*

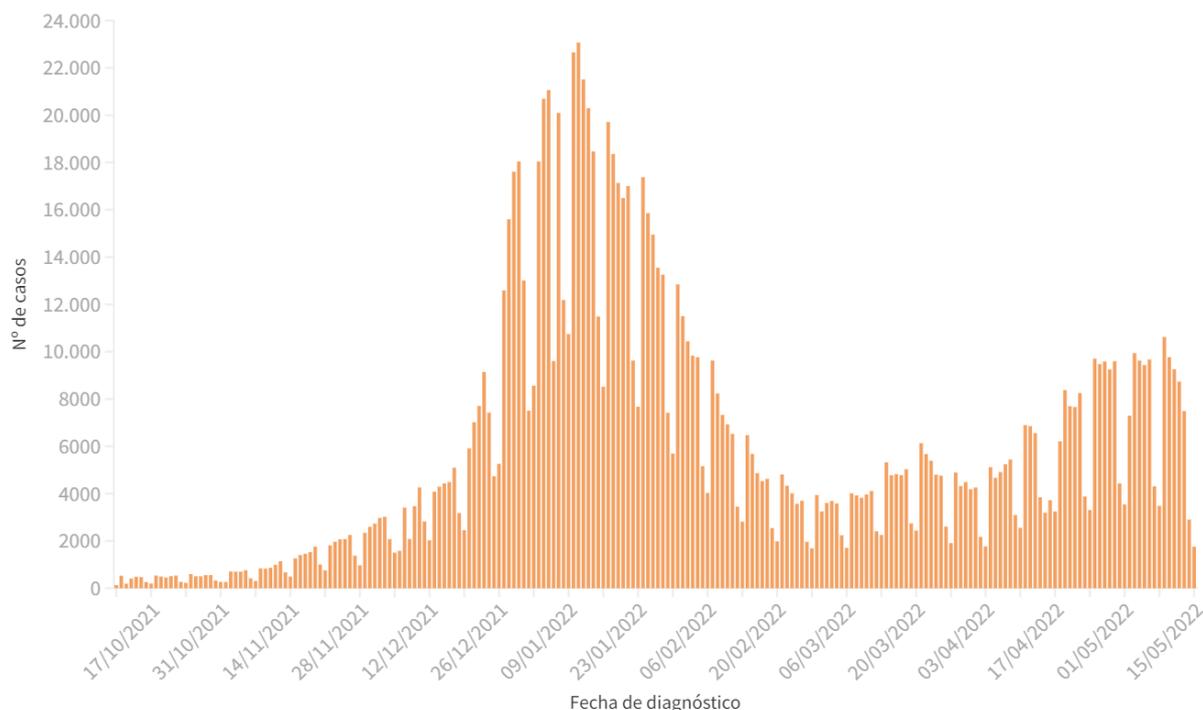




Tabla 1. Porcentaje de casos hospitalizados e ingresados en la UCI según semana epidemiológica en 2022 y grupo de edad en adultos  $\geq 60$  años de edad

Semana de diagnóstico	60-69 años		70-79 años		$\geq 80$ años	
	% hospitalización	% UCI	% hospitalización	% UCI	% hospitalización	% UCI
2022-01	2,77%	0,43%	5,09%	0,52%	11,68%	0,18%
2022-02	2,96%	0,40%	5,03%	0,44%	11,40%	0,20%
2022-03	3,12%	0,39%	5,51%	0,41%	11,92%	0,20%
2022-04	3,25%	0,42%	5,48%	0,51%	11,78%	0,16%
2022-05	3,29%	0,36%	6,20%	0,57%	12,05%	0,21%
2022-06	3,50%	0,29%	6,50%	0,48%	11,85%	0,18%
2022-07	3,42%	0,38%	6,23%	0,52%	12,97%	0,25%
2022-08	3,15%	0,27%	5,95%	0,44%	12,11%	0,12%
2022-09	2,93%	0,32%	5,79%	0,43%	12,75%	0,21%
2022-10	2,59%	0,32%	4,78%	0,34%	12,48%	0,14%
2022-11	2,24%	0,25%	4,82%	0,25%	11,51%	0,13%
2022-12	2,41%	0,19%	4,36%	0,33%	11,02%	0,26%
2022-13	3,24%	0,25%	5,90%	0,43%	13,53%	0,25%
2022-14	2,86%	0,17%	5,85%	0,34%	12,99%	0,25%
2022-15	3,20%	0,19%	6,08%	0,37%	13,88%	0,24%
2022-16	2,66%	0,20%	5,36%	0,37%	12,55%	0,20%
2022-17	2,45%	0,16%	4,74%	0,32%	11,10%	0,21%
2022-18	2,49%	0,15%	4,81%	0,28%	11,81%	0,16%

En la última actualización publicada por el IMSERSO con los datos de Centros Residenciales no se observa un aumento en la incidencia acumulada y mortalidad acumulada en las últimas semanas hasta el 8 de mayo de 2022<sup>3</sup> (figura 2).

Figura 2. Incidencia acumulada (IA) y mortalidad acumulada (MA) (\*100.000) en residencias a 14 días, por semanas desde el 4/1/2021 al 8/5/2022

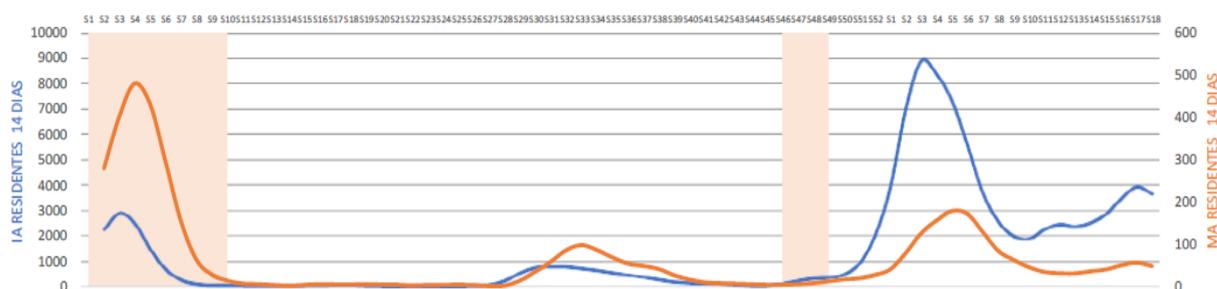


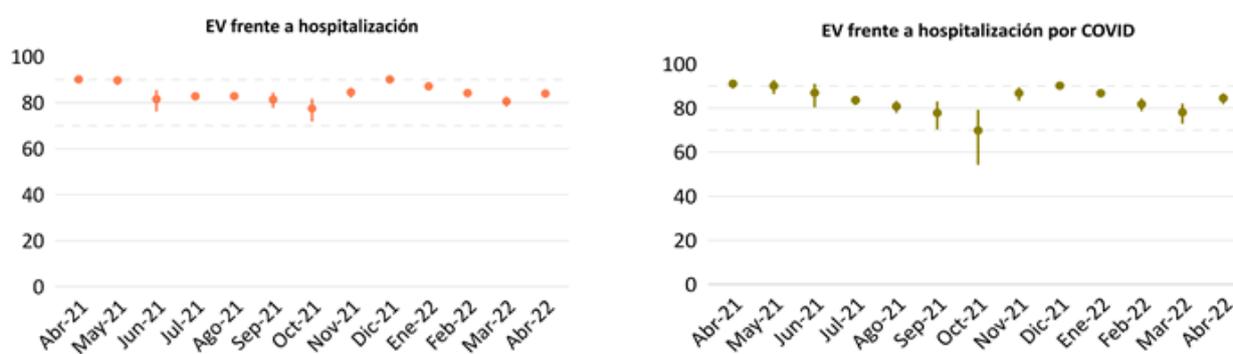
Figura 4. -IA calculada según casos positivos\*100.000 residentes y MA calculada según fallecimientos de personas con Covid-19\*100.000 residentes a 14 días.. Fuente de datos para IA y MA en residencias: Consejerías de Servicios Sociales de las Comunidades Autónomas.

La mayoría de las CCAA no han detectado unos niveles de afectación ni un cambio especial en la gravedad de los casos que se están produciendo entre población mayor de 80 años.

Con respecto a la **efectividad vacunal frente a hospitalización y fallecimiento** por COVID-19 en mayores de 60 años, realizado en el CNE utilizando el método de *screening* a partir de datos de SIVIES y REGVACU, la EV frente a enfermedad grave se mantiene elevada, observándose una leve disminución de la EV frente a hospitalización con el tiempo, sobre todo en las personas de 80 y más años de edad. En las figuras 3, 4 y 5 se muestra la EV frente a hospitalización y frente a hospitalización por COVID. Esta última indica que el diagnóstico se ha realizado previamente al ingreso. Tanto la metodología como las limitaciones se detallan en los informes de Efectividad de la vacunación COVID-19<sup>4</sup>. Debe tenerse en cuenta que tras la alta tasa de incidencia alcanzada por la expansión de la variante ómicron a partir de diciembre de 2021, el comparador utilizado puede resultar en una infraestimación de la efectividad vacunal, debido a la mayor tasa de infección asintomática en la población general.

Figura 3. Efectividad vacunal (EV) en el grupo de 80+ años

**Efectividad de la vacunación completa, desde el inicio del programa de vacunación**

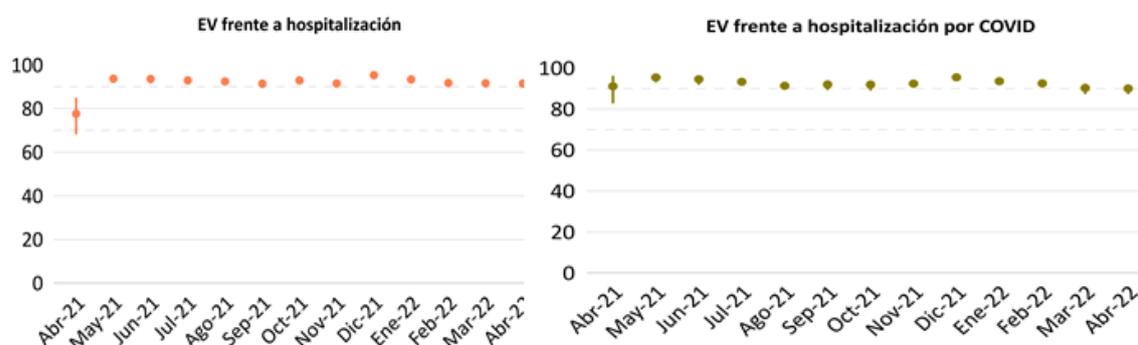


Evento	Efectividad	IC95%	Casos	% PCV
Hospitalización	84.0	82.5 - 85.3	5,161	88.6
Hospitalización por COVID*	84.5	81.8 - 86.7	1,588	88.3
Defunción	89.9	87.4 - 91.9	566	82.7



Figura 4. Efectividad vacunal (EV) en el grupo de 70-79 años

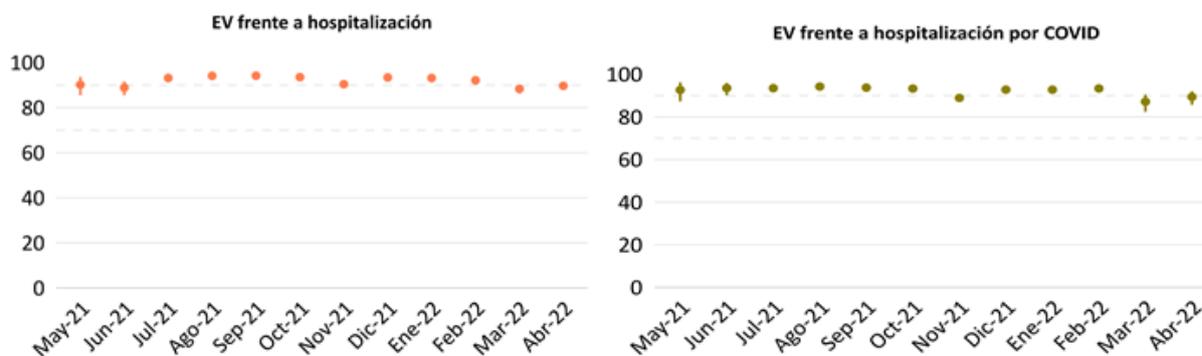
**Efectividad de la vacunación completa, desde el inicio del programa de vacunación**



Evento	Efectividad	IC95%	Casos	%PCV
Hospitalización	91.5	90.4 - 92.4	2,766	86.8
Hospitalización por COVID*	90.0	87.2 - 92.1	703	88.5
Defunción	88.7	80.1 - 93.1	152	89.5

Figura 5. Efectividad vacunal (EV) en el grupo de 60-69 años

**Efectividad de la vacunación completa, desde el inicio del programa de vacunación**



Evento	Efectividad	IC95%	Casos	%PCV
Hospitalización	89.6	88.0 - 91.0	1,482	84.2
Hospitalización por COVID*	89.4	85.7 - 92.0	359	84.1
Defunción	93.8	88.6 - 96.5	62	72.6



La mayor parte de los **países de nuestro entorno** han introducido la segunda dosis de recuerdo. Los grupos de población incluidos en la recomendación y el intervalo de esta dosis con la primera dosis de recuerdo es heterogénea (ver tablas 2 y 3). No se dispone de información sobre las coberturas de vacunación alcanzadas con esta dosis en los diferentes países.

Tabla 2. Recomendación de segunda dosis de recuerdo frente a COVID-19 en países de la UE, a 16 mayo 2022.

PAÍS	2ª DOSIS DE RECUERDO (4ª dosis)			
	Sí/No en población general no ID	Grupo población	Intervalo con dosis anterior	Observaciones
ALEMANIA	Sí	. ≥70 años . residentes centros asistenciales . Personal sanitario y sociosanitario . ID a partir de 5 años	. al menos 3 meses (en personas con riesgo) . 6 meses en personal sanitario y sociosanitario	No se pondrá 2ªd recuerdo en personas con infección tras 1ª dosis de recuerdo
AUSTRIA	Sí	. ≥80 años . condiciones de riesgo 65-79a . vacunados con Janssen	6 meses (mínimo 4 meses)	
BELGICA	NO	ID ≥12 años	al menos 3 meses	En >80 años y personas de residencias de mayores se valorará en cada momento la necesidad de su administración.
BULGARIA				
CROACIA	NO			
DINAMARCA	NO	ID	al menos 3 meses	Ha anunciado que el programa de vacunación frente a COVID-19 se reanudará , probablemente, en otoño
ESLOVENIA	NO	ID		Está en discusión su administración a otros grupos (mayores, residencias...)
ESTONIA				
FINLANDIA	Sí	. ≥80 años . residentes centros asistenciales ID	al menos 3 meses	
FRANCIA	Sí	. ≥80 años . residentes centros asistenciales . ID . ≥65 años con muy alto riesgo de enf grave . vacunados Janssen	recomendado 6 meses	
GRECIA	Sí	≥60 años	al menos 4 meses	
HUNGRÍA	Sí	. ≥ 18 años que lo soliciten . ID . vacunados con Janssen	al menos 4 meses	
ISLANDIA	Sí	. ≥80 años . residentes centros asistenciales . ID	al menos 4 meses	
IRLANDA	Sí	. ≥65 años . residentes centros asistenciales . ID ≥16 años	al menos 3 meses (en ID) 4 meses en ≥65 años 4 meses tras infección después de 3ªd	
ITALIA	Sí	. ≥80 años . residentes centros asistenciales . ID . ≥60 años con muy alto riesgo de enf grave	al menos 3 meses	No se pondrá 2ªd recuerdo en personas con infección tras 1ª dosis de recuerdo
LETONIA	NO	ID		
LIECHTENSTEIN	NO	ID		
LITUANIA				
LUXEMBURGO	Sí	. ≥ 80 años . ID . vacunados con Janssen	al menos 3 meses en ID y Janssen 4 meses en ≥80 años	
MALTA				
NORUEGA	Sí	≥80 años	al menos 3 meses	No se pondrá 2ªd recuerdo en personas con infección tras 1ª dosis de recuerdo
PAÍSES BAJOS	Sí	. ≥60 años . residentes centros asistenciales . ID Síndrome de Down vacunados Janssen	al menos 3 meses 3 meses tras infección después de 3ªd	
POLONIA	Sí	≥80 años	al menos 5 meses	
PORTUGAL	Sí	. ≥80 años . residentes centros asistenciales . ID ≥ 12 años	al menos 4 meses 4 meses tras infección después de 3ªd	
REPÚBLICA CHECA	NO	ID		
RUMANÍA				
SUECIA	Sí	. ≥80 años . residentes centros asistenciales . ID	al menos 4 meses	



Tabla 3. Recomendación de segunda dosis de recuerdo frente a COVID-19 en otros países de nuestro entorno, a 16 mayo 2022.

PAÍS	2ª DOSIS DE RECUERDO (4ª dosis)		
	Sí/No en población general no ID	Grupo población	Intervalo con dosis anterior
REINO UNIDO	Sí	. ≥75 años . residentes centros asistenciales . ID ≥12 años	al menos 6 meses
EEUU	Sí	. ≥50 años . ID ≥12 años . vacunados Janssen	al menos 4 meses
CANADÁ	Sí	. ≥80 años . residentes centros asistenciales . ID ≥12 años 70-79 años en determinadas situaciones	al menos 6 meses
ISRAEL	Sí	. ≥60 años . residentes centros asistenciales . Personal sanitario y sociosanitario ID	al menos 4 meses
RUSIA			
AUSTRALIA	Sí	. ≥65 años . ID ≥16 años	al menos 4 meses
JAPÓN	NO		

Desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones se realizan las siguientes **consideraciones**:

1. Los resultados observados de efectividad de la 4ª dosis de vacuna de ARNm en Israel durante el comienzo de la onda por variante ómicron muestran que el riesgo de infección grave y/o muerte por COVID-19 disminuye hasta 10 semanas después de la administración de una cuarta dosis. Aún no se conoce la duración de esta protección debido a los cortos tiempos de seguimiento en los estudios disponibles<sup>5,6</sup>.

En nuestro contexto se observa una esperada disminución de la efectividad con el tiempo, sobre todo en las personas más mayores.

2. El **contexto** del estudio de Israel es muy diferente al actual en España, puesto que como comentan los autores, la tasa de infección en ese momento en Israel por la variante ómicron era de las más altas del mundo.
3. Inconvenientes de administrar una segunda dosis de recuerdo en el momento actual:
  - Efecto en la confianza y coberturas (fatiga pandémica) -menor confianza de la población y progresivo cansancio. La **cobertura de esta segunda dosis de recuerdo en Israel fue del 58%** previo a una temporada invernal en la población general, aunque se observaron coberturas más elevadas en los grupos de población más mayor, siendo un 49% y un 57% más altas en población de 70-79 y 80 y más años de edad, respectivamente<sup>6</sup>. En España la población más mayor tiene coberturas de muy elevadas en primovacunación y dosis de recuerdo (por encima del 99% y del 92%, respectivamente, en personas de 70 y más años de edad).
  - Posible tolerancia del sistema inmune (menor respuesta a intervalos más cortos, y a mayor número de dosis) que podría traducirse en **menor efectividad** de forma progresiva de las dosis de recuerdo sucesivas. La evidencia actual es bastante limitada y los datos disponibles no apuntan a un fenómeno de “tolerancia inmune”. A este respecto, un estudio realizado en Israel con sanitarios muestran que una 4ª dosis administrada a los 4 meses de la 3ª dosis de

Comirnaty restaura el título de anticuerpos alcanzado tras la 3ª dosis (observándose mejor respuesta en la 3ª dosis con respecto a la 2ª)<sup>7</sup>. Para minimizar esta posibilidad, en el caso de administrar una 2ª dosis de recuerdo (o 4ª dosis) se propone respetar un intervalo de al menos 6 meses tras la dosis anterior, como se ha comprobado en el estudio COV-BOOST del Reino Unido<sup>8</sup> en el que se observó una auténtica respuesta *booster* con un intervalo promedio de 7 meses entre el primer y segundo recuerdo, tanto para los mayores y menores de 70 años.

- Sobrecarga del sistema sanitario para la administración de esta segunda dosis de recuerdo, al dedicar recursos a la vacunación en un momento en el que se está reactivando una actividad asistencial más normalizada. También debe tenerse en cuenta que, aunque la vacunación es segura, pueden presentarse acontecimientos adversos.
- Aunque todavía no hay evidencia clara de la “estacionalización” de la COVID, los virus respiratorios circulan más y causan más patología en otoño e invierno. Por ello, es altamente probable que, para prevenir enfermedad grave, sea conveniente administrar una dosis de recuerdo en otoño. Si se administrara una cuarta dosis en el momento actual, la dosis en otoño sería la quinta. Si administrar una cuarta dosis tiene como consecuencia una menor cobertura de vacunación en otoño, o una menor efectividad de la dosis de otoño respecto de la que se obtendría aumentando el intervalo entre primeras y segundas dosis de recuerdo a los 9-11 meses, **el impacto que habremos conseguido habrá sido negativo con la administración de una dosis de recuerdo en primavera.**

Programando la segunda dosis de recuerdo al próximo otoño se podría aprovechar el efecto de arrastre de la vacunación antigripal, lo que podría aumentar las coberturas de vacunación.

Por último, administrar la segunda dosis de recuerdo en otoño daría margen para disponer de nuevas vacunas, como las bivalentes de ARNm, que han demostrado inducción de potente inmunidad humoral y celular frente a todas las variantes, incluida ómicron, cuando se administran entre los 8 y 9 meses tras la última dosis de vacuna<sup>9,10</sup>.

Por lo tanto, desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones **se propone:**

- Es importante recordar a la población que complete la pauta de vacunación recomendada para su edad.
- **Aunque será necesario administrar una segunda dosis de recuerdo en la población más vulnerable**, sobre todo en internos de residencias y adultos de 80 y más años, deberá establecerse el momento más apropiado según la situación epidemiológica. En este momento se considera más adecuado **seguir valorando regularmente la situación epidemiológica de COVID-19 en esta población.**
- Mantener la Estrategia única de vacunación frente a COVID-19, de manera que no se establezcan diferentes acciones de vacunación en las CCAA.

## Bibliografía

---

<sup>1</sup>[https://www.consilium.europa.eu/en/meetings/epsco/2022/03/29/?utm\\_source=twitter.com&utm\\_medium=social&utm\\_campaign=220329-EPSCO&utm\\_content=card](https://www.consilium.europa.eu/en/meetings/epsco/2022/03/29/?utm_source=twitter.com&utm_medium=social&utm_campaign=220329-EPSCO&utm_content=card)

<sup>2</sup> COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines. 6 April 2022. Disponible en: [COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines \(europa.eu\)](https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/joint-statement-from-ecdc-and-ema-on-the-administration-of-a-fourth-dose-of-mrna-vaccines)



- 
- <sup>3</sup> Actualización nº 63. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) en centros residenciales. 8/5/2022. Disponible en: [https://www.imserso.es/interpresent4/groups/imserso/documents/binario/inf\\_resid\\_20220508.pdf](https://www.imserso.es/interpresent4/groups/imserso/documents/binario/inf_resid_20220508.pdf)
- <sup>4</sup> Efectividad e impacto de las vacunas frente a COVID-19. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad\\_vacunaCOVID-19.htm](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm)
- <sup>5</sup> Magen O, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *New Engl J Med* 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2201688
- <sup>6</sup> Arbel R et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nature Medicine* <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01832-0> (2021)
- <sup>7</sup> Regev-Yochay G et al. Efficacy of a fourth dose of Covid-19 mRNA vaccine against Omicron. *New Engl J Med* 2022. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2202542?articleTools=true>
- <sup>8</sup> Munro APS, Feng S, Janani L, et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2022; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00271-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00271-7)
- <sup>9</sup> Chalkias S, Eder F, Essink B, et al. Safety, Immunogenicity and Antibody Persistence of a Bivalent Beta-Containing Booster Vaccine. Preprint DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1555201/v1>
- <sup>10</sup> Choi A, Koch M, Wu K, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nat Med* 2021; 27: 2025–2031. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01527-y>