

SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE DOSIS ADICIONALES DE VACUNA FRENTE A COVID-19

Fecha: 30 de agosto de 2021

Una vez que las vacunas efectivas para SARS-CoV-2 permitan la finalización de la fase aguda de la pandemia de COVID19, en el periodo post pandémico es clave el mantenimiento de la inmunidad contra el virus¹. En este momento, no se dispone de la evidencia suficiente que permita establecer si existe la necesidad de una dosis de refuerzo de las vacunas existentes en la población con pauta vacunal completa ni cuáles serían las indicaciones adecuadas para esa eventual dosis de refuerzo.

Es necesario seguir obteniendo información sobre la duración de la protección generada por la vacuna, aspecto para el que no es suficiente simplemente realizar determinaciones de niveles de anticuerpos circulantes. La evidencia necesaria sobre la posible disminución de la protección con el tiempo y ante las nuevas variantes, debe considerar la complejidad de los distintos mecanismos de protección inmune y la evolución del virus y además aportar los datos reales de protección, distinguiendo protección frente a la infección de protección frente a enfermedad grave. Asimismo, debe evaluarse correctamente la aportación que consigue una dosis de refuerzo para el fin concreto que se persigue con ella (p.ej. prevención de enfermedad grave).

Por lo tanto, la evidencia actual no permite hacer recomendaciones sobre la administración de dosis de refuerzo, entendida ésta como una dosis de vacuna que se administra debido a la pérdida de una respuesta adecuada a la pauta normal de vacunación. En línea con las recomendaciones de la OMS², los esfuerzos deben ir principalmente dirigidos a extender la vacunación tanto en nuestro entorno como a terceros países con el fin de disminuir la circulación del virus y la aparición de variantes.

El único escenario en el que en este momento se valora la posible administración de una dosis adicional de vacuna es en personas que, por su situación particular, no desarrollan una respuesta adecuada con la pauta normal de vacunación y pueden conseguir una mejor protección frente a la enfermedad con una pauta de vacunación con tres dosis de vacuna de ARNm, teniendo en cuenta, además, su mayor riesgo de complicaciones o muerte en caso de desarrollar la COVID-19. Este caso no es de hecho una dosis de refuerzo sino una dosis adicional para completar la primo vacunación.

En este contexto, algunas agencias reguladoras de medicamentos no europeas³ y algunas autoridades sanitarias de otros países^{4,5} ya han realizado recomendaciones sobre dosis adicionales de vacunación en poblaciones inmunosuprimidas o equivalentes.

PACIENTES CON TRASPLANTE DE ORGANOS SÓLIDO

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que estos pacientes desarrollan una menor respuesta tras la administración de la vacuna⁶⁻⁸. Asimismo, la incidencia de infección y su gravedad ha sido descrita como mucho mayor en trasplantados que en población general.

Existen estudios que muestran la eficacia de la vacunación en prevención de la enfermedad en los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS), aunque la protección conferida por la vacunación pueda ser menor que en la población general. Así, un estudio⁹ sobre más de 18000 TOS vacunados, documenta 151 infecciones (0.83%), 87 asociadas a hospitalización (0.48%) y 14 fallecimientos (0.08%), porcentajes mayores que los notificados en la población general vacunada (41 a 82 veces más riesgo de infección y 485 veces más riesgo de infección asociada a hospitalización y muerte).

Como ya se puso de manifiesto antes de la vacunación, la gravedad en los trasplantados vacunados que se infectan es también mayor que en población general, describiéndose en torno a un 30% de casos graves¹⁰.

Se han publicado ya varias experiencias sobre la administración de una dosis adicional de vacuna en trasplantados¹¹⁻¹⁷, entre las que destacamos especialmente dos. En primer lugar, el grupo francés que ha ampliado su primera serie de casos publicados¹¹ a una serie total de casi 400 TOS que muestran aumento de la seroconversión y del título de anticuerpos, sin episodios de rechazo ni otros efectos adversos¹². Por otro lado, el primer estudio randomizado y doble ciego en TOS que también pone de manifiesto una mejoría en la respuesta de anticuerpos en los pacientes que recibían la tercera dosis respecto a aquellos que no la recibían¹³.

Se han descrito como factores de menor respuesta a la vacuna en trasplantados la edad, la vacunación durante el primer año post-trasplante la hipogammaglobulinemia y el tratamiento con micofenolato, rituximab o belatacept. No consideramos adecuado utilizarlos para una eventual priorización debido a que la gran mayoría de los trasplantados tienen alguno de estos factores.

Los pacientes con antecedentes de COVID previo a la vacuna presentan a priori una mayor respuesta, pero son un grupo muy reducido y desconocemos la duración de esta respuesta por lo que no se puede tampoco realizar para ellos una recomendación específica, aunque en estos casos pueda individualizarse la decisión de la dosis adicional.

En resumen, no existen todavía estudios que demuestren la efectividad clínica de una dosis adicional, pero sí existe evidencia de incremento del porcentaje de pacientes que consiguen respuesta de anticuerpos, sin problemas de seguridad. Por ello, recomendamos la administración de una dosis adicional en estos pacientes, sin que sea operativo establecer criterios de priorización para ello.

PACIENTES EN DIÁLISIS

El porcentaje de respuesta serológica a la vacuna es mayor que en trasplantados, aunque la mayoría de series ponen de manifiesto una menor intensidad de la misma respecto a la población general y una mayor morbi-mortalidad secundaria a esta infección en los pacientes en diálisis.

Existe alguna experiencia preliminar comunicada con tres dosis de vacuna en esta población¹⁸⁻²⁰ y no existen todavía estudios que demuestren la efectividad clínica de una dosis adicional. Por todo ello, aunque la evidencia es limitada, podría recomendarse una tercera dosis de vacuna en estos pacientes.

OTRAS SITUACIONES DE INMUNODEPRESIÓN

Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo de entre 2 y 5 veces mayor que población general de ser hospitalizados, necesitar cuidados en unidades de críticos y fallecimiento en caso de adquirir la infección por SARS-Cov-2. Además, existe evidencia de una respuesta disminuida a la vacuna en varias situaciones de inmunosupresión tales como pacientes oncohematológicos, pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico y pacientes en tratamiento inmunosupresor.

Sin embargo, no existe actualmente evidencia del beneficio de una dosis adicional en estos pacientes. Por ello en este momento la recomendación es mantener las medidas de protección individual para evitar contagios y asegurar la vacunación del entorno del paciente inmunodeprimido.

A medida que se disponga de la evidencia necesaria sobre el efecto de una dosis adicional de las vacunas disponibles u otras nuevas, se irán emitiendo recomendaciones para los distintos grupos de pacientes con alteración de la respuesta inmune. En este sentido, un caso particular de especial interés para valorar la utilidad de una dosis adicional de vacuna es el de pacientes en tratamiento anti-CD20 para enfermedades autoinmunes, con una menor respuesta demostrada²¹⁻²³ a la pauta estándar de vacunación

TIPO DE VACUNA PARA LAS DOSIS ADICIONALES

La evidencia disponible de administración de dosis adicionales se limita a las vacunas ARNm disponibles que, según la estrategia de vacunación en España, son las que se han utilizado para la vacunación de los pacientes con TOS o en programa de diálisis. La dosis adicional debe realizarse con la misma vacuna de ARNm y al menos 28 días tras haber recibido la segunda dosis de vacuna de ARNm.

REFERENCIAS

1. Ortiz de Lejarazu R. Futuro de la vacunación frente a la infección por SARS-CoV-2. Open Respiratory Archives 3 (2021) 100117. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2021.100117>
2. OMS. Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses (10 de Agosto de 2021). <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>
3. FDA. Coronavirus (COVID-19) Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals. (12 de agosto de 2021). <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>
4. Haute Autorité de Santé de France (24 de Agosto de 2021). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283153/fr/covid-19-la-has-precise-les-populations-eligibles-a-une-dose-de-rappel-de-vaccinHAS
5. CDC. COVID-19 Vaccines for Moderately to Severely Immunocompromised People. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>
6. Benotmane I, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. Kidney Int. 2021 Jun;99(6):1498-1500. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.005.

7. Cucchiari D, et al. Cellular and humoral response after MRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2021 Aug;21(8):2727-2739. doi: 10.1111/ajt.16701.
8. Herrera S, et al. Cellular and humoral immune response after mRNA-1273 SARS- CoV-2 vaccine in liver and heart transplant recipients. Am J Transplant. 2021 Jul 22. doi: 10.1111/ajt.16768.
9. Qin CX, et al. Risk of Breakthrough SARS-CoV-2 infections in Adult Transplant Recipients. Transplantation. 2021. doi: 10.1097/TP.0000000000003907.
10. Caillard S, et al. Occurrence of severe COVID-19 in vaccinated transplant patients. Kidney Int. 2021 Aug;100(2):477-479. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.011.
11. Kamar N et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. N Engl J Med. 2021. June 23.
12. Del Bello A, et al. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2021 Jul 31. doi: 10.1111/ajt.16775.
13. Hall VG et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. N Engl J Med. 2021 Aug 11. doi: 10.1056/NEJMc2111462.
14. Stumpf J, Tonnus W, Paliege A, Rettig R, Steglich A, Gembardt F, et al. Cellular And Humoral Immune Responses after Three Doses of BNT162b2 mRNA SARS-Cov-2 Vaccine in Kidney Transplant. Transplantation. 2021. Published online 22 July 2021. DOI: 10.1097/TP.0000000000003903
15. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. JAMA. 2021. Published online 23 July 2021. DOI: 0.1001/jama.2021.12339
16. Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM, et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. Ann Intern Med. 2021;0(0):null. Published online 15 June 2021. DOI: 10.7326/121-0282
17. Massa F, Cremoni M, Gerard A, Grabsi H, Rogier L, Blois M, et al. Safety and Cross-Variant Immunogenicity of a Three-Dose COVID-19 mRNA Vaccine Regimen in Kidney Transplant Recipients. SSRN Electronic Journal. 2021. Published online 22 July 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3890865
18. Grupper A, et al. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Apr 6;CJN.03500321.doi: 10.2215/CJN.03500321.
19. Ducloux D, et al. Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on Includi-hemodialysis. Kidney Int. 2021 Jun 30;S0085-2538(21)00655-4. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.025.
20. Dekervel M, et al. Humoral response to a third injection of BNT162b2 vaccine in patients on maintenance hemodialysis. Clinical Kidney Journal. 13 August 2021. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab152>
21. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS- CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2021. Epub ahead of print. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220604
22. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. Ann Rheum Dis 2021;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220647
23. Connolly CM, Boyarsky BJ, Ruddy JA, Werbel WA, Christopher-Stine L, Garonzik-Wang JM, et al. Absence of humoral response after two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a case series. Ann Intern Med. 2021;M21-1451

La Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME) ha adquirido el compromiso de generar recomendaciones de consenso acerca de la vacunación de determinados grupos que podrían considerarse de riesgo o de condiciones especiales, con el fin de que los facultativos dispongan de información protocolizada y apoyada en la mayor evidencia científica a la hora de aconsejar la inmunización frente a la COVID-19. Este trabajo se ha desarrollado en el seno del Grupo de Vacunación del Consejo Asesor de FACME contando en cada caso con las sociedades miembro con mayor conocimiento en el tema.