

CUARTA DOSIS DE VACUNA CONTRA SARS-COV-2: **PERSONAS INMUNOCOMPROMETIDAS**

División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Inmunizaciones
Subsecretaría de Salud Pública

06 de enero 2022



VACUNACIÓN DE PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS EN CHILE

A partir de febrero 2021 se inició la vacunación de la población general comenzando con los mayores de 85 años. En el mes de marzo comenzó la vacunación de la población con comorbilidades que incluyó a pacientes inmunocomprometidos cuyo riesgo de evolución grave era mayor al de otras poblaciones de la misma edad sin comorbilidades como las descritas a continuación:

- Pacientes en diálisis (hemo o peritoneo).
- Pacientes con trasplante de órgano sólido: corazón, pulmones, riñón, hígado, páncreas.
- Pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos.
- Pacientes con cáncer en tratamiento (radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal).
- Pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben tratamientos biológicos o de pequeñas moléculas.

El 19 de julio¹, se publicó el documento del Departamento de Inmunizaciones *“Dosis de refuerzo en los pacientes inmunocomprometidos”* basado en la evidencia surgida en relación con la duración de la protección de las vacunas contra SARS-CoV-2 en las personas que tienen un sistema inmune comprometido, ya sea por una patología definida o por un tratamiento específico.

En ese momento se recomendó la administración de una dosis de refuerzo o tercera dosis de vacuna contra COVID-19 en estos grupos específicos desde los 12 años en adelante. La vacuna utilizada fue BNT162b2 del laboratorio Pfizer-BioNTech y se recomendó un intervalo mínimo entre la segunda y tercera dosis de 2 meses (8 semanas). La vacuna se podía solicitar a través de vacunas especiales, y a partir de la semana del 11 de agosto se incorporó al calendario² a este grupo de pacientes.

ANTECEDENTES INTERNACIONALES DE VACUNACIÓN DE INMUNOCOMPROMETIDOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define que el objetivo de la dosis de refuerzo es restaurar la eficacia de la vacuna que, posterior al esquema de vacunación primario, la inmunidad y protección clínica han caído por debajo de una tasa considerada suficiente en esa población. En ocasiones, los inmunocomprometidos, no logran generar una respuesta inmunitaria protectora después del esquema de vacunación primario estándar en algunas vacunas, por lo que se debe administrar una dosis adicional como parte de una serie primaria extendida³.

Hasta la fecha, la evidencia indica una reducción mínima a modesta de la protección de la vacuna contra la enfermedad grave durante los 6 meses posteriores a la serie primaria. La disminución de la eficacia contra todas las enfermedades e infecciones clínicas es más pronunciada. Actualmente, es insuficiente la información para evaluar si la variante Omicron afecta la eficacia de la vacuna, particularmente contra la enfermedad grave.

1 Departamento de Inmunizaciones-Ministerio de Salud. Dosis de refuerzo de vacuna contra SARS-COV-2 en pacientes inmunocomprometidos [Internet]. 19 de julio 2021. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Dosis-de-refuerzo-de-vacuna-contr-SARS-CoV-2-en-pacientes-inmunocomprometidos.pdf>

2 Departamento de Inmunizaciones-Ministerio de Salud. Dosis de refuerzo en la campaña de vacunación contra SARS-Cv02 en Chile [Internet]. 16 de agosto 2021. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/08/Dosis-de-refuerzo-en-la-campan%CC%83a-de-vacunacio%CC%81n-contr-SARS-CoV-2-en-Chile.pdf>

3 World Health Organization. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination [Internet]. 22 diciembre 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination---update-22-december-2021>

Se requieren más datos para entender el impacto potencial de la vacunación de refuerzo sobre la duración de la protección contra la enfermedad grave, pero también contra la enfermedad leve, la infección y la transmisión, particularmente contra variantes emergentes. A medida que los programas de vacunación protegen a la población contra las enfermedades graves y la muerte, la protección contra enfermedades más leves y la reducción de la transmisión se convierten en consideraciones adicionales importantes.

El 15 de agosto la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés)⁴, enmendó las autorizaciones de uso de emergencia de la vacuna Pfizer–BioNTech y de Moderna para permitir el uso de una dosis adicional en ciertos individuos inmunocomprometidos con la finalidad de aumentar la protección en esta población, específicamente, para aquellas personas receptores de trasplantes de órganos sólidos o a quienes se les haya diagnosticado afecciones de salud que se consideran tener un nivel equivalente de inmunocompromiso.

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) han propuesto que una vez que completan el esquema de vacunación primario, las personas con compromiso inmunitario moderado a grave deben recibir una dosis principal adicional⁵.

Todas las personas de 12 años o más, incluidas las personas inmunocomprometidas, deben recibir una dosis de refuerzo al menos tres o más meses después del esquema primario. Un intervalo más largo entre la serie primaria y la dosis de refuerzo puede resultar en títulos de anticuerpos más altos⁶. Si es elegible para una dosis principal adicional, debe recibir esta dosis antes que la dosis de refuerzo. La dosis adicional se debe administrar de ≥ 28 días después de completar la serie inicial de 2 dosis^{5,7}.

Respecto a la seguridad de la dosis de refuerzo, en Israel se observó que las tasas de miocarditis/pericarditis después de la dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer–BioNTech (30 μg) (administrada al menos cinco meses después del esquema primario y donde la serie primaria se administró utilizando los intervalos recomendados por el fabricante en los mayores de 12 años) han sido más bajas que las tasas observadas después de la segunda dosis, pero más altas que las tasas observadas después de la primera dosis de esta vacuna en el esquema primario⁷.

Aunque los datos sobre una cuarta dosis de vacuna COVID-19 después del esquema primario recomendado de tres dosis en individuos inmunocomprometidos son limitados actualmente, muchos de estos individuos tienen un mayor riesgo de resultados graves de COVID-19 y también tienen un mayor riesgo de disminuir la protección con el tiempo desde la vacunación. Existe heterogeneidad entre las personas inmunocomprometidas, y los riesgos de COVID-19, así como la probabilidad de una respuesta reducida a las vacunas, variarán según la edad y la condición de inmunocompromiso.

El 21 de diciembre el comité asesor del ministerio de salud de Israel señaló que se administrará una cuarta dosis de refuerzo para las personas de 60 años o más, inmunocomprometidos y trabajadores del sistema de salud. El intervalo entre la cuarta y tercera dosis es de 4 meses⁸.

4 Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA). Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza una dosis adicional de la vacuna para ciertos individuos inmunodeprimidos [Internet]. 12 de agosto 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-una-dosis-adicional-de-la-vacuna-para>

5 Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States [Internet]. [Citado 23 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>

6 Ireland G, Whitaker H, Ladhani SN, Baawuah F, Subbarao V, Linley E, et al. Serological responses to COVID-19 booster vaccine in England. medRxiv. 24 noviembre 2021. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.22.21266692v1>

7 Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI): Guidance on booster COVID-19 vaccine doses in Canada–Update December 3 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses.pdf>

8 Ministerio de Salud de Israel. Recomendación: proporcionar una cuarta dosis de refuerzo para las personas de 60 años o más, inmunosuprimidos y los trabajadores de la salud [Internet]. Disponible en: <https://www.gov.il/he/departments/news/21122021-05>

ELECCIÓN DE LA VACUNA DE REFUERZO A NIVEL INTERNACIONAL

Los estudios clínicos disponibles respecto al uso de dosis de refuerzo, en su mayoría han sido con vacunas contra SARS-CoV-2 de plataforma ARNm, debido a que se han observado efectos secundarios extremadamente raro pero graves asociados a la vacuna contra SARS-CoV-2 de AstraZeneca (plataforma adenoviral no replicante), incluso varios países detuvieron parcial o completamente su uso, lo que originó que aquellas personas que ya habían recibido una dosis de dicha vacuna debieron recibir como segunda dosis una vacuna distinta, esta mezcla de plataformas de vacunas diferentes se ha denominado esquema heterólogo⁹.

Hasta la fecha, los estudios de esquemas de vacunación heterólogos muestran que, al administrar una vacuna de ARNm posterior a la vacuna ChAdOx1-S de AstraZeneca, los niveles de anticuerpos fueron más altos y hubo una mayor respuesta inmune mediada por células T en comparación con el esquema homólogo de AstraZeneca¹⁰.

Para el caso de dosis de refuerzo en personas con esquema de virus inactivado, en Turquía se realizó un estudio en que midieron los niveles de anticuerpos posterior a una dosis de refuerzo con vacuna contra SARS-CoV-2 del laboratorio Pfizer-BioNTech administrada 6 meses después de un esquema primario con vacuna CoronaVac del laboratorio Sinovac. Se observó un mayor aumento de IgG anti-spike (proteína clave del SARS-CoV-2) con la vacuna de Pfizer-BioNTech en comparación con el refuerzo con CoronaVac. En relación con los efectos adversos, más participantes del grupo BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) informaron dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, así como fatiga y dolor muscular que los que recibieron CoronaVac como tercera dosis¹¹.

Según los CDC de Estados Unidos, se debe preferir la vacuna contra SARS-CoV-2 de ARNm como dosis de refuerzo incluso para aquellas personas que recibieron la vacuna de plataforma Adenoviral no replicante aprobada en Chile (Janssen). Sin embargo, si no se puede administrar una vacuna de ARNm, es preferible ofrecer la vacuna de Janssen como refuerzo a no proporcionar ningún refuerzo de la vacuna COVID-19¹².

Al 25 de octubre de 2021, más de 13 millones de personas en los Estados Unidos recibieron una dosis adicional o de refuerzo de una vacuna contra SARS-CoV-2 (predominantemente con Pfizer-BioNTech), y no se han observado eventos adversos distintos a los descritos para cada vacuna¹³.

9 Nature. Mix-and-match COVID vaccines ace the effectiveness test [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02853-4>

10 World Health Organization. Interim statement on heterologous priming for COVID-19 vaccines [Internet]. 2021 [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-heterologous-priming-for-covid-19-vaccines>

11 Ka Pun C, Cheng S, Chen C, Yiu K, et. al. A RCT of a third dose CoronaVac or BNT162b2 vaccine in adults with two doses of CoronaVac. MedRxiv [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.02.21265843v1.full.pdf>

12 Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States [Internet]. [Citado 29 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>

13 Mbaeyi S, Oliver S, Collins J, et. al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendations for Additional Primary and Booster Doses of COVID-19 Vaccines – United States, 2021. Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2021;70(44):1545-1552. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7044e2.htm>

IMPLEMENTACIÓN DE CUARTA DOSIS DE VACUNA CONTRA SARS-COV-2 EN INMUNOCOMPROMETIDOS

Debido a los antecedentes anteriormente descritos, se recomienda una dosis de refuerzo con vacuna contra SARS-CoV-2 de Pfizer-BioNTech en las personas inmunocomprometidas, según la siguiente tabla:

TABLA N°1: INDICACIÓN PARA INMUNOCOMPROMETIDOS.

Vacuna de Pfizer-BioNTech	Población elegible
Dosis de refuerzo (3ª dosis)	<p>Las personas inmunocomprometidas de 12 años o más deben recibir una dosis adicional para completar el esquema de vacunación primario (3ª dosis).</p> <p>Se administra desde las 8 semanas después de la 2ª dosis.</p>
Segunda dosis de refuerzo (4ª dosis)	<p>Las personas inmunocomprometidas de 12 años o más deben recibir una dosis de refuerzo del esquema de vacunación primario (4ª dosis).</p> <p>Se administra desde las 16 semanas después de la 3ª dosis.</p>



 **PLAN DE ACCIÓN**
CORONAVIRUS
COVID-19