

**Fecha: 14 de octubre de 2021**

Como premisa previa a la consideración de dosis adicionales, queremos destacar la importancia de la vacunación de las personas que no han recibido todavía ninguna dosis, tanto mediante la cesión de vacunas a otros países con bajas coberturas vacunales, como progresando en España con la vacunación de aquellas personas de 12 o más años de edad que están todavía sin vacunar. Para mejorar las tasas de vacunación en la población española pendiente de vacunar, además de las posibles campañas por las administraciones, creemos que es recomendable realizar captación en cercanía desde la atención primaria de salud y facilitar la vacunación de estas personas en cualquier acercamiento al sistema sanitario que realicen.

En cuanto a la administración de terceras dosis de vacunas de ARNm (Comirnaty de Pfizer o Spikevax de Moderna) se debe distinguir entre dos tipos de indicaciones distintas:

- 1) Administración de una **dosis adicional para completar la primovacunación** y mejorar una respuesta disminuida a la vacunación inicial con dos dosis (ej. tercera dosis a personas inmunocomprometidas)
- 2) Administración de una **dosis de refuerzo (booster) para recuperar la protección** que ha disminuido debido al paso del tiempo y/o la aparición de nuevas variantes.

## **1. Dosis adicional para mejorar la respuesta a la vacuna en pacientes con inmunosupresión o en programa de diálisis**

En comunicaciones previas<sup>1,2</sup> FACME identificó determinadas condiciones en las que la respuesta a la vacunación con la pauta habitual es insuficiente y existe evidencia o conocimiento que apoyan la administración de una tercera dosis de vacuna ARNm para mejorar la respuesta inicial (por ejemplo, pacientes trasplantados o en programa de diálisis).

En la fecha del 4 de octubre, la EMA ha avalado la posibilidad de completar la vacunación con una dosis adicional si el sistema inmune está gravemente comprometido y la ha incluido en las fichas técnicas de ambas vacunas de ARNm.

El Ministerio de Sanidad y las CC. AA. acordaron en septiembre de 2021 la administración de dosis adicionales de vacunas de ARNm para completar la pauta de vacunación en personas con determinadas condiciones de inmunosupresión<sup>3,4</sup>. En estos documentos, también incluyeron como candidatos a esta dosis adicional a algunos pacientes identificados como de alto riesgo de enfermedad grave<sup>4</sup>, aunque no hubiera inmunosupresión.

### **RECOMENDACIONES FACME SOBRE LA DOSIS ADICIONAL:**

- Administrar una tercera dosis de vacunas de ARNm para **completar la vacunación y mejorar la protección en personas que recibieron la vacunación inicial** en situación de **inmunosupresión (Tabla 1)** o en **programa de diálisis**.

<sup>1</sup> [https://facme.es/wp-content/uploads/2021/09/FACME-SOBRE-TERCERA-DOSIS\\_20210830.pdf](https://facme.es/wp-content/uploads/2021/09/FACME-SOBRE-TERCERA-DOSIS_20210830.pdf)

<sup>2</sup> [https://facme.es/wp-content/uploads/2021/09/20210908\\_FAC\\_-Comunicado-dosis-adicional-COVID19\\_v3.pdf](https://facme.es/wp-content/uploads/2021/09/20210908_FAC_-Comunicado-dosis-adicional-COVID19_v3.pdf)

<sup>3</sup> [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Administracion\\_de\\_dosis\\_adicional\\_es\\_en\\_personas\\_que\\_han\\_recibido\\_una\\_pauta\\_completa\\_de\\_vacunacion\\_frente\\_a\\_COVID-19\\_7\\_sept.2021.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Administracion_de_dosis_adicional_es_en_personas_que_han_recibido_una_pauta_completa_de_vacunacion_frente_a_COVID-19_7_sept.2021.pdf)

<sup>4</sup> [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones\\_do\\_sis\\_adicionales.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_do_sis_adicionales.pdf)

- Administrar preferiblemente la misma marca de vacuna de ARNm que la vacunación inicial, y **al menos 28 días tras la segunda dosis**. No se recomienda modificar el tratamiento inmunosupresor, pero en pacientes con regímenes cíclicos, se puede intentar alejar la administración de la vacuna del momento esperado de mayor efecto inmunosupresor. En personas inmunosuprimidas o en diálisis que hubieran recibido las dosis iniciales de AstraZeneca, se recomienda utilizar la tercera dosis de vacuna de ARNm.
- Realizar una **identificación correcta de los pacientes y una vacunación integrada en el seguimiento médico de su enfermedad. Debe evitarse la organización de la dosis adicional al margen de los equipos responsables de la atención al paciente**, porque esto ocasiona una identificación errónea de pacientes candidatos<sup>5</sup>, no permite la indicación e información al paciente ajustada a su situación individual y genera consultas extemporáneas a los equipos responsables del seguimiento de unos pacientes en general complejos.
- Las reacciones adversas a la tercera dosis de vacuna de ARNm parecen ser similares a las de la segunda dosis salvo por una mayor incidencia de linfadenopatía axilar tras la tercera dosis. La miocarditis/pericarditis es una reacción adversa muy rara<sup>6</sup>, que ocurre con más frecuencia tras la segunda dosis, en jóvenes y en varones. No se conoce si la frecuencia pudiera ser mayor con la tercera dosis.

Tabla 1. Condiciones de inmunosupresión que indican completar la vacunación inicial con una tercera dosis, de acuerdo con las recomendaciones de las autoridades españolas

Receptores de trasplante de órgano sólido.
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 el TPH
Tratamiento quimio o radioterápico en los 6 meses previos a la vacunación inicial (primera o segunda dosis)
Inmunodeficiencias primarias
Infección por VIH con CD4+ < 200 cel/ml
Tratamiento inmunosupresor en el momento de la vacunación inicial (primera o segunda dosis): En general, 3 meses es el periodo de efecto a considerar en la mayoría de medicamentos pero en algunos con efecto de larga duración se deben considerar 6 meses (ej rituximab) o más (ej alemtuzumab). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Corticoides en los treinta días previos a la vacunación inicial: dosis equivalente a prednisolona &gt;40mg/día durante más de una semana o prednisolona ≥20 mg/día durante 10 o más días consecutivos o prednisolona ≥10 mg/día durante más de cuatro semanas.</li> <li>○ Micofenolato</li> <li>○ Abatacept</li> <li>○ Anti-CD20: Rituximab, Ocrelizumab, Obinituzumab y Ofatumumab</li> <li>○ Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus. Metotrexato (&gt;20 mg/semana, oral o subcutáneo), 6 mercaptopurina, azatioprina, ciclofosfamida.</li> <li>○ Anti-TNF-<math>\alpha</math> y análogos: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab</li> <li>○ Vedolizumab</li> <li>○ Inhibidores de la BTK: Ibrutinib, Acalabrutinib e inhibidores de BCL2: venetoclax.</li> <li>○ Anti IL-1: Anakinra, Canakinumab</li> <li>○ Anti IL-6: Tocilizumab, Sarilumab</li> </ul>

<sup>5</sup> Por ejemplo, pacientes con antecedentes de cáncer pero sin quimioterapia en el momento de la vacunación o en tratamiento con hormonoterapia. Estos pacientes no son candidatos a dosis adicional en primo vacunación.

<sup>6</sup> [https://facme.es/wp-content/uploads/2021/07/FACME-RECOMENDACIONES-DX-MANE-JO-DOCUMENTACION-DE-MIOCARDITIS-PERICARDITIS-ASOCIADOS-A-VACUNAS-COVID-19-20210709\\_def.pdf](https://facme.es/wp-content/uploads/2021/07/FACME-RECOMENDACIONES-DX-MANE-JO-DOCUMENTACION-DE-MIOCARDITIS-PERICARDITIS-ASOCIADOS-A-VACUNAS-COVID-19-20210709_def.pdf)

- Anti IL-12, IL-23, IL-17: Ustekinumab, Guselkumab, Ixekizumab, Tildrakizumab, Riskankizumab, Secukinumab y Brodalumab
- Alemtuzumab, Natalizumab.
- Fingolimod, Siponimod, Ozanimod y Ponesimod
- Inhibidores JAK: Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib y Filgotinib

## **2. Dosis de refuerzo (*booster*) para recuperar una protección que disminuye con el tiempo y/o las nuevas variantes**

Para emitir una recomendación correcta, FACME considera que es necesario evaluar el beneficio que aporta la dosis de refuerzo distinguiendo la protección frente a la enfermedad grave, frente a la enfermedad leve y frente a la infección asintomática. Asimismo, debe evaluarse el balance de beneficios y riesgos estimados en distintos grupos de personas teniendo en cuenta factores tales como la edad, enfermedades concomitantes y riesgo de enfermedad grave y el riesgo de exposición e infección.

En este momento, los datos indican que la protección frente a la enfermedad grave se mantiene elevada a los 6 meses, incluida la causada por la variante delta actualmente mayoritaria, si bien se aprecia una progresiva disminución de los anticuerpos circulantes y de la protección frente a la infección, sintomática o no. Estos datos provienen fundamentalmente de países como Israel o EE. UU. y no disponemos de datos españoles publicados.

Para emitir recomendaciones sobre la dosis de refuerzo también es necesario disponer de instrucciones formales sobre la dosis de refuerzo a administrar en cada caso en cuanto a dosis (igual o menor que la dosis inicial), intervalo adecuado para la administración (6 meses o más), la posible administración de pautas heterólogas o las posibles modificaciones de la vacuna para afrontar nuevas variantes. Estas instrucciones forman parte de la evaluación formal por parte de la EMA, que sigue calendarios distintos para la evaluación de las vacunas de Pfizer y de Moderna. Así, en el caso de la vacuna Comirnaty de Pfizer se ha tomado ya una decisión de incluir la posible administración de la dosis de refuerzo en la ficha técnica<sup>7</sup>, mientras que para la vacuna Spikevax de Moderna la decisión de la EMA se espera más adelante. Es relevante tener en cuenta que la dosis que se está evaluando en el caso de Moderna para el refuerzo es la mitad de la dosis inicial<sup>8</sup>.

En el marco de la UE, la aprobación de la dosis de refuerzo por las autoridades reguladoras de medicamentos (EMA) significa simplemente que se avala su uso en las condiciones recogidas en la ficha técnica, sin que dicha aprobación explicita las indicaciones de uso. Estas son competencia de los Estados Miembros en el ámbito de sus políticas de vacunación y salud pública, basadas en consideraciones locales epidemiológicas y de otro tipo.

Las sociedades científicas médicas reiteramos nuestra disponibilidad a colaborar con las autoridades y a hacerlo de forma bidireccional, tanto aportando conocimiento en el proceso de evaluación y decisión por las autoridades como también, muy importante, facilitando la necesaria comunicación, por parte de las autoridades a los profesionales, acerca de las decisiones que se toman y los datos en las que estas se basan.

<sup>7</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)

<sup>8</sup> L Chu et al. Immune Memory Response After a Booster Injection of mRNA-1273 for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.29.21264089v1.full.pdf>

Las autoridades españolas (Ministerio de Sanidad y CC. AA.) han adelantado<sup>5</sup> ya su decisión de iniciar la administración de la dosis de refuerzo en población residente en centros de mayores y en mayores de 70 años. En dichas recomendaciones solo indican que debe utilizarse preferentemente la misma vacuna ARNm que la administrada con anterioridad, a partir de los 6 meses de haber administrado la segunda dosis de primovacunación y que puede administrarse de forma concomitante con la vacuna de la gripe.

## **RECOMENDACIONES FACME SOBRE LA DOSIS DE REFUERZO CON VACUNA DE ARNm:**

**Se deben seguir las instrucciones que las autoridades de salud pública hayan comunicado a los profesionales** acerca de administración de la dosis de refuerzo, teniendo en cuenta que:

- En este momento las autoridades españolas han acordado administrar la dosis de refuerzo a personas mayores que viven en residencias y a personas mayores de 70 años residen en la comunidad<sup>9</sup>, aunque se ha anunciado una posible futura ampliación a pacientes mayores de 65 años. También se han incluido como candidatos a dosis de refuerzo algunas categorías de riesgo como las personas con Sd de Down o con Fibrosis Quística.
- **Se puede administrar en el mismo momento que la vacuna de la gripe** sin que exista interferencia entre la respuesta a ambas. Se administrarán preferentemente en localizaciones anatómicas diferentes, o si no fuera posible, distanciadas al menos 2-3 cm,
- Solo la vacuna Comirnaty de Pfizer tiene la aprobación de la dosis de refuerzo en su ficha técnica por ahora. **La vacuna Spikevax de Moderna está pendiente de una próxima aprobación de una dosis de refuerzo que es la mitad de la dosis que se utiliza en las 2 dosis iniciales.**
- **Aunque no se han emitido todavía recomendaciones sobre la vacunación heteróloga** (dosis de refuerzo de una vacuna distinta de la administrada en la vacunación inicial), si se administra dosis de refuerzo a personas vacunadas con AstraZeneca lo adecuado es administrarla de una vacuna de ARNm en la dosis aprobada en su ficha técnica.
- Las reacciones adversas a la dosis de refuerzo con vacuna de ARNm son similares en frecuencia y gravedad a las que ocurren con la segunda dosis salvo por una mayor incidencia de linfadenopatía axilar tras la tercera dosis. La miocarditis/pericarditis es una reacción adversa muy rara<sup>10</sup>, que ocurre con más frecuencia en jóvenes y en varones, y más tras la segunda dosis que tras la primera. No se conoce la frecuencia tras la dosis de refuerzo.

Esta nota se actualizará en cuanto haya recomendaciones más específicas sobre pautas de administración de las distintas vacunas o grupos de población a quienes administrar dosis de refuerzo.

---

<sup>9</sup> <https://www.vacunacovid.gob.es/preguntas-y-respuestas/quienes-recibiran-una-dosis-adicional-de-la-vacuna>

<sup>10</sup> [https://facme.es/wp-content/uploads/2021/07/FACME-RECOMENDACIONES-DX-MANE-JO-DOCUMENTACION-DE-MIOCARDITIS-PERICARDITIS-ASOCIADOS-A-VACUNAS-COVID-19-20210709\\_def.pdf](https://facme.es/wp-content/uploads/2021/07/FACME-RECOMENDACIONES-DX-MANE-JO-DOCUMENTACION-DE-MIOCARDITIS-PERICARDITIS-ASOCIADOS-A-VACUNAS-COVID-19-20210709_def.pdf)

## Referencias adicionales de interés

- J Scott et al. Covid-19 vaccination: evidence of waning immunity is overstated. BMJ 2021; 374 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2320> (Published 23 September 2021)
- R Lazarus. The Safety and Immunogenicity of Concomitant Administration of COVID-19 Vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with Seasonal Influenza Vaccines in Adults: A Phase IV, Multicentre Randomised Controlled Trial with Blinding (ComFluCOV). [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3931758](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3931758)
- SY Tartov et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
- AM Hause et al. Safety Monitoring of an Additional Dose of COVID-19 Vaccine — United States, August 12–September 19, 2021. MMWR/ Vol. 70 September 28, 2021

La Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME) ha adquirido el compromiso de generar recomendaciones 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.