

Dosis de recuerdo Otoño 2022 (4ª dosis) con vacunas ARNm frente a la COVID-19

27 de octubre de 2022

A fecha de 22 de septiembre de 2022, la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad publicó las recomendaciones para la vacunación frente al COVID-19 para el otoño en España. **En este documento, se recomienda la administración de una dosis de recuerdo frente al COVID-19 con vacunas de ARN mensajero (ARNm) bivalentes actualizadas a Ómicron a la población de 60 y más años, a las personas internas en residencias de mayores y otros centros de discapacidad y a aquellas con condiciones de riesgo*, personal sanitario y sociosanitario de cualquier edad, independientemente del número de dosis recibidas y del número de infecciones previas¹.**

¿En qué consisten las vacunas de ARNm bivalentes actualizadas a Ómicron?

Estas vacunas incluyen ARNm que codifica la proteína S de la cepa original y también de la variante Ómicron, encapsulado en nanopartículas lipídicas que posibilitan la entrada del ARNm no replicante a las células del huésped para la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2 de las variantes incluidas^{2,3}.

Inicialmente se desarrollaron y aprobaron por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) vacunas bivalentes que incluían proteína de la cepa original y de la subvariante Omicron BA.1 y posteriormente se han aprobado las bivalentes que incorporan los linajes BA.4-5, tanto para la vacuna de Pfizer como para la de Moderna.

¿Por qué se recomienda el uso de vacunas de ARNm bivalentes actualizadas a Ómicron?

La variante Ómicron es la dominante en estos momentos en el mundo. Mediante secuenciación de muestras aleatorias, se ha observado que el porcentaje de Ómicron se sitúa en el 100% en España, siendo los linajes predominantes BA.4-5 y derivados (entre el 88,3% y el 100% dependiendo de la Comunidad Autónoma)⁶.

Se ha comprobado que la variante Ómicron muestra una mayor capacidad de escape inmune y un incremento en la transmisibilidad en comparación con variantes que circularon previamente (3,3 veces más transmisible que Delta)^{7,8}. Esto se debe a las más de 30 mutaciones que presenta en la proteína S o espícula viral, necesaria para su entrada en la célula huésped. Estas mutaciones le confieren una resistencia hasta 19

* En el documento del Ministerio, las condiciones de riesgo incluyen “enfermedades crónicas cardiovasculares, neurológicas o respiratorias”, “diabetes mellitus”, “enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico”, “enfermedad hepática crónica”, “cáncer y hemopatías malignas”, “inmunosupresión” y muchas otras. La lista completa está accesible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_vacunacion_Otono_Covid_VF.pdf

veces mayor frente a la actividad neutralizante de los anticuerpos séricos generados tras la primo vacunación o la infección natural en comparación con la cepa original^{9,10}

Se ha demostrado que a medida que la variante Ómicron ha seguido evolucionando, los nuevos linajes como BA.4-5 han aumentado su resistencia a la actividad neutralizante del suero de sujetos primo vacunados en comparación con linajes que aparecieron con anterioridad como BA.2¹⁰.

Las nuevas vacunas adaptadas generan una respuesta de anticuerpos neutralizantes mayor frente a las variantes elegidas y los datos indican que pueden potenciar y ampliar la protección ante distintas variantes que aparecen a medida que evoluciona el virus^{4,5}.

¿Cuál es la evidencia científica que apoya la recomendación de una segunda dosis de recuerdo con vacunas de ARNm bivalentes actualizadas a Ómicron?

La administración de una dosis de recuerdo tiene el objetivo de aumentar la protección, teniendo en cuenta el progresivo descenso con el tiempo de la inmunidad generada por las vacunas y la infección previa, junto con el hecho de que estén circulando variantes con elevado escape a esa inmunidad generada previamente.

La alta transmisibilidad de la variante Ómicron puede ser causa de colapso y sobrecarga de los sistemas sanitarios. Así, según lo publicado en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* de enero de 2022, durante la circulación de esta variante a finales de 2021 y comienzos de 2022, en Estados Unidos se observó un aumento de casos hasta 798.976 diarios, incremento de la ocupación hospitalaria por pacientes COVID hasta un 20,6%, y cifras de hasta 48.238 visitas a urgencias, 21.586 ingresos y 1.854 muertes diarias¹¹.

La administración de una cuarta dosis (segunda dosis de recuerdo) en Israel a partir de enero de 2022, demostró reducir más de dos veces la probabilidad de sufrir infección sintomática por SARS-CoV-2, más de tres veces la probabilidad de hospitalización por COVID-19 y casi cuatro veces las probabilidades de muerte en comparación con la administración de tres dosis de vacunas de ARNm¹². Además, datos del CDC obtenidos en estudios de diseño de test negativo, concluyeron que la efectividad vacunal de la cuarta dosis en población mayor de 50 años al cuarto mes se mantuvo un 11% por encima de la efectividad vacunal con la tercera dosis¹³.

Datos del seguimiento de la cohorte en Reino Unido *UK Cov-Boost*, demuestran el beneficio de una cuarta dosis sobre una tercera cuando se analizaron las respuestas humoral y celular de un grupo de 166 sujetos que recibió la cuarta dosis con la vacuna original de ARNm. En este estudio se observó un aumento de más de 12 veces de los títulos de IgG específicos frente a la proteína S del SARS-CoV-2 y de más de seis veces de la inmunidad celular en comparación con la tercera dosis¹⁴.

Otro estudio realizado en Estados Unidos por el CDC demostró que adultos que recibieron una cuarta dosis (segunda dosis de refuerzo con vacuna de ARNm original) tenían una probabilidad de hospitalización y de ingreso en la unidad de cuidados intensivos ocho veces menor a la de sujetos vacunados con tres dosis durante la circulación de Ómicron BA.4/BA.5¹⁵.

Según los datos disponibles, se espera que las vacunas bivalentes actualizadas a Ómicron autorizadas sean capaces de brindar una protección más amplia frente a diferentes variantes de preocupación del SARS-CoV-2 que puedan circular en el futuro^{4,5}.

¿Cuál es el valor de la vacunación frente al COVID-19 persistente?

Existen estudios que incluyeron un grupo control y que demostraron que la administración de al menos dos dosis de vacunas de ARNm se asocia con un menor riesgo de padecer la mayoría de los síntomas comunes del COVID-19 persistente. Las conclusiones de estos estudios muestran que la mortalidad y riesgo de secuelas en individuos que padecieron la enfermedad fueron menores en sujetos que recibieron previamente vacunas de ARNm. Dentro de las secuelas analizadas se pueden citar las pulmonares (enfermedad pulmonar intersticial, hipoxemia y disnea), cardiovasculares (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria), embolia pulmonar, insuficiencia renal aguda y aumento del requerimiento del uso de insulina en los sujetos con trastornos del metabolismo¹⁶.

Otro estudio también ha confirmado que la vacunación con dos dosis reduce el porcentaje de sujetos que tras la infección continuaron notificando síntomas como cefalea, debilidad en miembros inferiores y que estos síntomas son más frecuentes en sujetos mayores de 60 años¹⁷.

¿Cuáles son los estudios que han permitido la aprobación de las vacunas bivalentes actualizadas a Ómicron?

Las vacunas adaptadas son vacunas actualizadas para ajustarse mejor a las nuevas variantes del virus en circulación. Inicialmente se desarrollaron y aprobaron por la EMA vacunas bivalentes que incluían proteína de la cepa original y de la subvariante Omicron BA.1. Estas aprobaciones, además de verificar el cumplimiento de los estándares de calidad exigibles en la UE, se apoyaron en los resultados de estudios clínicos de inmunogenicidad que mostraron que una dosis de refuerzo con la nueva vacuna, en población que había recibido tres dosis previas de la vacuna original, producía una mejor respuesta inmunológica frente a la variante BA.1 y similar frente a la cepa original que la inducida por un segundo refuerzo con la vacuna original²⁻⁴.

Posteriormente se han aprobado vacunas adaptadas bivalentes que incorporan los linajes con la subvariante BA.4-5 junto con la variante original, tanto para la vacuna de Pfizer como de Moderna. Dada la similitud con las vacunas bivalentes previas, la autorización de las nuevas vacunas se apoya en el conocimiento generado con las primeras y en datos preclínicos de respuesta inmunológica, además de cumplir con los estándares de calidad de la UE. Se espera que estas nuevas vacunas sean más efectivas que las originales frente a las subvariantes BA.4 and BA.5 de los virus circulantes, con un perfil de seguridad comparable⁵.

¿Cuál es el perfil de seguridad de las vacunas actualizadas a Ómicron?

Las vacunas actualizadas a Ómicron tienen un perfil de seguridad similar a las vacunas de ARNm originales que se utilizaron para la primovacunación^{2,3}.

Las reacciones adversas más frecuentes en población adulta fueron dolor en el sitio de la inyección, cansancio, cefalea, mialgia, escalofríos y artralgia. Estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de la vacunación. No se identificaron nuevas señales de seguridad en la administración de las dosis de recuerdo con las vacunas adaptadas a Ómicron^{2,3}.

La frecuencia e intensidad de estas reacciones adversas tras la administración de recuerdo con vacuna bivalente fue similar o inferior a la observada tras las dosis previas de vacuna original¹⁹.

¿Cómo y cuándo administrar las dosis de recuerdo?

Una vez completada la vacunación inicial (dos dosis), la dosis de recuerdo estará indicada independientemente del número de dosis recibidas previamente, y de si han pasado, o no, COVID-19 previo.

Se administrará **al menos 5 meses después de la última dosis de vacuna COVID-19**. En caso necesario se podría administrar antes, pero siempre con un mínimo 3 meses tras la última dosis, según lo indicado en ficha técnica.

Se administrará **al menos 3 meses después de haber pasado el COVID-19**, en las personas de 80 y más años de edad, residentes en centros de mayores y personas con alto grado de inmunosupresión y al menos 5 meses después de haber pasado Covid para el resto de las personas con indicación.

Las dosis de recuerdo (tercera o cuarta) se harán con las vacunas ARNm bivalentes actualizadas a Ómicron¹.

¿Se pueden administrar las vacunas de ARNm bivalentes actualizadas a Ómicron con otras vacunas en el mismo acto vacunal?

El Ministerio de Sanidad recomienda la administración conjunta de las vacunas del COVID-19 y de la gripe siempre que haya disponibilidad. Además, indica que, en caso de coincidir en el mismo acto vacunal, las vacunas de la COVID-19 y de la gripe se podrán coadministrar también con otras vacunas como las vacunas frente a neumococo¹.

En las pocas personas en las que las dosis previas hayan producido cuadros de miocarditis o pericarditis, se recomienda evaluar cuidadosamente el balance individual entre riesgo y beneficio. En caso de administrar la vacuna contra SARS-CoV2, no debe hacerse de forma simultánea con otras vacunas.

REFERENCIAS

1. Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España [internet]. 2022. [actualizado el 22 de septiembre de 2022, último acceso 13 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_vacunacion_Otono_Covid_VF.pdf. (2022).
2. FICHA TÉCNICA COMIRNATY [internet]. [actualizado el septiembre de 2022, último acceso 13 de octubre de 2022]. disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_es.pdf.
3. FICHA TÉCNICA SPIKEVAX [internet]. [actualizado el octubre de 2021, último acceso 13 de octubre de 2022]. disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_es.pdf.
4. European Medicines Agency. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU [internet]. 2022. [actualizado el 1 de septiembre de 2022, último acceso 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>. (2022).
5. European Medicines Agency. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval [internet]. 2022. [actualizado el 12 de septiembre de 2022, último acceso 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>. (2022).
6. Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España [internet]. 2022. [actualizado el 24 de octubre de 2022, último acceso 27 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20221024.pdf. (2022).
7. Willett, B. J. *et al.* SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat. Microbiol.* **7**, 1161–1179 (2022).
8. Bálint, G., Vörös-Horváth, B. & Széchenyi, A. Omicron: increased transmissibility and decreased pathogenicity. *Signal Transduct. Target. Ther.* **7**, 151 (2022).
9. van der Straten, K. *et al.* Antigenic cartography using sera from sequence-confirmed SARS-CoV-2 variants of concern infections reveals antigenic divergence of Omicron. *Immunity* **55**, 1725-1731.e4 (2022).
10. Wang, Q. *et al.* Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature* **608**, 603–608 (2022).
11. Iuliano, A. D. *et al.* Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods — United States, December 2020–January 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **71**, 146–152 (2022).
12. Magen, O. *et al.* Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N. Engl. J. Med.* **386**, 1603–1614 (2022).
13. Link-Gelles, R. Updates on COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron. Presentation at ACIP meeting [internet]. 2022. [actualizado el 1 de septiembre de 2022, último acceso el 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/04-COVID-Link-Gelles-508.pdf>. (2022).
14. Iacobucci, G. Covid-19: Fourth dose of mRNA vaccines is safe and boosts immunity, study finds. *BMJ* o1170 (2022) doi:10.1136/bmj.o1170.

15. Link-Gelles, R. *et al.* Association between COVID-19 mRNA vaccination and COVID-19 illness and severity during Omicron BA.4 and BA.5 sublineage periods. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.10.04.22280459> (2022) doi:10.1101/2022.10.04.22280459.
16. Al-Aly, Z., Bowe, B. & Xie, Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* **28**, 1461–1467 (2022).
17. Kuodi, P. *et al.* Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel. *Npj Vaccines* **7**, 101 (2022).
18. Overmars, I., Au-Yeung, G., Nolan, T. M. & Steer, A. C. mRNA vaccines: a transformative technology with applications beyond COVID -19. *Med. J. Aust.* **217**, 71–75 (2022).
19. Moderna. Presentation at the FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Acceso el 24 de octubre 2022. <https://www.fda.gov/media/159492/download>

