

DOSIS DE REFUERZO DE VACUNA CONTRA SARS-COV-2 EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

SUBSECRETARIA DE SALUD PÚBLICA
DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES
DEPARTAMENTO DE INMUNIZACIONES

19 de julio 2021



ANTECEDENTES GENERALES

Según lo publicado por el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) las personas que viven con infección por VIH u otras condiciones que causan inmunosupresión, o las personas que reciben terapias inmunosupresoras pueden tener un mayor riesgo de contraer COVID-19 grave. No hay datos para establecer la seguridad y eficacia de las vacunas contra SARS-CoV-2 en estos grupos, sin embargo, dado que las vacunas autorizadas, son inactivadas (incluidas las plataformas nuevas tales como RNAm, vector viral), pueden administrarse de manera segura a personas con inmunosupresión¹.

No hay datos suficientes para definir el momento óptimo de la vacunación contra COVID-19 en las personas que van a recibir terapias inmunosupresoras, sin embargo, por la experiencia en la vacunación en este grupo, lo ideal es que el esquema de vacunación contra SARS-CoV-2 se complete al menos 2 semanas antes del inicio de la terapia. Cuando esto no es posible, el esquema de vacunación contra SARS-CoV-2, se puede administrar en el curso de la terapia inmunosupresora. La decisión de retrasar el tratamiento inmunosupresor para completar el esquema de vacunación debería considerar los riesgos relacionados con la enfermedad de base.

En este momento, no se recomienda la re-vacunación de las personas que fueron vacunadas contra SARS-CoV-2 durante la quimioterapia o el tratamiento con inmunosupresores, al recuperar la competencia inmunológica. Tampoco se recomienda realizar estudios de anticuerpos para evaluar la inmunidad al SARS-CoV-2 después de la vacunación.

No existe un correlato inmunológico establecido de protección contra el SARS-CoV-2, por lo que el riesgo de infección en personas que responden de manera incompleta a la vacunación COVID-19 no se puede cuantificar utilizando datos de inmunogenicidad. Para establecer la utilidad de una dosis de refuerzo en esta población es necesario saber si existe una disminución de la protección contra la enfermedad, es decir una disminución de la efectividad, no solo la disminución de la respuesta de anticuerpos, y es en base a esto, que actualmente no hay datos que respalden una dosis de refuerzo².

VACUNACIÓN DE PERSONAS CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las personas con enfermedades autoinmunes han sido elegibles para inscribirse en los ensayos clínicos de las vacunas contra SARS-CoV-2. En los participantes de los ensayos clínicos que recibieron alguna de las vacunas contra COVID-19, no se observó la aparición de síntomas compatibles con afecciones autoinmunes o trastornos inflamatorios comparado con los que recibieron placebo.

- 1- Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. [internet] https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2F
- 2- Center for Disease Control and Prevention, ACIP [Internet]. Overview of data to inform recommendations for booster doses of COVID-19 vaccines; 2021 Jun 23 [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/06-COVID-Oliver-508.pdf>

En un estudio observacional multicéntrico realizado por Furer et al³, se evaluó la inmunogenicidad y seguridad de dos dosis de la vacuna ARNm BNTb262 (Pfizer-BioNTech) en personas con enfermedades reumatológicas autoinmunes inflamatorias (AIIRD) con o sin tratamiento inmunosupresor, posterior a 6 semanas desde la segunda dosis de la vacuna. Se observó que la vacuna fue inmunogénica en la mayoría de los pacientes con AIIRD, con un perfil de seguridad aceptable. Los tratamientos biológicos con anti-citoquinas, incluidos TNF, IL17 e IL6, no interfirieron con la producción de anticuerpos inducidos por la vacuna. El tratamiento con glucocorticoides (dosis media de prednisona de $6,7 \pm 6,25$ mg/día), Rituximab, Micofenolato de mofetilo (MMF) y Abatacept se asoció con una disminución significativa de la inmunogenicidad inducida por la vacuna. Posponer la administración de Rituximab y Abatacept, especialmente cuando se combinan con metotrexato, cuando sea clínicamente factible, podría mejorar la inmunogenicidad.

VACUNACIÓN DE PERSONAS CON TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

En los receptores de trasplantes de órganos sólidos se ha observado una respuesta inmune menor a 2 dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, y casos graves de enfermedad en receptores de trasplantes que habían recibido su esquema completo de vacuna, esta información llevó a la Autoridad Nacional de Salud de Francia a recomendar el uso de una 3^o dosis en pacientes inmunocomprometidos⁴. Un estudio realizado por Kamar et al⁵, mostró que la administración de una 3^o dosis de la vacuna BNT162b2 en receptores de trasplante de órganos sólidos mejoró significativamente la inmunogenicidad de la vacuna, y no se informó de casos de COVID-19 en los pacientes.

En el estudio de Boyarsky et al⁶, se analizaron las muestras de 658 pacientes receptores de órganos sólidos que fueron vacunados con dos dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 de ARNm y se observó que la mayoría tuvo una respuesta de anticuerpos detectables posterior a la segunda dosis, y los participantes que no respondieron después de la primera dosis tuvieron niveles de anticuerpos bajos luego de la segunda dosis. Aquellos que tuvieron menor respuesta humoral se encontraban en tratamiento inmunosupresor con antimetabolitos.

PACIENTES CON CÁNCER EN TRATAMIENTO

Se han publicado estudios que han investigado la respuesta inmune al SARS-CoV-2, en pacientes con neoplasias malignas sólidas que fueron sometidos a terapia contra el cáncer. Massarweh et al⁷, informan una tasa de seropositividad del 90% de pacientes con cánceres sólidos evaluados al menos 12 días

3- Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky 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; annrheumdis-2021-220647.

4- DGS-Urgent. Vaccins contre la Covid-19: modalités d'administration des rappels. 2021 (https://www.mesvaccins.net/textes/dgs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf)

5- Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. June 23, 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2108861

6- Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody response to 2-dose sars-cov-2 mrna vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;325(21):2204-6.

7- Amir Massarweh, Noa Eliakim-Raz, Amos Stemmer, Adva Levy-Barda, Shlomit Yust-Katz, Alona Zer, Alexandra Benouaich-Amiel, Haim Ben-Zvi, Neta Moskovits, Baruch Brenner, Jihad Bishara, Dafna Yahav, Boaz Tadmor, Tal Zaks, Salomon M. Stemmer. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2021.2155

después recibir la segunda dosis de la vacuna de ARNm de BNT162b2, en comparación con el 100% de seropositividad en los controles sin cáncer. El título medio de inmunoglobulina G (IgG) fue menor en pacientes con cáncer que los controles sin cáncer (1931 vs 7160 AU / mL). en Japón desde agosto a octubre de 2020, la seroprevalencia fue baja y no difirió entre pacientes con cáncer y personal de salud (1,0% vs 0,67%), los niveles de IgG contra nucleocápside y las proteínas spike fueron significativamente más bajas entre los pacientes con cáncer.

Un análisis intermedio de un estudio observacional prospectivo de la vacuna de ARNm BNT162b2 realizado por Monin et al.⁸ en pacientes con cáncer mostró una baja inmunogenicidad (medida por seroconversión, neutralización viral y respuestas de células T) después de una sola dosis y la respuesta de IgG anti-SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer sólido fue de 38%, y 18% en aquellos con cáncer hematológico. La inmunogenicidad mejoró sustancialmente en aquellos que recibieron la segunda dosis al día 21 (incluyendo aquellos que estaban en tratamiento). Debido al número de pacientes con cáncer hematológico que recibió la segunda dosis, no se pudo evaluar el impacto de esta dosis.

VACUNACIÓN DE PERSONAS EN DIÁLISIS

Los pacientes en hemodiálisis están expuestos a un alto riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 y tienen altas tasas de mortalidad en caso de infección. Sin embargo, estos pacientes no se incluyeron en los ensayos clínicos de eficacia de las vacunas contra COVID-19, por lo que se desconoce si existe una disminución de la respuesta a estas vacunas⁹.

Los datos publicados en la literatura respecto a la tasa de respuesta a la vacunación o seroconversión en pacientes en diálisis no son concluyentes. Las tasas de respuesta varían del 29,6% al 96,4%, debido a las diferentes variables analizadas en los ensayos clínicos, así como los diferentes tipos de vacunas, esquemas, tiempos de detección de anticuerpos, entre otros. Aun así, se ha observado respuestas de anticuerpos o inmunogenicidad reducida a las vacunas contra SARS-CoV-2 con plataforma tecnológica de ARNm, pero actualmente los datos acerca de la protección en este tipo de paciente son limitados^{10,11}.

8- Monin L, Laing AG, Muñoz-ruiz M, McKenzie DR, Alaguthurai T, Domingo-vila C, et al. Articles Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. :765-78.

9- Simon B, Rubey H, Treipl A, Gromann M, Hemedi B, Zehetmayer S, et al. Haemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared with healthy controls. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;(May):1-8.

10- Yen J-S, Wang I-K, Yen T-H. COVID-19 vaccination & dialysis patients: Why the variable response. *QJM An Int J Med*. 2021;1-5.

11- Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Science Brief: COVID-19 Vaccines and Vaccination; 2021 May 27 [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/fully-vaccinated-people.html>

PERSONAS INMUNOCOMPROMETIDAS EN PLAN DE VACUNACIÓN CONTRA SARS-CoV-2 EN CHILE

En el mes de marzo de 2021 se incorporó al calendario de vacunación a la población de pacientes inmunocomprometidos, la definición incluyó tanto a portadores de alguna patología que causa inmunosupresión, como a los que secundariamente a tratamiento están inmunosuprimidos, condición que los expone a mayor riesgo de presentar una enfermedad de evolución grave.

Las patologías que fueron incluidas se listan a continuación:

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

DOSIS DE REFUERZO DE VACUNA CONTRA SARS-CoV-2 EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Según la nueva evidencia que va surgiendo en relación con la duración de la protección de las vacunas contra SARS-CoV-2 en las personas que tiene un sistema inmune comprometido ya sea por una patología definida o por un tratamiento específico, el Departamento de Inmunizaciones recomienda la administración de una dosis de refuerzo de vacuna contra COVID-19 en estos grupos específicos.

En el intertanto se define la administración de una dosis de refuerzo o 3º dosis a la población general, para los casos específicos y con la recomendación del médico tratante, se establece que el procedimiento para acceder a esta dosis extra, será el definido para la solicitud de las vacunas contenidas en la "Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo" (2018)¹², esto es, el Formulario de Solicitud de vacunación especial y la receta médica del profesional responsable.

Población:

Serán elegibles para esta estrategia los mayores de 12 años en adelante.

Condiciones específicas:

- Pacientes en diálisis (hemo o peritoneo).
- Pacientes con trasplante de órgano sólido: corazón, pulmones, riñón, hígado, páncreas.

12- "Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo" (2018) <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/02/Recomendaciones-para-la-vacunaci%C3%B3n-de-pacientes-con-necesidades-especiales.pdf>

- Pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben tratamientos biológicos o de pequeñas moléculas.

Vacuna a utilizar:

- En esta estrategia se administrará la vacuna BNT162b2 del Laboratorio Pfizer- BioNTech.

Ejecución:

- Se utilizará el procedimiento habitual de solicitud de Vacunas especiales implementado en 2018 junto con la “Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo”.
- Se requiere adjuntar el Formulario de Solicitud de Vacunación Especial¹³ en la que se debe especificar las condiciones del paciente: diagnóstico, tratamiento y además la Receta médica con la indicación de la vacuna.
- Enviar estos documentos al siguiente correo: vacunacionespecial@minsal.cl

13- Formulario de Solicitud de vacunación especial <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/03/Formulario-Solicitud-de-Vacunaci%3%b3n-Especial-2017.pdf>

