

Administración de dosis adicionales en personas que han recibido una pauta completa de vacunación frente a COVID-19

Aprobado por Comisión de Salud Pública, 7 septiembre 2021

Contenido

1.	Introducción	1
2.	Población general	1
3.	Personas con inmunosupresión grave	3
3.1.	Respuesta inmune en función de las patologías de base y de los tratamientos inmunosupresores	4
3.2.	Inmunogenicidad de una dosis adicional de vacuna de ARNm	5
3.3.	Posición de autoridades sanitarias de otros países	7
4.	Personas residentes en centros de mayores	10
5.	Conclusiones y propuesta de recomendaciones	10
6.	Referencias bibliográficas	12

1. Introducción

Con fecha 1 de septiembre, el 77,0% de la población residente en España ha recibido al menos una dosis de vacuna frente a COVID-19 y el 70,1% ha recibido la pauta completa de vacunación.

Ante las comunicaciones de algunos fabricantes de vacunas de administración de dosis adicionales o de recuerdo en la población vacunada con la pauta autorizada, se plantea la posibilidad de que la población vacunada con pauta completa o algunos grupos de población más vulnerables, deban recibir una dosis adicional de vacuna en los próximos meses que mejore su protección.

Se considera importante distinguir entre dosis de recuerdo, para personas que respondieron a la primovacunación, y dosis adicional, para personas con el sistema inmune debilitado que no respondieron adecuadamente a la primovacunación. Las dosis de recuerdo se administrarían a personas vacunadas para restaurar la protección si se pierde con el tiempo. Las dosis adicionales formarían parte de la pauta de primovacunación y se administrarían a personas que, por tener el sistema inmune debilitado, no alcanzan el nivel de protección adecuado a la pauta establecida de vacunación para la población general¹.

A continuación, se revisa la evidencia disponible en cuanto a la evolución de la efectividad de las vacunas en la población general y en personas con inmunosupresión.

2. Población general

El análisis de los datos de seguimiento a seis meses de la fase III del ensayo clínico principal de la vacuna Comirnaty ha mostrado que la eficacia a lo largo del periodo fue del 91% (IC 95%: 89-93), aunque descendió al 83,7% (IC: 75-90) desde los 4 meses tras la segunda dosis y hasta los 6, por lo que se estima un descenso medio de aproximadamente el 6% bimestralmente. Esta eficacia no varió significativamente en función de la edad (16 a \geq 75 años) y se mantuvo en áreas con alta circulación de variantes (VOC), incluida la variante beta².

En cuanto a la vacuna Spikevax se han comunicado datos de persistencia de anticuerpos hasta los seis meses tras la segunda dosis³. Al analizar los niveles de anticuerpos neutralizantes, la media geométrica de su concentración fue significativamente menor en los de 56 a 70 y en los

de 71 o más años, respecto de los de 18 a 55 años. En nota de prensa la farmacéutica Moderna ha publicado los datos definitivos de la fase III del ensayo COVE en los que la eficacia de la vacuna a los seis meses llegaba al 93%⁴. En relación con la duración de la respuesta inmune y sus efectos sobre las variantes, todos los sueros de los vacunados, a los seis meses tras la segunda dosis, neutralizaban las cepas D614G y las epsilon, pero fueron menos (88%, 96%, 96%, 88%, 85% y 54%) los que neutralizaban las variantes WA1, alfa, delta, iota, gamma y beta, respectivamente⁵.

Johnson & Johnson/Janssen ha evaluado las respuestas de células B y T en individuos de menos de 55 años a los 8 meses tras la administración de una dosis única de vacuna y las respuestas de anticuerpos neutralizantes frente a las variantes alfa, kappa, delta, gamma, epsilon y beta. Las respuestas inmunes humorales y celulares decaen mínimamente durante los ocho meses de seguimiento. Adicionalmente, a lo largo del seguimiento, se observó una expansión en la amplitud de los anticuerpos neutralizantes, especialmente los dirigidos a la variante delta y, en menor medida frente a las variantes beta y P.1.⁶.

Un estudio longitudinal de cohortes en el Reino Unido en adultos de edad media de 63 años analizó la IgG-anti S **entre los días 14 y 154 (mediana de 42 días)** tras la segunda dosis de Vaxzevria. Se observó una tendencia decreciente significativa con el paso del tiempo en forma de una reducción de los niveles de anticuerpos en cinco veces entre los días 21-41 y 70 o más días tras la segunda dosis⁷.

Recientemente se han publicado varios estudios procedentes de los Estados Unidos. En uno de ellos se ha evaluado en internos de residencias de mayores la efectividad de las vacunas de ARNm en evitar la infección en el periodo inmediatamente posterior al inicio de la campaña de vacunación (marzo-mayo 2021) y en el periodo con amplia circulación de la variante delta (junio-agosto 2021). En el primer periodo la efectividad de cualquiera de las dos vacunas de ARNm fue del 74,7% (70-79) para descender en el segundo al 53,1% (49-57)⁸. En ese mismo país y en sanitarios se midió la efectividad de las vacunas de ARNm y de adenovirus 26 en evitar la infección por SARS-CoV-2 entre diciembre 2020 y agosto 2021. Aunque las diferencias no fueron significativas, la efectividad fue del 85% (68-93) en aquellos en los que habían transcurrido menos de 120 días desde la finalización de la pauta de vacunación para bajar al 73% (49-86) cuando el tiempo sobrepasaba los 150 días (cuando era máxima la circulación de la variante delta). En el periodo previo al predominio de esa variante la efectividad de las vacunas fue del 91% (81-96) y del 66% (26-84) cuando predominaba⁹. Del mismo modo se ha evaluado la efectividad de las vacunas de ARNm frente a las hospitalizaciones entre los meses de marzo y julio de 2021 en pacientes con mediana de edad de 59 años, incluidos aquellos con patologías crónicas de base o con condiciones de inmunosupresión. En las 2 a 12 semanas tras recibir la pauta completa de vacunación fue del 86% (82-90) y del 84% (77-90) entre las semanas 13 y 24 ($p=0.854$)¹⁰. Para finales de julio 2021, con el 88% y el 91% de aislamientos de la variante delta, las tasas de infecciones y hospitalizaciones en personas no vacunadas fueron 4,9 y 29,2 veces superiores, respecto de las que recibieron la pauta completa de cualquiera de las tres vacunas autorizadas en los Estados Unidos, aunque los valores de los umbrales de ciclo fueron similares entre no vacunados, parcialmente vacunados y completamente vacunados¹¹.

En un estudio retrospectivo de cohortes¹² llevado a cabo en Israel analizaron si el tiempo transcurrido entre la segunda dosis de Comirnaty se asociaba con aumento del riesgo de infección (PCR positiva) en vacunados que tenían una edad media de 47 años. Durante el estudio (mayo y julio de 2021) la mayoría de las infecciones fueron causadas por la variante delta. Se constató una mayor tasa de positividad de la PCR en aquellos que recibieron la segunda dosis al menos 146 días antes de la realización del mismo, en comparación con los que la recibieron con menos de ese intervalo. La OR fue de 3,00 (1,86-5,11) en los de más de 60 años, de 2,29 (1,67-3,17) en los de 40 a 59 años y de 1,37 (1,27-2,37) para los de 18 a 39 años. Un estudio similar en el mismo país se midió el riesgo de infección (PCR positiva entre junio y julio 2021) en

previamente vacunados con Comirnaty según el momento en el que completaron la pauta (enero-febrero 2021 frente a marzo-abril 2021). Tras el ajuste por comorbilidades el riesgo aumento significativamente en un 53% (40-68) en los vacunados en enero-febrero ($p<0.001$), similar en todos los grupos de edad. Adicionalmente, se encontró que los vacunados en enero 2021 tuvieron un aumento del riesgo de 2,26 (1,80-3,01) respecto de los que recibieron la vacuna en abril 2021¹³.

Un estudio en el Reino Unido comparó las infecciones por SARS-CoV-2 entre vacunados y no vacunados entre diciembre 2020 y mayo 2021 (predominio de la variante alfa) y de mayo a agosto de 2021 (predominio de la variante delta). Para las dos vacunas en uso en el país, Comirnaty y Vaxzevria, la protección frente a la infección sintomática descendió desde un 97% (96-98) a un 84% (82-86) para la primera y de un 97% (93-98) al 71% (66-74) para la segunda¹⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), con fecha 10 de agosto de 2021 considera que no es necesaria esta dosis de refuerzo para toda la población que se encuentre vacunada con la pauta completa, considerando más prioritario alcanzar altas coberturas de vacunación en los grupos de riesgo en todo el mundo. La Unión Europea también espera más información científica que avale esta recomendación, antes de tomar esta decisión, si bien están preparados para esta posibilidad¹⁵.

De manera conjunta, la EMA (European Medicines Agency) y el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) consideran que es todavía muy pronto para confirmar si será necesaria una dosis de recuerdo en las personas vacunadas, pues no se dispone de información suficiente para conocer la duración de la protección generada por la vacunación¹⁶.

La FDA (*Food and Drug Administration*) y los CDCs (*Centers for Disease Control and Prevention*) publicaron una declaración conjunta el 8 de julio de 2021¹⁷ en la que no consideraban necesario el refuerzo en aquel momento. No obstante, la FDA ha autorizado el uso de una dosis adicional de vacuna Comirnaty o Spikevax para ciertas situaciones de inmunosupresión y para receptores de trasplantes de órgano sólido, a administrar al menos 28 días después de la segunda dosis¹⁸. Finalmente, el 18 de agosto la FDA anunció que posiblemente administrarán una dosis de refuerzo a partir del otoño para inducir una inmunidad más duradera¹⁹. La ACIP todavía está valorando el uso de dosis de recuerdo en grupos de población²⁰.

Varios estudios indican que los anticuerpos aumentan de forma importante tras una tercera dosis. Actualmente quedan pocas dudas de la relación existente entre los títulos de anticuerpos de unión con los neutralizantes y de éstos con la protección clínica, sin embargo, no hay un parámetro subrogado de protección y todavía no está totalmente claro el papel de la inmunidad celular respecto a la protección²¹.

3. Personas con inmunosupresión grave

Las personas en situación de gran inmunosupresión por patologías subyacentes (en general, trasplantados de progenitores hematopoyéticos, trasplantados de órgano sólido, fallo renal crónico, infección por VIH con bajo recuento de CD4 ($<200/\text{ml}$), algunas inmunodeficiencias primarias) y aquellas sometidos a ciertas terapias inmunosupresoras podrían tener una respuesta inmune inferior a la de la población general tras las pautas convencionales de las vacunas frente a COVID-19 y por tanto, una menor efectividad de la vacunación^{22,23,24,25} y un incremento del riesgo de clínica grave y fallecimiento^{26,27}. Además, es más probable que transmitan el virus a sus contactos domiciliarios²⁸. Son ya varias las publicaciones que se hacen eco de esa situación y no son pocas las que abogan por la administración de dosis suplementarias de vacunas.

Por otra parte, y tras una infección por SARS-CoV-2, los pacientes inmunodeprimidos muestran una seroconversión disminuida o retrasada, un aumento de la excreción vírica y una dis regulación inmune mantenida²⁹. Es bastante plausible, por otra parte, que padezcan una infección tras la vacunación (*breakthrough*)³⁰ y que la efectividad de la vacuna sea inferior respecto a los inmunocompetentes³¹.

Además, hay que tener en cuenta que los pacientes inmunodeprimidos en los cuales persiste la infección por SARS-CoV-2 pueden generar nuevas variantes de SARS-CoV-2 más transmisibles o más patógenas^{32,33,34}.

Por tanto, siendo muy razonable que los graves inmunodeprimidos no respondan adecuadamente a una pauta convencional de vacunación y a la vista de la posibilidad de que sean el origen de nuevas variantes, se considera conveniente revisar la pertinencia de administrar una dosis adicional en determinados grupos específicos de población con mayor vulnerabilidad.

A continuación, se analizan los resultados que a este respecto se han publicado y se propone analizar aquellas condiciones clínicas que justificarían la adopción de esquemas de vacunación no convencionales.

3.1. Respuesta inmune en función de las patologías de base y de los tratamientos inmunosupresores

Los datos disponibles hasta la fecha proceden de ensayos clínicos llevados a cabo, en gran medida, con vacunas de ARNm en los que se ha determinado que es distinta la respuesta inmune según la condición clínica subyacente (figuras 1 y 2). Claramente es en las personas con trasplante de órgano sólido donde se observa que la respuesta es inferior^{35,36,37,38,39}, aunque ciertos tratamientos inmunosupresores también son capaces de interferir de manera importante y, especialmente, los anti-CD20 (como rituximab y ocrelizumab)^{40,41,42,43}, los inhibidores de la JAK-quinasa de Bruton⁴⁴ y los inmunomoduladores fingolimod e infliximab^{41,42,45,46}. La respuesta también disminuye, aunque en menor medida, con abatacept, micofenolato⁴⁷, con las dosis altas y prolongadas de esteroides y con metotrexato⁴⁸. El impacto no es tan alto con los tratamientos de agentes biológicos anticitoquinas, los inhibidores de la JAK-quinasa y los inhibidores de la calcineurina³⁸. En definitiva, alrededor de un 40% de los pacientes que recibieron terapia deplecionadora de células B y glucocorticoides no mostraron seroconversión tras vacunación con ARNm⁴⁹.

Al analizar la respuesta inmune a la vacuna Comirnaty frente a las variantes (VOC) en enfermos con enfermedades inflamatorias sistémicas se ha comprobado que solo el 5% y el 0% de los tratados con rituximab generaron anticuerpos neutralizantes frente a las variantes alfa y delta, respectivamente, mientras que el metotrexato anuló las respuestas celulares a la vacuna. En relación con otros regímenes terapéuticos, la vacuna indujo una menor respuesta humoral respecto a los controles pero sin afectación de las respuestas celulares T⁵⁰. En cuanto a los receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos se correlacionó -con títulos potencialmente protectores de IgG anti-S (RBD)⁵¹- el intervalo entre el trasplante y la vacunación, que tuvo lugar al menos doce meses más tarde, y un recuento linfocitario por encima de 1G/l en el momento de la vacunación. Los datos disponibles parecen mostrar que los inmunosupresores afectan principalmente a la inmunidad humoral, pero no necesariamente anulan la respuesta de células T posvacunal^{52,53,54}.

En pacientes con infección por VIH, una dosis de vacuna de Comirnaty indujo respuesta de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor (RBD, de *Receptor Binding Domain*) en todas las personas vacunadas, aunque inferiores en aquellas con bajo recuento de linfocitos CD4+⁵⁵, pero tras una pauta completa con esa misma vacuna la respuesta inmune humoral y celular fue

similar a la de personas sanas⁵⁶. Con la vacuna Vaxzevria se constató una respuesta inmune similar⁵⁷.

Aunque, en general, los pacientes en hemodiálisis desarrollan una respuesta sustancial a las vacunas de ARNm^{37,58}, en algunos pueden observarse respuestas inferiores a los controles.

Figura 1. Porcentaje de pacientes con respuestas de anticuerpos tras dos dosis de vacunas de ARNm, según patología de base⁵⁹

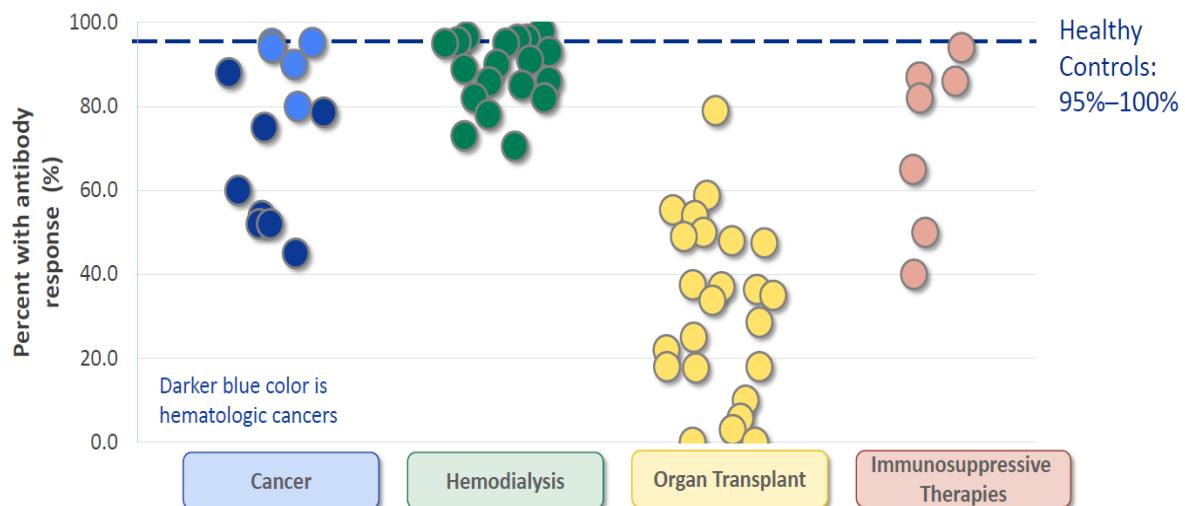
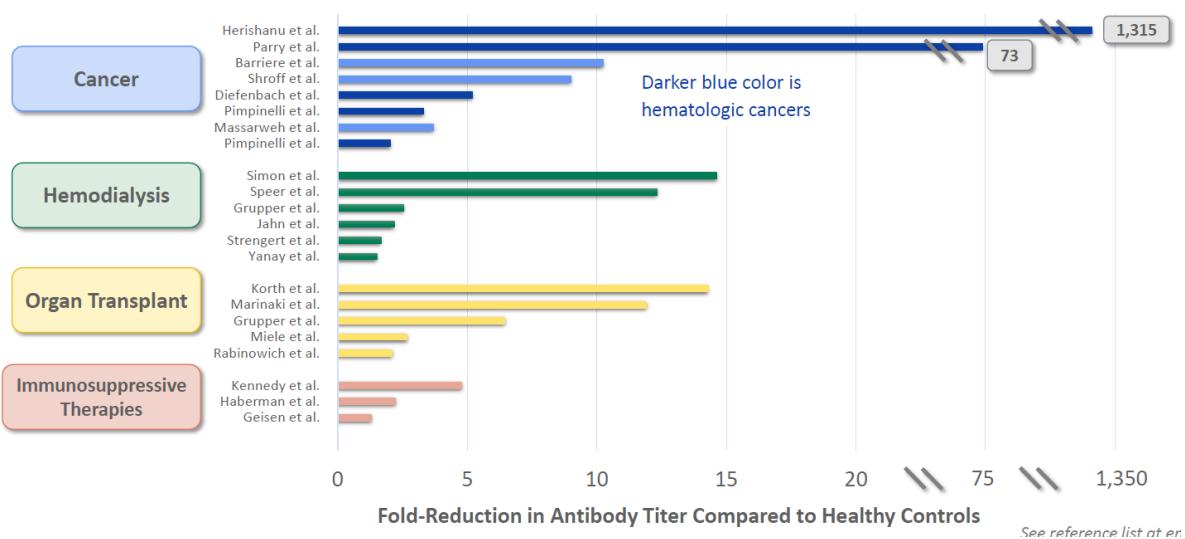


Figura 2. Reducción en los títulos de anticuerpos tras dos dosis de vacunas de ARNm en inmunodeprimidos, en relación con población sana⁵⁹



3.2. Inmunogenicidad de dosis adicionales de vacuna de ARNm

A la vista de las evidencias de COVID-19 en pacientes transplantados que habían recibido una pauta completa de vacuna Comirnaty, Spikevax o de vacuna de Janssen^{60,61,62}, son ya varias las experiencias de administración de una tercera dosis de vacuna en personas con trasplante de órgano sólido.

- En uno de los estudios⁶³ se administró una tercera dosis de Comirnaty a los **61±1 días** tras la segunda dosis a personas con trasplante de riñón (78), hígado (12), pulmón o corazón (8) y páncreas (3) que habían recibido el esquema de dos dosis a los 97±8 meses tras el trasplante y que se encontraban en tratamiento inmunosupresor. La respuesta mejoró de una manera significativa tras esa tercera dosis (figura 3), sin casos de COVID-19 y sin registrarse efectos adversos graves.
- Un segundo estudio⁶⁴ analizó la respuesta inmune, a **los 67 días** (54-81 días) tras la segunda dosis de la pauta de vacunación, tras la administración de una dosis de Spikevax, Comirnaty o de vacuna de Janssen. Los títulos de anticuerpos de esa tercera dosis aumentaron en un tercio de los pacientes con títulos negativos y en todos los pacientes que tenían títulos bajos tras la segunda dosis. El perfil de reactogenicidad fue aceptable.
- En un estudio prospectivo longitudinal con 61 transplantados de riñón que recibieron tres dosis de Comirnaty en esquema **0, 21 y 49 días**, a una media de 4,5 años tras el trasplante y en terapia inmunosupresora de mantenimiento, aumentó significativamente el porcentaje de los que seroconvirtieron y la media geométrica de anticuerpos entre la segunda y la tercera dosis. La actividad neutralizante sérica también aumentó con carácter significativo frente a la cepa Wuhan, a la variante alfa, beta y gamma y las reacciones adversas fueron leves⁶⁵ (figura 4).
- En otro estudio en 159 transplantados de riñón que recibieron dos dosis de Spikevax, el 49% respondió de los no respondedores sí lo hizo a una tercera dosis recibida a los **51 días** de la segunda (48-59 días). La ausencia de respuesta inmune se asoció a la triple medicación con micofenolato, tacrolimus y esteroides⁶⁶.
- En un estudio observacional longitudinal en 31 transplantados de órgano sólido con una mediana de edad de 60 años y que habían recibido dos dosis de vacuna de ARNm, una dosis adicional de vacuna de ARN o de J&J a los **83 días** (62 – 105) de la segunda incrementó los títulos de anticuerpos frente a S1 y RBD (tras la dosis adicional fueron seropositivos a esos antígenos el 71% y el 77%, respectivamente), aunque con valores inferiores a los de individuos sanos que recibieron dos dosis. Aunque sin significación estadística, se observó una tendencia a mejores respuestas cuando la dosis adicional era de ARNm. Una respuesta similar se constató respecto a la actividad neutralizante del plasma. Esta actividad fue extensiva a las variantes analizadas alfa, beta, gamma y delta⁶⁷.

Las respuestas a una tercera dosis de vacuna de ARNm (Comirnaty) a **los 78 días** (47-114 días) tras la segunda también se midieron en 43 pacientes con leucemia linfocítica crónica, linfoma B no Hodgkin y mieloma múltiple⁶⁸. Las tercera dosis estimularon las respuestas inmunes humorales y celulares en todos los pacientes excepto en aquellos con leucemia linfocítica y/o en los que habían recibido terapia con fármacos anti-CD20 en los doce meses previos.

En personas dializadas (hemodiálisis o diálisis peritoneal), en ausencia de tratamiento inmunosupresor, la seroconversión tras dos dosis de Comirnaty alcanzó el 84,1%. En las que no seroconvirtieron, el 41% lo consiguió tras una tercera dosis administrada **al mes de la segunda**⁶⁹.

En todas las situaciones anteriores la decisión de administrar una dosis adicional se basó en la serología (seroconversión de IgG-AntiS/RBD/N) pre y posvacunal^{59,60,61,63,64} o en una determinación de IgG-AntiRBD inferior a 50 AU/ml (ARCHITECT IgG1Quanttest, Abbott)⁶¹ o a 100 U/ml (Elecys Anti-SARS-CoV-2 immunoassay, Roche)⁷⁰. Algunos autores proponen la serología postvacunal (Anti-S o Anti-RBD) a los 28-42 días tras la segunda dosis de vacuna. Se considerarían adecuados los títulos de anticuerpos que sean al menos similares a los observados en los adultos inmunocompetentes, utilizando la misma técnica. Los niveles bajos o indetectables podrían

sugerir ausencia de protección aunque las células B y T de memoria podrían evitar los cuadros clínicos graves⁷¹.

Figura 3. Inmunogenicidad tras una tercera dosis de vacuna de ARNm en trasplantados de órgano sólido⁶³

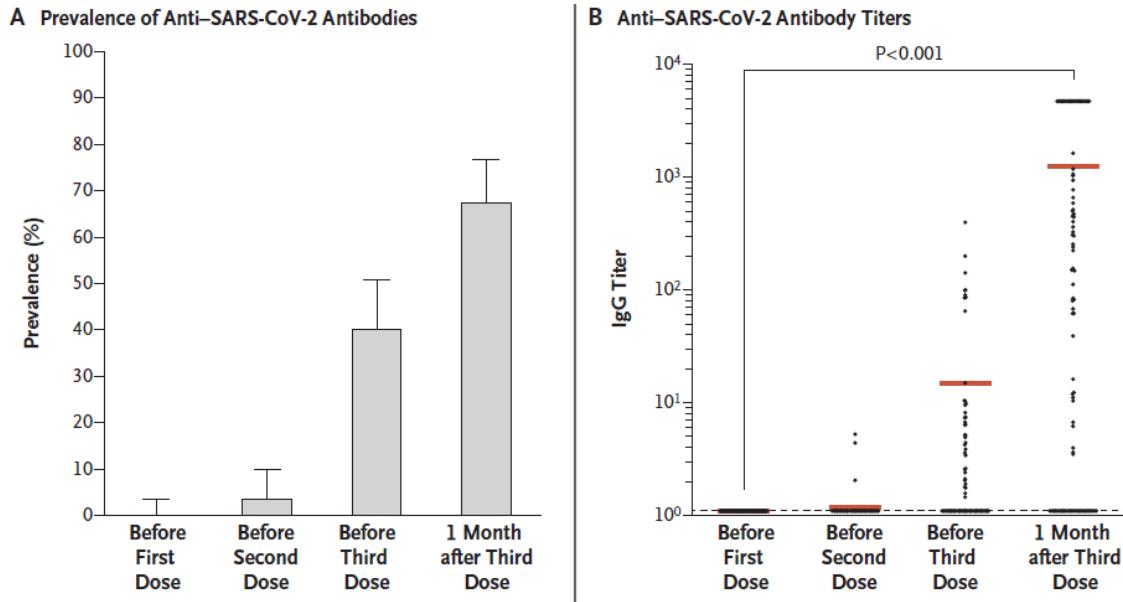
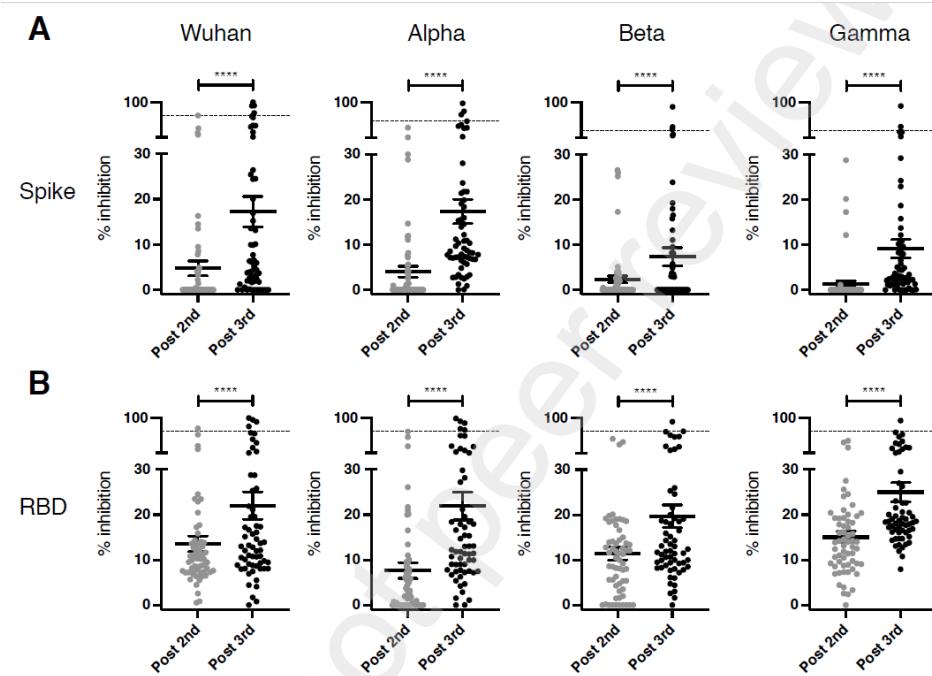


Figura 4. Respuestas neutralizantes frente a variantes (VOC) en trasplantados de riñón tras vacuna Comirnaty⁶⁵



3.3. Posición de autoridades sanitarias de otros países

Algunos países han establecido recomendaciones de administración de dosis adicional o de recuerdo (tabla 1), sin embargo, la evidencia científica que indique que es necesaria esta vacunación aún es limitada.

Tabla 1. Recomendación de dosis adicional o de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en países de la UE/EEE (actualizada 1 septiembre 2021)

PAÍS	RECOMENDACIONES
ALEMANIA	Dosis adicional a la población más vulnerable (severamente inmunodeprimida) a partir de septiembre y a los que recibieron pauta homóloga con Vaxzevria o vacuna de Janssen, al menos 6 meses después de haber completado la vacunación.
AUSTRIA	Dosis adicional en > 65 años, residentes de centros asistenciales de mayores, personas con inmunosupresión y enfermedades crónica y en personas vacunadas con Vaxzevria o vacuna de Janssen, personal sanitario, sociosanitario y de centros educativos, con una vacuna de ARNm, a los 6-9 meses de la 2ª dosis en personas de riesgo y a los 9-12 meses en el resto.
BELGICA	3ª dosis a personas con inmunodeficiencias congénitas, en diálisis, pacientes VIH positivos con CD4 < 200/mm ³ , con cáncer hematológico o de órganos sólido en tratamiento activo, receptores de trasplante y personas con tratamientos inmunosupresores.
BULGARIA	-
CROACIA	-
CHIPRE	-
DINAMARCA	3ª dosis a personas con inmunosupresión después de valoración individual.
ESLOVAQUIA	-
ESLOVENIA	3ª dosis a personas vulnerables, un grupo que incluye receptores de trasplantes de órganos, personas inmunodeprimidas y pacientes con enfermedades crónicas.
ESTONIA	-
FINLANDIA	-
FRANCIA	3ª dosis en pacientes con inmunosupresión, 4 semanas después de la 2ª dosis y a partir de septiembre a personas más ancianas y frágiles. Una dosis de refuerzo a los > 65 años, así como con comorbilidades, 6 meses después de la vacunación completa
GRECIA	-
HUNGRÍA	Opción de recibir la 3ª dosis al menos 4 meses de haber recibido la última. Deja a decisión médica la vacuna a utilizar. La recomiendan especialmente en mayores, personas con enfermedades crónicas o con inmunosupresión
ISLANDIA	-
IRLANDA	Plan de ofrecer una 3ª dosis a mayores de 80 años; residentes de centros asistenciales mayores de 65 años; trabajadores de la salud; y personas con determinadas afecciones médicas. Los que tienen entre 60 y 79 años son los siguientes en la lista, pero el gobierno ha dicho que aún se están tomando decisiones sobre a quién se le debe ofrecer un refuerzo después del primer grupo.
ITALIA	-
LIECHTENSTEIN	Personas severamente inmunocomprometidas en caso de que tengan poco o no tengan anticuerpos, con una vacuna de ARNm. No se recomiendan serologías para la población general.
LETONIA	-
LITUANIA	3ª dosis a pacientes con inmunosupresión (enfermedades oncohematológicas, diálisis, trasplante de órgano sólido) a los 180 días de la 2ª dosis
LUXEMBURGO	3ª dosis en pacientes con inmunosupresión (receptores de trasplante de órganos o de células madre hematopoyéticas y a los pacientes sometidos a quimioterapia linfopénica o terapia inmunosupresora, según un esquema de 1ª-2ª-3ª dosis a las 0, 4 y 12 respectivamente. La 3ª dosis también se puede administrar después de la 12ª semana, en caso de ponerse al día con una vacunación anterior.
MALTA	planea ofrecer 3ª dosis a inmunosuprimidos y personas en residencias de mayores
NORUEGA	-
PAÍSES BAJOS	Se anunciará en septiembre
POLONIA	En consideración para personas con inmunosupresión grave..
PORTUGAL	Esperará al anuncio de la EMA
REP CHECA	En consideración para personas con inmunosupresión, especialmente en receptores de trasplantes.
RUMANÍA	-
SUECIA	Empezará a administrar la 3ª dosis en otoño (probablemente solo a grupos de alto riesgo).

La *Haut Autorité de Santé* de Francia⁷² recomienda una tercera dosis a las cuatro semanas de la segunda en: TOS, TPH, quimioterapia inductora de linfopenia, inmunosupresores potentes (antimetabolitos del tipo de micofenolato mofetil, tacrolimus y azatioprina) y anti-CD20, pacientes en diálisis crónica y en algunas inmunodeficiencias primarias. Recomienda, adicionalmente, la vacunación de los contactos próximos con la pauta convencional.

El *Joint Committee on Vaccination and Immunization* del Reino Unido⁷³ propone en una primera fase la revacunación de los inmunodeprimidos o los considerados como clínicamente muy vulnerables de 16 o más años, los que habitan en residencias de la tercera edad, los de 70 o más años y los trabajadores sociosanitarios de primera línea.

Las autoridades sanitarias de Israel⁷⁴ han propuesto la revacunación de los TPH, TOS, hemopatías malignas, enfermedades autoinmunes y los que se encuentren bajo tratamiento inmunosupresor.

Por su parte, los CDC/FDA de los Estados Unidos han emitido un documento conjunto en el que no recomiendan a día de hoy dosis de recuerdo en las personas bien vacunadas⁷⁵ y entretanto revisan la seguridad, inmunogenicidad humoral y celular, logística, intervalos y viabilidad de pautas heterólogas en relación a las revacunaciones recomiendan la vacunación de las personas de 12 o más años que son contactos de inmunodeprimidos. Los CDC de los Estados Unidos han recomendado, tras la reunión del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de 12 de agosto una tercera dosis de vacuna de ARNm para cierto tipo de situaciones de inmunosupresión⁷⁶.

Tabla 2. Recomendación de dosis adicional o de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en otros países fuera de la UE (actualizada 26 agosto 2021).

PAÍS	RECOMENDACIONES
REINO UNIDO	<p><u>Etapa 1. A las siguientes personas se les debe ofrecer una tercera dosis de la vacuna de refuerzo COVID-19 y la vacuna anual contra la gripe tan pronto como sea posible a partir de septiembre de 2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- adultos de 16 años o más que están inmunosuprimidos- los que viven en residencias de ancianos para adultos mayores- todos los adultos de 70 años o más- adultos de 16 años o más que se consideran clínicamente extremadamente vulnerables- trabajadores sanitarios y de asistencia social de primera línea <p><u>Etapa 2. A las siguientes personas se les debe ofrecer una tercera dosis de vacuna de refuerzo COVID-19 tan pronto como sea posible después de la etapa 1, junto con la vacunación de la gripe:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- todos los adultos mayores de 50 años- adultos de 16 a 49 años que están en un grupo de riesgo de influenza o COVID-19. (Consulte el Libro Verde para obtener detalles sobre los grupos en riesgo)- contactos domésticos adultos de personas inmunodeprimidas
EEUU	Dosis de recuerdo a partir del otoño a los vacunados con Comirnaty y Spikevax. Está por decidir una dosis adicional en los vacunados con la vacuna de Janssen. Dosis adicional en personas con inmunosupresión. Pendiente decisión ACIP en dosis de recuerdo en población general.
CANADÁ	No recomiendan una dosis de recuerdo por el momento
ISRAEL	3 ^ª dosis en todas las personas, 6 meses tras haber completado la pauta convencional
RUSIA	Ya está administrando vacunas de refuerzo desde julio a las personas vacunadas hace 6 meses o más
INDONESIA	Administraran una 3 ^ª dosis a los trabajadores sanitarios
TURQUÍA	3 ^ª dosis a los trabajadores de la salud y a las personas de 50 años o más (independientemente del tipo de vacuna administrada en 1 ^ª y 2 ^ª dosis)
AUSTRALIA	No se recomiendan dosis adicionales

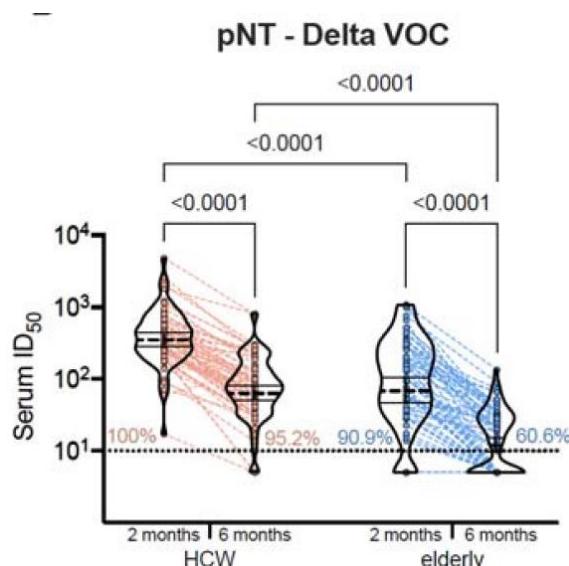
4. Personas residentes en centros de mayores

Existe una amplia evidencia científica de que las personas mayores tienen más riesgo de morbilidad, ingresos hospitalarios y muerte por COVID-19, situación que se agrava si estas personas están institucionalizadas⁷⁷.

Por otro lado, el envejecimiento provoca un deterioro del sistema inmunitario o inmunosenescencia, que afecta a todos los elementos de la respuesta inmunitaria, así como al desarrollo de memoria inmunológica asociada a la vacunación⁷⁸.

Los datos disponibles hasta la fecha obtenidos en la vida real apuntan a que la efectividad de la vacunación es alta en los mayores de 65 años para prevenir la enfermedad grave y la muerte^{79,80,81}. No obstante, es muy probable que la menor respuesta humoral y celular^{82,83}, unido a su menor duración en los mayores⁸⁴, haga necesario valorar la administración de dosis de recuerdo. Sin embargo, todavía no se tiene evidencia de una disminución de la efectividad de la vacunación frente a enfermedad grave, a excepción de la experiencia recientemente publicada (*preprint*) en Israel⁸⁵.

Figura 5. Neutralización del suero frente a la variante delta a los dos y seis meses tras la vacunación con Comirnaty en sanitarios y en personas mayores (mediana de 82,5 años)⁸⁴



5. Conclusiones y propuesta de recomendaciones

En el momento actual no se dispone de datos sólidos (epidemiológicos, virológicos y de seguridad, inmunogenicidad, logística, intervalos y pautas a utilizar) que apunten a una política de administración de dosis de recuerdo en la población general. Además, debe tenerse en cuenta que todavía no disponemos de una vacuna con la indicación de dosis de recuerdo en su ficha técnica.

La evidencia científica muestra que en las personas en situación de grave inmunosupresión es muy plausible una respuesta inmune inadecuada (seroconversión) a una pauta convencional de vacunación. Sin embargo, se considera importante contar con evidencias de los beneficios que una dosis adicional aportaría en términos de mejora de la respuesta inmune y de efectividad clínica, así como de la seguridad de su administración. Como se describe en el texto, solo se dispone de sólidas evidencias para algunas condiciones clínicas.

Tras haber consultado con la Federación de Asociaciones Científico Médicas (FACME), desde la Ponencia y el GTT se proponen las siguientes recomendaciones:

- Administrar una dosis adicional para completar la pauta de vacunación en las **personas que se encuentren recibiendo o hayan recibido terapia inmunosupresora con motivo de un trasplante de órgano sólido**, independientemente del tiempo transcurrido. Se administrará vacuna de ARNm, al menos 28 días tras haber recibido la segunda dosis. **Se estima que alrededor de 60.000 personas tienen un trasplante de órganos sólido en España.**
- Considerando la evidencia de la respuesta inadecuada a la pauta de vacunación convencional y el alto riesgo de enfermedad grave y muerte en caso de infección por SARS-CoV-2, se recomienda la administración de una o **dos dosis adicionales (a valorar de manera individualizada)** de vacuna ARNm en pacientes **receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos** (**alrededor de 20.000 personas en España**) y en personas en **tratamiento con fármacos anti-CD20** (entre los que se encuentran rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab, ibritumumab tiusetan veltuzumab y tositumomab; veltuzumab -no autorizado en la UE- y tositumomab -no comercializado en España-). Es difícil estimar el total de personas con estos tratamientos en España. Se calcula que alrededor de 150.000 personas están en tratamiento con fármacos inmunomoduladores o biológicos, incluyendo anti-CD-20.
 - o **Recibirán una dosis adicional de vacuna los pacientes que en los dos años previos hayan sido receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos siempre que tras el trasplante hubieran recibido dos dosis de vacunas COVID-19.**
En el caso de trasplante reciente que previo al mismo hubiera recibido dos dosis de vacuna COVID-19, se recomienda la administración de dos dosis adicionales de vacuna, comenzando entre dos y seis meses tras el procedimiento.
En el caso de no haber recibido previamente vacunas COVID-19, el esquema de vacunación será de tres dosis
 - o **En personas en tratamiento con fármacos anti-CD20, la dosis adicional debe administrarse durante el tratamiento (a ser posible 15 días antes del ciclo de medicación que le corresponda).** Dada la larga duración y el poder inmunosupresor de los fármacos anti-CD20, los pacientes se seguirán considerando inmunodeprimidos (durante un periodo de 3 meses para todos los fármacos anti-CD20 y de 6 meses para rituximab), por lo que aquellos que una vez concluido el tratamiento hubieran recibido durante el mismo dos dosis de vacuna serían, por tanto, en el periodo de inmunosupresión explicitado, candidatos a recibir esa dosis adicional (tercera)⁴⁹.
- Las vacunas a administrar como dosis adicional serán de ARNm, **preferiblemente el mismo tipo de vacuna que la administrada con anterioridad.**
- **Continuar la revisión de la evidencia de los beneficios que una dosis adicional puede aportar en otras situaciones de inmunodepresión, como en pacientes oncohematológicos en tratamiento quimio-radioterápico y en aquellas personas con patologías de base que cursan con inmunosupresión o que son tributarias de tratamiento inmunosupresor. Se irán emitiendo recomendaciones adicionales para los pacientes con alteración de la respuesta inmune a medida que se vayan incorporando evidencias.**

- Vacunación **con la pauta convencional de los convivientes domiciliarios de los pacientes con inmunosupresión. Es decir, a estas personas no se administrará dosis adicional.**
- Mantener las medidas no farmacológicas de control de la infección, tanto en las y los pacientes con inmunosupresión y como en sus contactos.
- Se recomienda **NO realizar pruebas de detección de anticuerpos para conocer la respuesta a la vacunación.** Se recuerda que la respuesta inmune es más compleja que un título de anticuerpos determinado y que no existe, en este momento, un parámetro subrogado de protección (título de anticuerpos que puede ser considerado como predictivo de protección tras la vacunación).

6. Referencias bibliográficas

- ¹ ECDC. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. Technical report, 1 September 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-public-health-considerations-additional-vaccine-doses>
- ² Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19. medRxiv 2021.07.28.21261159; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159>
- ³ Doria Rose N, Suthar M. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. N Eng J Med 2021;384:2259-2261
- ⁴ Moderna. Moderna reports second quarter fiscal year 2021 financial results and provide business updates. August 5, 2021. Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-reports-second-quarter-fiscal-year-2021-financial>
- ⁵ Pegu A, O'Connell S, Schmidt S, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science 12 Aug 2021:eabj4176. DOI: 10.1126/science.abj4176
- ⁶ Barouch D, Stephenson K, Sadoff J, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COV2.S Vaccination. N Eng J Med. DOI: 10.1056/NEJMc2108829
- ⁷ Shrotri M, Navaratnam A, Nguyen V, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. The Lancet, July 15, 2021. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01642-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01642-1)
- ⁸ Nanduri S, Pilishvili T, Derado G et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. MMWR Early release August 18, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e3.htm>
- ⁹ Fowlkes A, Gaglani M, Groover K et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. MMWR Early release August 24, 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e4.htm?s_cid=mm7034e4_x
- ¹⁰ Tenforde M, Self W, Naioti E, et al. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021. MMWR Early release August 14, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e2.htm>
- ¹¹ Griffin J, Haddix M, Danza Ph et al. SARS-CoV-2 Infections and Hospitalizations Among Persons Aged ≥ 16 Years, by Vaccination Status — Los Angeles County, California, May 1–July 25, 2021. MMWR Early release 24 August, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e5.htm>
- ¹² Israel A, Merzon E, Schäffer A, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARSCoV-2 infection in a large cohort. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.03.21261496>
- ¹³ Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine;Preliminary Study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.29.21261317>

- ¹⁴ Pouwels K, Pritchard E, Matthews Ph, et al. Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. Disponible en: <https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/finalfinalcombinedve20210816.pdf>
- ¹⁵ Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses. OMS. 10 de agosto 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>
- ¹⁶ EMA and ECDC update on COVID-19. 14 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-update-covid-19>
- ¹⁷ Joint CDC and FDA Statement on Vaccine Boosters. 8 julio de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-vaccine-boosters>
- ¹⁸ Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals. FDA. 12 de agosto 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>
- ¹⁹ Joint Statement from HHS Public Health and Medical Experts on COVID-19 Booster Shots. FDA. 18 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-statement-hhs-public-health-and-medical-experts-covid-19-booster-shots>
- ²⁰ Oliver S. Framework for booster doses of COVID-19 vaccines. ACIP Meeting Minutes. August 30, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/09-COVID-Oliver-508.pdf>
- ²¹ Breathnach AS, Duncan CJA, Bouzidi KE, et al. Prior COVID-19 protects against reinfection, even in the absence of detectable antibodies. J Infect. 2021 Aug; 83(2):237-279.
- ²² Whitaker H, Tsang R, Byford R, et al. Pfizer-BioNTech and Oxford AstraZeneca COVID-19 vaccine effectiveness and immune response among individuals in clinical risk groups. <https://khub.net/documents/135939561/430986542/RCGP+VE+riskgroups+paper.pdf/a6b54cd9-419d-9b63-e2bf-5dc796f5a91f>
- ²³ Chodick G, Tene L, Rotem R, et al. The effectiveness of the two-dose BNT162b2 vaccine: analysis of real world data. *Clinical Infectious Diseases*, ciab438, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab438>
- ²⁴ Khan N, Mahmud N. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a Veterans Affairs Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients with Diverse Exposure to Immunosuppressive Medications. *Gastroenterology* DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.044>
- ²⁵ Tenforde M, Patel M, Ginder A, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21259776>
- ²⁶ Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: a systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer*. 2020;139:43-50
- ²⁷ Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-440
- ²⁸ Lewis N, Chu V, Ye D, et al. Household Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 in the United States. *Clin Infect Dis* ciaa1166, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1166>
- ²⁹ Abdul-Jawad S, Baù L, Alaguthurai T, et al. Acute immune signatures and their legacies in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infected cancer patients. *Cancer Cell* 2021; 39: 257–75.e6.
- ³⁰ Tenforde M, Patel M, Ginde A, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21259776>
- ³¹ Chemaitelly H, AIMukdad S, Joy J, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in immunosuppressed kidney transplant recipients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.07.21261578>
- ³² Corey L, Beyrer C, Cohen MS, et al. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):562-566.
- ³³ Choi B, Choudhary M, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Eng J Med* 2020;383:2291-2293

- ³⁴ Kemp S, Collier D, Dahir R, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature* 2021;592:
- ³⁵ Mazzola A, Todesco E, Drouin S, et al. Poor Antibody Response after Two Doses of SARS-CoV-2 vaccine in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab580/6309017>
- ³⁶ Sattler A, Halleck F, Kotsch K. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest* 2021; **31**:e150175
- ³⁷ Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski A, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci. Immunol* 2021. 10.1126/sciimmunol.abj1031
- ³⁸ Boyarsky B, Werbel W, Avery R, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021;325:2204-2206
- ³⁹ Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant* 2021 <https://doi.org/10.1111/ajt.16615>
- ⁴⁰ Moor M, Suter-Riniker F, Horn M, et al. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV2 in patients with a history of CD20-B-cell depleting therapy. *medRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.04.21259848>
- ⁴¹ Sormani M, Inglese M, Schiavetti I et al. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. https://paperssrrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3886420
- ⁴² Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14: 1-8
- ⁴³ Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021;137:3165-3173
- ⁴⁴ Parry H, McIlroy G, Bruton R, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3845994
- ⁴⁵ Lin S, Kennedy N, Saifuddin A, et al. Covid-19 vaccine-induced antibodies are attenuated and decay rapidly in infliximab treated patients. DOI:10.21203/rs.3.rs-755879/v1
- ⁴⁶ Guerrieri S, Lazzarin S, Zanetta, et al. Serological response to SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis patients treated with fingolimod or ocrelizumab: an initial real-life experience. *J Neurol* 2021. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8241206/pdf/415_2021_Article_10663.pdf
- ⁴⁷ Connolly C, Boyarsky B, Rudy J. 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. <https://doi.org/10.7326/M21-1451>
- ⁴⁸ 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. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220647
- ⁴⁹ Deepak P, Kim W, Paley M, et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2. *Ann Intern Med* 31 August 2021. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-1757>
- ⁵⁰ Hadjadj J, Planas D, Ouedrani A, et al. Immunogenicity of BNT162b2 vaccine Against the Alpha and Delta Variants in Immunocompromised Patients. *medRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.08.21261766>
- ⁵¹ Redjoul R, Le Bouter A, Beckerich F, et al. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01594-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01594-4)
- ⁵² Mrak D, Tobudicm S, Koblischke M, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis* 2021. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220781

- ⁵³ Mahil SK, Bechman K, Raharja A, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Jul 8. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00212-5. Epub ahead of print.
- ⁵⁴ Prendecki M, Clarke C, Edwards H, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2021-220626
- ⁵⁵ Ruddy J, Boyarsky B, Werbel W, et al. Safety and Antibody Response to the First Dose of SARS-CoV-2 messenger RNA Vaccine in Persons with HIV. *AIDS* 2021. doi: 10.1097/QAD.0000000000002945
- ⁵⁶ Woldemeskel B, Karaba A, Garliss C, et al. The BNT162b2 mRNA Vaccine Elicits Robust Humoral and Cellular Immune Responses in People Living with HIV. *Clinical Infectious Diseases* 2021. ciab648, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab648>
- ⁵⁷ Frater J, Ewer K, Ogbe A , et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. *The Lancet* 2021. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3018%2821%2900103-X>
- ⁵⁸ Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *CJASN* 2021. doi: 10.2215/CJN.03500321
- ⁵⁹ Oliver S. Data and clinical considerations for additional doses in immunocompromised people. ACIP Meeting Minutes. July, 22, 2021
- ⁶⁰ Ali N, Alnazari N, Mehta S, et al. Development of COVID-19 Infection in Transplant Recipients After SARS-CoV-2. *Transplantation* 2021. doi: 10.1097/TP.0000000000003836
- ⁶¹ Caillard S, Chavarot N, Bertrand D, et al; French Society of Transplantation. Occurrence of severe COVID-19 in vaccinated transplant patients. *Kidney Int* 2021. doi:[10.1016/j.kint.2021.05.011](https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.011)
- ⁶² Qin C, Moore L, Anjan S, et al. Risk of Breakthrough SARS-CoV-2 Infections in Adult Transplant Recipients. *Transplantation* 2021. DOI: [10.1097/TP.0000000000003907](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003907)
- ⁶³ Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Eng J Med* 2021. DOI: [10.1056/NEJMc2108861](https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861)
- ⁶⁴ Werbel W, Boyarsky B, Ou M. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* 2021. <https://doi.org/10.7326/L21-0282>
- ⁶⁵ Massa F, Cremoni M, Gerard A et al. Safety and Cross-Variant Immunogenicity of a Three-dose COVID-19 mRNA Vaccine Regimen in Kidney Transplant Recipients. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3890865
- ⁶⁶ Benotmane I, Gautier G, Perrin P, 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. doi:[10.1001/jama.2021.12339](https://doi.org/10.1001/jama.2021.12339)
- ⁶⁷ Karaba A, Zhu X, Liang T, et al. A Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine Increases Neutralizing Antibodies Against Variants of Concern in Solid Organ Transplant Recipients. *medRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261914>
- ⁶⁸ Re D, Seitz-Polski B, Carles M, et al. Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients with lymphoid malignancies. *Research Square*. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-727941/v1>
- ⁶⁹ Longlune M, Nogier M, Miedougé M et al. High immunogenicity of a messenger RNA based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. gfab193, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab193>
- ⁷⁰ Hall V, Ferreira V, Ku T , et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Eng J Med* 2021. DOI: [10.1056/NEJMc2111462](https://doi.org/10.1056/NEJMc2111462)
- ⁷¹ Department of Health. The Green Book. Chapter 14a. COVID-19-SARS-CoV-2. 30 July 2021. Disponible en:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1007737/Greenbook_chapter_14a_30July2021.pdf
- ⁷² Haut Autorité de Santé. Precisions sur la vaccination COVID-19: modalités d'administration des rappels et vaccination des personnes immunodeprimés et de leurs proches. Disponible en: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_52_precisions_sur_la_vaccination_imd.pdf

- ⁷³ Joint Committee on Vaccination and Immunization. Disponible en: [C1327-covid-19-vaccination-autumn-winter-phase-3-planning.pdf \(england.nhs.uk\)](https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-autumn-winter-phase-3-planning)
- ⁷⁴ Ministry of Health. División de Epidemiología. Disponible en: https://www.gov.il/BlobFolder/policy/epi-546597221/he/files/regulation_epi-546597221.pdf
- ⁷⁵ US Food and Drug Administration. Joint CDC and FDA Statement on Vaccine Boosters, July 8, 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-vaccine-boosters>
- ⁷⁶ Centers for Disease Prevention and Control. Media Statement from CDC Director Rochelle P. Walensky on Signing the Advisory Committee on Immunization Practices' Recommendation for an Additional Dose of an mRNA COVID-19 Vaccine in Moderately to Severely Immunocompromised People. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0813-additional-mRNA-mrna-dose.html>
- ⁷⁷ ECDC. Surveillance of COVID-19 at longterm care facilities in the EU/EEA. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-long-term-care-facilities-surveillanceguidance.pdf>
- ⁷⁸ Valiathan R, Ashman M, Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol*. 2016;83(4):255-266.
- ⁷⁹ Mazagatos C, Monge S, Olmedo C, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infections and COVID-19 hospitalisations and deaths in elderly long-term care facility residents, Spain, weeks 53 2020 to 13 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(24):pii=2100452.
- ⁸⁰ Whitaker H, Tsang R, Byford R, et al. Pfizer-BioNTech and Oxford AstraZeneca COVID-19 vaccine effectiveness and immune response among individuals in clinical risk groups. Disponible en: <https://khub.net/documents/135939561/430986542/RCGP+VE+riskgroups+paper.pdf/a6b54cd9-419d-9b63-e2bf-5dc796f5a91f>
- ⁸¹ Salazar P, Link N, Lamarca K, et al. High coverage COVID-19 mRNA vaccination rapidly controls SARS-CoV-2 transmission in Long-Term Care Facilities. *medRxiv* preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.08.21255108>
- ⁸² Gustafson CE, Chulwoo K, Weyand C, et al. Influence of immune aging on vaccine responses. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1309–21
- ⁸³ Schwarz T, Tober-Lau P, Hillus D, et al. Delayed Antibody and T-Cell Response to BNT162b2 Vaccination in the Elderly, Germany. *Emerg Infect Dis* 2021;27:2174-2178
- ⁸⁴ Tober-Lau P, Schwarz T, Vanshylla K, et al. Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in the elderly and in younger health care workers. *medRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.26.21262468>
- ⁸⁵ Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *medRxiv* 2021.08.24.21262423; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>