



EDITORIAL

¿Está justificada la cuarta dosis para el SARS-CoV-2? Entre la necesidad y la evidencia



Is the fourth dose justified for SARS-CoV-2? Between necessity and evidence

Situación epidemiológica actual, las vacunas disponibles y las coberturas vacunales actuales en nuestro país

Desde marzo del 2020 que la Organización Mundial de la Salud declaró el estado de pandemia por el virus SARS-CoV-2, ésta ha evolucionado en forma de siete periodos de diferente duración y repercusión en términos de morbimortalidad. Desde el 10 de marzo de 2020 se han estimado 124.099 excesos de defunciones por todas las causas¹.

Uno de los condicionantes de la morbimortalidad ha sido el comportamiento del virus durante la pandemia desde la cepa original (Wuhan-alfa) hasta la actualmente predominante Omicrón. Dicho comportamiento del virus, además de las medidas sanitarias implementadas explica las diferencias entre los periodos pandémicos respecto a la infección (sintomática o asintomática), morbilidad, ingresos y defunciones. Actualmente, la variante predominante en España es la Omicrón que tiene una mayor capacidad de escape inmune que variantes previas, es más transmisible y tiene menor gravedad. Comprende cinco linajes- mutaciones: BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5. Hasta el momento no se han observado diferencias en la gravedad de los casos para ninguna de ellas. Actualmente, la variante BA.5 es la dominante².

Desde el inicio de la vacunación hasta el 14 de septiembre del 2022, el 92,8% de los ciudadanos mayores de 12 años tienen la pauta completa de vacunación.³

Además de las vacunas monovalentes utilizadas hasta la fecha, se han desarrollado vacunas bivalentes llamadas así porque contienen material de RNA de la cepa original añadida a linajes de la variante Omicrón actualmente predominante: vacuna bivalente Comirnaty Original/Omicron BA.1 y Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1, aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁴ para uso como refuerzo (y no como vacunación primaria), en personas mayores de 12 años y las vacunas bivalentes Comirnaty

Original/ Omicron BA.4-BA.5 y Spikevax /Original BA.4-BA.5 aprobadas en EEUU y en Europa.⁵

Las Autoridades Sanitarias han decidido iniciar la vacunación de la cuarta dosis a personas mayores de 80 años e institucionalizados con una vacuna bivalente disponible. En función de la disponibilidad de vacunas se ampliará a mayores de 60 años, inmunodeprimidos, sociosanitarios y gestantes.⁶

Evidencias sobre la protección conferida por cada vacuna y cada pauta vacunal

Desde que tenemos vacunas disponibles frente al SARS-CoV-2 se han utilizado varias pautas vacunales: primovacunación con dos dosis y un refuerzo monovalente, primovacunación y dos refuerzos monovalentes. Actualmente las vacunas que vamos a tener disponibles para el segundo refuerzo son las vacunas bivalentes.

Los refuerzos monovalentes han conseguido recuperar la efectividad vacunal hasta el 85-90% frente a hospitalización y fallecimiento, que había disminuido con el paso de los meses y coincidiendo con la circulación de la variante Omicron y su evasión inmune⁷. Estudios observacionales en Israel describieron una reducción de 18 veces del riesgo de enfermedad grave en mayores de 60 años.

Los refuerzos con vacunas bivalentes que incluían la proteína espiga BA.1 produjeron niveles más altos de anticuerpos neutralizantes contra las subvariantes de Omicron, así como otras variantes preocupantes, en comparación con los refuerzos monovalentes. Con la adaptación de las vacunas se pretende ampliar la protección frente a diferentes variantes.

Estudios predictivos de eficacia de refuerzos bivalentes en población vacunada concluyen que la protección frente a infección grave pasaría del 50% al 86,6% con refuerzo monovalente, mientras que llegaría al 98% al usar refuerzo con bivalente. Además, cuanto menor sea la inmunidad pre-

Tabla 1 Eficacia comparada de vacunas mono y bivalentes. Elaboración propia adaptada de referencias ^{10 y 11}

% participantes con respuesta serológica	Neutralización frente a cepa original SARS-CoV-2	Neutralización frente a Ómicron
Comirnaty original	49,2%	57%
Comirnaty bivalente (original/Omicron BA.1)	50%	71,6%
Vacuna Spikevax original	42,7%	53,1%
Vacuna Spikevax bivalente (original/omicron BA.1)	53,9%	74,9%

refuerzo mayor será el beneficio relativo de un refuerzo bivalente ⁸.

Se hace la similitud de las vacunas bivalentes con la vacuna de la gripe que cada año se actualiza para coincidir con los virus circulantes y disponer de ellas sin precisar repetir evaluaciones clínicas⁷.

Vacunas bivalentes disponibles para dosis de refuerzo en la Unión Europea.

Desde el pasado 1 de septiembre la Comisión Europea y la EMA autorizaron el uso de las vacunas COVID-19 adaptadas Comirnaty Original/Omicron BA.1 y Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1, como vacunas para segunda dosis de refuerzo en personas mayores de 12 años con la pauta de primovacuna completa y al menos 3 meses después de la última dosis de vacuna administrada ⁴. Se basan en estudios que demuestran que pueden desencadenar fuertes respuestas inmunitarias frente a Omicron BA.1 y la cepa SARS-CoV-2 original en personas previamente vacunadas. Y mayores respuestas frente a subvariante BA.1 que las vacunas originales.

Igualmente el 12 de septiembre la EMA aprobó la vacuna bivalente COVID-19 adaptada Comirnaty Original/Omicron BA.4- BA.5 para uso en personas mayores de 12 años que han recibido al menos un ciclo primario de vacunación contra COVID-19 ⁹. Su aprobación se ha basado en los datos clínicos disponibles con Comirnaty Original/Omicron BA.1 y en estudios de inmunogenicidad en laboratorio. Los estudios clínicos están en curso.

Los datos presentados sobre eficacia se resumen en la siguiente [tabla 1](#), adaptada de referencias 10 y 11.

Los efectos secundarios observados con las vacunas adaptadas fueron comparables a los observados con las originales y, por lo general, fueron leves y de corta duración.

La pauta recomendada de administración del segundo refuerzo con vacuna bivalente en mayores de 60 años es al menos tras 5 meses de la infección por SARS-CoV-2 o de la dosis previa de vacuna frente al SARS-CoV-2. En mayores de 80 años, institucionalizados o en inmunodeprimidos el tiempo en ambos casos se reduce a 3 meses¹².

Las vacunas originales, Comirnaty y Spikevax, siguen siendo eficaces para prevenir enfermedades graves, hospitalizaciones y muertes asociadas con la COVID-19 y se seguirán utilizando en las campañas de vacunación en la UE, en particular para la vacunación primaria. Se recomienda completar lo antes posible la primovacuna.

Aunque las vacunas adaptadas están autorizadas para su uso en personas de 12 años o más que hayan recibido al menos la vacunación primaria contra el COVID-19, el ECDC y la EMA aconsejan que estos refuerzos se dirijan de forma prioritaria a las personas que corren un mayor riesgo de enfermedad grave con factores de riesgo. Es por ello importante administrar este segundo refuerzo a personas inmunodeprimidas, embarazadas o en los primeros 6 meses tras el parto, convivientes de pacientes inmunodeprimidos y personal sanitario y sociosanitario.

Argumentos a favor y en contra de la cuarta dosis

Los grupos más vulnerables (inmunosenescentes, inmunodeprimidos...) tienen una protección limitada en el tiempo ya sea derivada de la vacunación o de la infección natural. Son los que más se han beneficiado de la vacunación y los que sin duda deben recibir nuevas dosis de refuerzo.

Las personas no vacunadas y que no se han infectado con el virus se han mostrado como un grupo de riesgo para presentar las formas graves de la enfermedad, y por lo tanto serían candidatas cuanto antes a iniciar su vacunación.

En el resto de población adolecemos de falta de estudios, especialmente en lo referente a la inmunidad celular y a la duración de la inmunidad.

Aplicar una cuarta dosis de manera general tiene como inconvenientes que nos puede abocar a una baja cobertura vacunal por fatiga pandémica, y que la reiteración con nuevas dosis nos puede provocar un fenómeno de tolerancia inmune.

El hecho de que aparecieran nuevas variantes del virus nos obligaría a evaluar nuevamente la protección conseguida con las vacunas disponibles en la actualidad.

En un escenario tan cambiante se debe reforzar la vigilancia epidemiológica y promover nuevos estudios de inmunidad en toda la población.

Conflicto de Intereses

Los tres autores (Ana Pilar Javierre Miranda, Pablo Aldaz Herce y Javier Gómez Marco) declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Instituto de Salud Carlos III. ISCI. RENAVE. Informe nº 145. Situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19. 6 de septiembre de 2022. Disponible en: Informe nº 145 Situación de COVID-19 en España a 6 de septiembre de 2022.pdf (isciii.es). (consultado 15-9-2022).
2. Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 6 de septiembre del 2022. Disponible en: COVID19_Actualizacion_variantes_20220913.pdf (sanidad.gob.es). (consultado el 18-9-2022).
3. Ministerio de Sanidad. GIV. Gestión integral de la vacunación COVID-19. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20220916.pdf. (consultado el 22-9-2022).
4. EMA. Agencia Europea del Medicamento. Primeras vacunas de refuerzo adaptadas contra la COVID-19 recomendadas para su aprobación en la UE.01/09/2022. Disponible en: Primeras vacunas de refuerzo adaptadas contra la COVID-19 recomendadas para su aprobación en la UE | Agencia Europea de Medicamentos (europa.eu). (consultado el 14-9-2022).
5. FDA. U. S Food and Drug Administration. COVID-19 Bivalent Vaccine Boosters. 31-8-2022. Disponible en: COVID-19 Bivalent Vaccine Boosters | FDA. (consultado el 16-9-2022).
6. Ministerio de Sanidad, Consejo Interterritorial. Comisión de Salud Pública. Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España. Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 22 de septiembre de 2022. Elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_vacunacion_Otono_Covid_VF.pdf. (consultado 25-9-2022).
7. UpToDate. Vacunas para Covid 19. https://www.uptodate-com.bvcscom.a17.csinet.es/contents/covid-19-vaccines?search=vacuna%20bivalentes%20para%20el%20covid-19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1355847968.
8. David S. Khoury, Steffen S. Docken, Kanta Subbarao, Stephen J. Kent, Miles P. Davenport, and Deborah Cromer. Predicting the efficacy of variant-modified COVID-19 vaccine boosters. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.25.22279237v1.full.pdf>. (Consultado el 18-9-2022).
9. EMA. Agencia Europea del Medicamento. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval. 12/9/2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>.
10. AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA) para la VACUNA PFIZER-BIONTECH COVID-19, BIVALENTE (ORIGINAL YOMICRON BA.4/BA.5). <https://www.fda.gov/media/161327/download>. (Consultado el 25 de septiembre de 2022).
11. AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA) para la VACUNA MODERNA COVID-19, BIVALENTE (ORIGINAL YOMICRON BA.4/BA.5). <https://www.fda.gov/media/161318/download>. (Consultado el 25 de septiembre de 2022).
12. Documento técnico de vacunación frente a COVID-19 en la Comunidad de Madrid en el otoño de 2022. Dosis de refuerzo con vacunas adaptadas a las nuevas variantes. 23/9/2022. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/23.09.2022_doc_tecnico_vacunacion.covid-19_reuerdo.pdf.

Ana Pilar Javierre Miranda^{a,*}, Pablo Aldaz Herce^b
y José Javier Gómez Marco^c

^a *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Goya, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Madrid. Miembro del Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del PAPPs de semFYC*

^b *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud San Juan, Servicio Navarro de Salud (SNS), Pamplona. Miembro de Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del PAPPs*

^c *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Las Calesas, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Madrid. Miembro del Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del PAPPs de semFYC*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajavierre@iies.es
(A.P. Javierre Miranda).