

## Recomendaciones conjuntas de la EMA y el ECDC sobre vacunación heteróloga frente a la COVID-19

Fecha de publicación: 9 de diciembre de 2021

Categoría: Medicamentos de uso humano, COVID-19

Referencia: MUH 16/2021

- **Avalan las pautas de vacunación heterólogas, tanto en la vacunación primaria como en la administración de una dosis de refuerzo en pacientes que han completado una pauta inicial de vacunación**
- **Estas recomendaciones pretenden ayudar en la toma de decisiones para el despliegue de la vacunación a nivel nacional de forma que se vacunen y alcancen la protección frente a la enfermedad el máximo número posible de ciudadanos de la Unión Europea**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) han publicado recomendaciones sobre el uso de vacunas diferentes, lo que se conoce como vacunación heteróloga, tanto en las primeras administraciones de las vacunas, como en la administración de las dosis de refuerzo (*booster*).

Estas recomendaciones, que se detallan más abajo, pretenden ayudar en la toma de decisiones para el despliegue de la vacunación a nivel nacional de forma que se vacunen y alcancen la protección frente a la enfermedad el máximo número posible de ciudadanos de la Unión Europea en el menor espacio de tiempo. En un momento en el que el número de infecciones y las tasas de hospitalización crecen en Europa, las vacunas son una herramienta valiosa para prevenir la enfermedad grave y el número de hospitalizaciones, siendo las cifras de hospitalización y mortalidad más bajas, precisamente, en aquellos países con las tasas de vacunación más altas.

Las recomendaciones han tenido en cuenta que cada vez son más las evidencias de estudios clínicos y datos en vida real sobre esta utilización de vacunas diferentes, tanto en la administración inicial de una pauta de vacuna (lo que se conoce como vacunación heteróloga primaria) como en la tercera dosis de refuerzo tres a seis meses después de la administración inicial de una pauta de vacuna (refuerzo o *boosting* heterólogo). La EMA y el ECDC han revisado estas evidencias en colaboración con *EMA Task Force* (ETF), grupo de expertos en el que participan los técnicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para establecer sus recomendaciones técnicas y consejos sobre vacunación heteróloga contra la COVID-19.

La evidencia sugiere que la combinación de vacunas basadas en vectores virales y vacunas de ARNm produce unos buenos niveles de anticuerpos frente al virus de la COVID-19 (SARS-CoV-2) y una respuesta celular T mayor que cuando se utiliza la misma vacuna, ya sea en la vacunación primaria o en la de refuerzo. Lo regímenes heterólogos son por lo general, bien tolerados.

El uso de vacunas basadas en vectores virales como segunda dosis en una vacunación primaria o el uso de dos vacunas de ARNm diferentes están menos estudiados.

Por lo tanto, y en tanto se genera mayor evidencia sobre la seguridad a largo plazo, la duración de la inmunidad o la efectividad, el uso de regímenes heterólogos puede proporcionar flexibilidad en términos de opciones de vacunación, especialmente para reducir el impacto sobre el despliegue de las campañas de vacunación si una vacuna no estuviera disponible por cualquier motivo.

La EMA y el ECDC han establecido las siguientes recomendaciones técnicas y consejos tras el análisis de la evidencia disponible. Ambos organismos publicarán en breve una revisión detallada de la literatura científica que apoya sus recomendaciones.

## Consideraciones sobre la vacunación heteróloga primaria

- La evidencia disponible actualmente apunta de manera consistente a una tolerabilidad aceptable y respuesta inmune incrementada con el régimen de vacuna de vector viral/vacuna de ARNm frente al régimen homólogo de vacuna de vector viral.
- Algunos estudios han informado sobre una mayor reactogenicidad (por ejemplo, dolor, fiebre, cefalea o cansancio) de la vacunación heteróloga pero los resultados no son consistentes. Con respecto a otras reacciones adversas poco frecuentes, los datos son insuficientes para extraer conclusiones.
- En relación a la inmunogenicidad, los estudios son consistentes en mostrar que el régimen heterólogo es capaz de inducir una respuesta inmune significativamente aumentada, incluyendo respuesta de células B de memoria, en comparación con un régimen homólogo de vacuna de vector viral. A veces se observa un ligero aumento en las respuestas humorales con respecto a la vacunación homóloga con ARNm, pero no de manera consistente, lo que respalda en general una respuesta de anticuerpos similar.
- El aumento de la inmunogenicidad parece ser consistente con el incremento de la efectividad contra la infección sintomática del SARS-CoV-2 del régimen heterólogo de vacuna de vector/ARNm en comparación con la inmunización homóloga con vacuna de vector viral, basado en varios estudios observacionales de buena calidad.
- Hay evidencia preliminar pero consistente de que el régimen heterólogo es capaz de inducir una amplia gama de respuestas inmunitarias, con una mejor reactividad cruzada humoral y mediada por células contra diversas variantes de preocupación, lo que se traduciría en una mayor efectividad según los estudios disponibles hasta este momento.
- En general, los datos presentados apoyan el uso de esquemas mixtos de vacuna de vector viral/ARNm. Basándose en la evidencia analizada hasta ahora y en el conocimiento clínico existente, administrar una segunda dosis de la vacuna de

ARNm a quienes han recibido una dosis única de una vacuna basada en un vector viral es una estrategia de vacunación que es beneficiosa desde una perspectiva inmunológica con un impacto positivo en el nivel alcanzado de protección contra la infección y la enfermedad. Hay menos evidencia sobre los regímenes de vacunación heterólogos en vacunados con vacunas ARNm, pero es suficiente para indicar que este enfoque también puede usarse cuando se necesita flexibilidad o aceleración en las campañas de vacunación. Los datos de seguridad después de regímenes heterólogo de vacunas ARNm se están investigando para determinar si existe un mayor riesgo de miocarditis.

- Se puede considerar la administración de una vacuna basada en un vector adenoviral como segunda dosis después de una vacuna de ARNm si hay problemas con la disponibilidad de vacunas de ARNm pero, según los limitados datos disponibles, podría ser una estrategia menos ventajosa desde un punto de vista inmunológico que la secuencia contraria.
- Los datos de protección a largo plazo después de la vacunación primaria heteróloga u homóloga son limitados, pero algunos estudios sugieren una disminución de la protección contra la enfermedad grave a partir de los seis meses posteriores a la vacunación heteróloga. Algunos de estos estudios muestran también que la disminución de la eficacia es mayor y más rápida para Vaxzevria que para otros regímenes y que la disminución es, en general, más rápida entre las personas mayores frágiles y las personas con comorbilidades.
- Se necesitan más estudios para investigar el uso de regímenes heterólogos en individuos inmunosuprimidos.

## Consideraciones sobre la vacunación heteróloga de refuerzo

- La evidencia disponible hasta ahora con las vacunas autorizadas indica que una dosis de refuerzo heteróloga parece igual o mejor en términos de respuesta inmune que una dosis de refuerzo homóloga. Entre las combinaciones, el refuerzo con una vacuna de ARNm después de una vacunación primaria con vacunas basadas en vectores virales es más inmunogénico que a la inversa. Además, el perfil de seguridad de las combinaciones de refuerzo heterólogas y homólogas sigue siendo comparable según los datos disponibles.
- Por tanto, la estrategia de vacunación de refuerzo heteróloga es una alternativa, por ejemplo, para mejorar la protección que se consigue con algunas vacunas o para permitir mayor flexibilidad en caso de problemas de aceptación de la vacuna, suministro o disponibilidad. A pesar de que las recomendaciones actuales son administrar la dosis de refuerzo preferiblemente después de seis meses, los datos actualmente disponibles respaldan la administración segura y eficaz de una dosis de recuerdo tan pronto como a los tres meses de la finalización de la vacunación primaria si desde una perspectiva de salud pública fuera deseable.

- Los datos de seguridad son limitados pero tranquilizadores con respecto a la reactogenicidad a corto plazo para cualquier combinación de refuerzo. Una dosis de refuerzo heteróloga de vacunas basadas en vectores virales o Spikevax tiende a producir más eventos adversos relacionados con la reactogenicidad local o sistémica. Los estudios observacionales a gran escala que se llevan a cabo proporcionarán evidencia adicional con respecto a la aparición de eventos adversos raros, como la miocarditis, tanto con pautas de refuerzo homólogas o heterólogas.
- Si bien se esperaría que una mayor respuesta inmune se traduzca en una mayor protección contra la infección y el desarrollo de enfermedad, incluso frente a diferentes variantes de preocupación, dada la ausencia de variables subrogadas bien establecidas de protección, no se puede definir con precisión en este momento hasta qué punto tal mejora de la inmunogenicidad se traduciría en una eficacia mayor. Sin embargo, los datos de efectividad que se van conociendo muestran una mayor protección contra la enfermedad sintomática después de un refuerzo heterólogo con una vacuna de ARNm durante la propagación de la variante delta.
- La administración de dosis de refuerzo, ya sean homólogas o heterólogas, debe tener en cuenta la disminución de la protección a lo largo del tiempo y el intervalo óptimo para una respuesta inmunitaria eficaz.

## Otras medidas de protección

La EMA y el ECDC llaman la atención sobre el hecho de que, incluso en personas vacunadas, hay otras medidas –como el distanciamiento social, una ventilación adecuada en espacios cerrados, el mantenimiento de las medidas de higiene respiratoria y de manos, el uso adecuado de mascarillas y quedarse en casa cuando uno está enfermo – que siguen siendo un pilar importante de nuestra respuesta a la COVID-19, especialmente en un momento en el que variantes como la delta siguen extendiéndose o surgen nuevas como ómicron.

Si bien las vacunas son muy importantes para prevenir la hospitalización y la mortalidad, y hasta ahora han ofrecido protección contra todas las variantes, no pueden prevenir la enfermedad en todos los casos. Para evitar un resurgimiento de casos, la EMA y el ECDC instan a la ciudadanía a seguir los consejos a nivel nacional y europeo para protegerse a sí mismos y a la comunidad en general.

Más información disponible en las siguientes páginas web:

- <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>
- <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/prevention-and-control/vaccines>
- <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab>
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>
- <https://vaccination-info.eu/en>