



infectio



PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS TEMÁTICOS

Coordinador del Consenso

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.
Profesor Titular, Universidad Nacional
de Colombia, Bogotá, Colombia.

Relatores

Alexander Salinas Cesar
Alvaro Martínez Valencia
Carlos Alberto Acevedo Medina
Carlos Augusto Solórzano
Cynthia Ortiz Roa
Daniel Montoya Roldan
Daniela Piedrahita García
David Ernesto Salcedo Torres
Diana Carolina Medina Ramos
Efraín Guillermo Sanchez Rincon
Erika Paola Vergara
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo
Henry Millán Prada
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco
Juan Sebastián Bravo Ojeda
María Alejandra Caro Flautero
Paula Bibiana Arraut Collazos
Raúl Eduardo Rivera Quiroga
Ricardo Gil
Vanessa Correa Forero
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

EXPERTOS METODOLÓGICOS

Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora
Aní Julieth Cortés Muñoz
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá
Camila Rodríguez-Guevara
Camilo De La Pava
César Huérfano-Herrera
David Díaz-Báez
Diana Milena Díaz-Corredor
Erika León Guzmán
Esteban Vanegas Duarte
Fabio Alexander Sierra Matamoros
Francisco Palencia-Sánchez
Juan Guillermo Pérez-Carreño
Lina María Gómez-Espitia
Luis Alberto López-Romero
Katherine Cortes-Palacio
Lorena Mesa Melgarejo
Lucas Lopez-Quinceno
Margoth Cristina Pinilla-Forero
Nathalie Ospina Lizarazo

Coordinación Administrativa

Adriana Robayo IETS
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

Junta Directiva Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*
Germán Camacho Moreno - *Secretario*
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO SECCIÓN VIII. VACUNACIÓN

Álvaro Javier Narváez Mejía
Carlos Arturo Álvarez Moreno
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Claudia Patricia Beltrán Arroyave
David Ernesto Salcedo Torres
Edwin Silva Monsalve
Erika Paola Vergara Vela

Fredy O. Guevara P.
Gustavo Eduardo Roncancio Villamil
Jaime E. Castellanos
Javier Cabrera Guerra
Jean Paul Vergara
Jesús Andrés Benavides Serralde
Jorge Alberto Cortés Luna

Jorge Enrique Gómez Marín
Karen Melissa Ordóñez Díaz
Kelly Estrada-Orozco
Martha I. Alvarez L.
Sandra Liliana Valderrama Beltrán
Sonia Isabel Cuervo Maldonado
Virginia Abello Polo



VIII. Vacunación

INTRODUCCIÓN- MARCO TEÓRICO DE VACUNAS PARA COVID 19

¿Qué es una vacuna?

Una vacuna, es un producto biológico que se usa como estrategia de prevención primaria y que consiste en la estimulación del sistema inmune de una persona, contra un agente etiológico definido para que desarrolle anticuerpos y una respuesta inmune celular y que evita que se infecte o se enferme por este agente infeccioso. A lo largo de la historia, mediante dos aproximaciones diferentes se han desarrollado las vacunas: 1) Vacunas con base en agentes infecciosos vivos que son atenuados por diferentes métodos para disminuir su patogenicidad y que se pueden asociar a formas atenuadas de la enfermedad; 2) Vacunas con base en agentes infecciosos inactivados para impedir su actividad replicante, y por tanto no pueden producir formas atenuadas de la enfermedad. Recientemente se han logrado obtener vacunas basadas en componentes virales, incluyendo sus proteínas, partículas o utilizando material genético como ADN o ARN¹. Los determinantes de inmunogenicidad varían de persona a persona, por lo que puede ser complejo lograr, a partir de una vacuna, una respuesta inmune humoral o celular homogénea que, con certeza, consiga prevenir la infección en la totalidad de la población vacunada. Sin embargo, sí es posible demostrar que la vacunación puede impedir la infección en un alto porcentaje de las personas vacunadas y en las que no impide la infección se alcanza una manifestación menos catastrófica de la misma, en la mayor parte de los casos¹.

¿Qué tipos de vacunas existen para COVID 19?

Para COVID-19 se están desarrollando varias clases de vacunas, incluidas las basadas en ácidos nucleicos, vacunas con vectores virales, vacunas de subunidades de proteínas o péptidos, y vacunas vivas atenuadas². A continuación, presentamos algunas de ellas:

- **Vacunas de ARN:** estas vacunas son innovadoras, y no existía hasta el momento ninguna aprobada para uso en humanos, contra un agente infeccioso, que se basara en

esta metodología. El paso inicial de diseño es la selección de secuencias de regiones de una proteína promisorias por su importancia en el proceso de infección; luego estas son sintetizadas como secuencias de ARN mensajero envueltas en nano lípidos, las cuales al ser inyectadas inducen la síntesis de las secuencias de aminoácidos por los ribosomas y son expresadas en la membrana de la célula hospedera, lo cual lleva a la inducción de una respuesta inmune tal como ocurre durante una infección natural³. Las vacunas de ARN no van al núcleo y no lo modifican. Estas tienen como característica, que las secuencias de ARN sintéticas son fabricadas con una modificación en la caperuza que protege al ARN con un análogo del fosforotioato, esto permite que el ARN mensajero llegue hasta el ribosoma de la célula sin degradarse⁴. Para asegurar la eficacia de la vacuna se requirió estabilizar la secuencia de la unión al receptor de angiotensina con la introducción de puentes de prolina^{5,6}. El otro aspecto clave es la fórmula lipídica que compone la nanopartícula que envuelve a este ARN y así pueda llegar al interior de la célula sin degradarse, la vacuna de Pfizer, por ejemplo, contiene los siguientes componentes⁷:

- ▶ ALC-0315=(4-hidroxi-butil) azanediil) bis(hexano-6,1-diil) bis(2-hexildecanoato)
- ▶ ALC-0159=2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida
- ▶ 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfolina
- ▶ Colesterol
- ▶ Cloruro de potasio
- ▶ Dihidrogenofosfato de potasio
- ▶ Cloruro de sodio
- ▶ Hidrógeno fosfato de di-sodio dihidrato
- ▶ Sacarosa.

La hipersensibilidad a cualquiera de estos componentes contraindica su aplicación de acuerdo con el documento técnico de la vacuna⁷.

La unión de la empresa farmacéutica Pfizer con la empresa alemana BioNTech logró la primera vacuna basada en ARNm con eficacia demostrada en un ensayo clínico fase III⁸. Luego Moderna en colaboración con el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH), logró demostrar

también una eficacia similar, consolidando la plataforma de vacunas basadas en ARNm como la base de una nueva era para el desarrollo de vacunas (9). Un reto para su distribución y aplicación es que requiere una temperatura de almacenamiento por debajo de -60 °C. Estas vacunas no inducen expresión durante mucho tiempo, sólo por 24 a 72 horas por lo cual es muy improbable que provoque cambios epigenómicos^{10,11}.

- **Vacunas de vector viral:** es una aproximación que consiste en transportar el material de interés a través de vehículo natural, utilizando un tipo de virus diferente para poder ingresar el material genético del SARS-CoV-2 a las células del huésped con el fin de obtener una respuesta inmune. Dentro de estas se encuentran la vacuna de la Universidad de Oxford, en colaboración con AstraZeneca, la cual completó un estudio fase III con resultados interinos favorables en cuanto a inmunogenicidad, seguridad y eficacia usando como vector un adenovirus de chimpancé¹². Dentro de este grupo, también se encuentran las vacunas en desarrollo de Johnson & Johnson®, de la empresa China CanSinoBio®, y la rusa Sputnik®, entre otras¹³. Estas dos últimas vacunas han sido aprobadas para uso extendido, más allá de los países en que fueron desarrolladas en Latinoamérica para la vacuna China de la empresa CanSinoBio® y recientemente en la Unión Europea para la vacuna Sputnik V®, respectivamente.
- **Otro tipo de vacunas:** dentro de este grupo se encuentran las vacunas basadas en proteínas o subunidades y las vacunas de virus atenuados. Las primeras usan proteínas que pueden ser completas o incompletas del SARS-CoV-2 para simular la presencia del virus en las células hospederas con el fin de desencadenar una respuesta inmune tanto celular como humoral, la principal representante es la vacuna de la empresa Novavax®, que se encuentra en experimentación clínica fase III¹⁴. Del segundo grupo, están las vacunas de virus completo, que utilizan virus inactivados del coronavirus, sus principales representantes en estudios de fase III, son dos en desarrollo por el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan, en asociación con la empresa estatal china Sinopharm y la producida por la empresa Sinovac Biotech¹⁵.

¿Qué vacunas habrá disponibles para Colombia?

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia estableció un plan nacional de vacunación para infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹⁶. Según este plan, el país adoptó dos estrategias de adquisición de vacunas: compra directa al fabricante y mecanismo multilateral COVAX que permite asegurar 20 millones de dosis para 2021^{17,18}. Las vacunas y candidatos de vacunas que hacen parte de este mecanismo hasta ahora son^{17,19,20}:

- AstraZeneca por 170 millones de dosis de la vacuna AstraZeneca/Oxford
- *Memorandum* de entendimiento (MoU) con Johnson & Johnson por 500 millones de dosis del candidato de Janssen candidate, actualmente investigado para uso en una sola dosis

- *Serum Institute of India* (SII) por 200 millones de dosis – con opciones hasta 900 millones más de AstraZeneca/Oxford o Novavax

Adicionalmente el mecanismo COVAX financia las siguientes vacunas candidatas, por lo cual en caso de llegar a autorización podrían llegar al país:

- Inovio (EE. UU.) (fase I/II)
- Moderna (EE. UU.) (fase III)
- CureVac (Alemania) (fase I)
- Instituto Pasteur/Merck/Themis (Francia/ EE. UU. /Austria) (fase preclínica)
- Universidad de Hong Kong (China) (fase preclínica)
- Novavax (EE. UU.) (fase I/II)
- Clover Biopharmaceuticals (China) (fase I)
- Universidad de Queensland/CSL (Australia) (fase I)

De estas, la de Moderna ya alcanzó autorización por organismos reguladores y podría ser incluida en suministros futuros para Colombia. Por compra directa (vacuna de Pfizer) la entrega de vacunas se inició en febrero de 2021, mientras que por COVAX las vacunas llegarán antes del mes de junio de 2021 y esta programado que sean entregadas al país vacunas en diferentes plataformas, para inmunizar cerca de 10 millones de colombianos con plataformas de ARNm y vectores virales, de una y dos dosis¹⁶. Recientemente se logró acuerdo con Sinovac, de la cual se recibirán 150 mil dosis en el primer envío. Adicionalmente se adelantan negociaciones para contar con la vacuna Sputnik V.

¿Se encuentran autorizadas las vacunas contra la infección por SARS-CoV-2/COVID -19 para su uso de emergencia?

Las vacunas contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, dada la emergencia sanitaria, son autorizadas por el marco regulatorio de Autorizaciones Sanitarias de Uso de Emergencia – ASUE, para medicamentos de síntesis química y biológica, las cuales son autorizaciones temporales y condicionadas, distintas al registro sanitario²¹. Estas autorizaciones fueron normatizadas con el Decreto 1787 de diciembre 29 de 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social²². Estas autorizaciones se realizan teniendo en cuenta que la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 es una emergencia de salud pública causada por un evento extraordinario que constituye un riesgo para la salud y se requiere el acceso priorizado a medicamentos que aún no cuentan con toda la información requerida para la obtención de un registro sanitario, pero que podrían cubrir necesidades terapéuticas insatisfechas para condiciones o enfermedades emergentes en un contexto de emergencia sanitaria o amenazas potenciales a la salud pública, mediante su aprobación condicionada y sujeta a un uso restringido, y a obligaciones específicas por parte del desarrollador/fabricante^{21,23}. Dentro de las obligaciones específicas se encuentra, que la empresa farmacéutica presente un plan de gestión de riesgos (PGR) y de farmacovigilancia²².

Referencias

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2014.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates [Internet]. Vol. 396, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Jan 16]. p. 1595–606. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
- Abbasi J. COVID-19 and mRNA vaccines - First large test for a new approach. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;324(12):1125–7.
- Ugur S, Kuhn A, Darzynkiewicz E, Jemielity J, Kowalska J. US9295717B2 - Vaccine composition comprising 5'-cap modified RNA - Google Patents [Internet]. Google Patents. 2016 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://patents.google.com/patent/US9295717B2/en>
- Pallesen J, Wang N, Corbett KS, Wrapp D, Kirchdoerfer RN, Turner HL, et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2017 Aug 29 [cited 2020 Dec 18];114(35):E7348–57. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1707304114
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science (80-) [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2021 Jan 16];367(6483):1260–3. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1126/science.abb2507&route=7>
- Pfizer. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Fact Sheet for Recipients and Caregivers [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: www.cvdvaccine.com.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 10 [cited 2020 Dec 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301246>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 30 [cited 2021 Jan 17];NEJMoa2035389. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035389>
- FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Announcement On This Page. 2020.
- FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 17, 2020 Meeting Briefing Document - FDA. 2020.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2020;
- Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020;396(10255):887–97.
- Keech C, Glenn GM, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. First-in-Human Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine Authors, highest degree, and affiliation/institution. medRxiv [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2021 Jan 22];2020.08.05.20168435. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.05.20168435>
- World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- MinSalud. Plan Nacional de Vacunación [Internet]. Bogotá; 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/pnv-contra-covid-19.pdf>
- WHO. COVAX [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax>
- World Health Organization. COVAX: colaboración para un acceso equitativo mundial a las vacunas contra la COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator/covax>
- GAVI. COVAX announces additional deals to access promising COVID-19 vaccine candidates; plans global rollout starting Q1 2021 | Gavi, the Vaccine Alliance [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.gavi.org/news/media-room/covax-announces-additional-deals-access-promising-covid-19-vaccine-candidates-plans>
- GAVI. COVAX Pillar [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.gavi.org/sites/default/files/covid/COVAX-Pillar-background.pdf>
- INVIMA. Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia - ASUE - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.invima.gov.co/autorizacion-sanitaria-de-uso-de-emergencia-asue>
- MinSalud. Decreto 1787 de 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/3933320/DECRETO+1787+DEL+29+DE+DICIEMBRE+DE+2020.pdf/ce308072-499a-e8d4-1f97-46515e651dd5?t=1609290835849>

EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES VACUNADOS CONTRA SARS-CoV-2 OXFORD-ASTRAZENECA Y JANSSEN & JANSSEN

Desde el inicio de la pandemia más de 100 millones de infecciones por SARS-CoV-2/COVID-19 han sido confirmadas en el mundo entero y han terminado en la muerte de casi 3 millones de personas (3% de mortalidad). La vacunación ha surgido como una solución para la crisis que esta infección ha producido de forma global. Solo en el Reino Unido, 30 millones de personas han recibido al menos una dosis de vacunación las cuales se estima que han evitado por lo menos 6.000 muertes en los primeros 3 meses de 2021¹. Sin embargo, varios países de la Unión Europea y el Reino Unido han reportado la ocurrencia de eventos trombóticos asociados a trombocitopenia en pacientes que han recibido la vacuna Vaxzevria (previamente denominada vacuna COVID-19 Oxford-AstraZeneca). La frecuencia de este fenómeno, que algunos han denominado trombocitopenia protrombótica asociada a la vacunación (VIPIT por sus siglas en inglés), es difícil de establecer en este momento, pero podría estar entre 1 por cada 100.000² a 1 en 1'000.000^{3,4}. El comunicado del comité de seguridad de EMA (PRAC) fechado 7 de abril de 2021, concluye que este evento debe ser listado como un muy raro evento adverso de Vaxzevria⁵. A pesar de la baja frecuencia de esta complicación, su mortalidad podría acercarse al 40%. Sin embargo, esta puede disminuir en la medida en que el evento y su tratamiento se den a conocer y se haga una detección más temprana. De ahí la importancia de estas comunicaciones.

¿Cuáles son los números reales?

En la Unión Europea esta vacuna ha sido administrada a más 6.9 millones de personas y 18 millones en el Reino Unido. En la UE fue administrada principalmente a menores de 60 años. Se han mencionado dos tipos de reportes de eventos: en primera instancia, los casos de eventos de trombosis venosas o trombo-embólicas usuales y por otro lado los llamados episodios de Trombocitopenia Inmune Protrombótica Inducida por Vacuna (VIPIT).

Eventos trombo-embólicos

Los primeros, inician con la notificación el 7 de marzo por parte de la Autoridad Nacional Competente de Austria suspendiendo el uso de un lote de la vacuna Vaxzevria (número de lote ABV5300) como medida de precaución después de los informes de una muerte de una mujer joven (embolia pulmonar) y tres casos graves de trombosis en pacientes va-

cunados⁵. Posteriormente, la EMA reporta al 10 de marzo de 2021, 30 casos de episodios trombo-embólicos (predominantemente venosos) entre los aproximadamente 5 millones de receptores de la vacuna COVID-19 Oxford-AstraZeneca en el espacio económico europeo⁽³⁾. Por su parte, el Centro de Farmacovigilancia Lareb reportó 10 casos de posibles trombosis o embolismo, ninguno de ellos relacionado con trombocitopenia (plaquetas bajas). En España, la Ministra de Salud confirmó que se presentó un único caso de trombosis después de la vacunación de más de 900.000 personas⁶.

El reporte de EMA de marzo 24 de 2021, hace un recuento de un total de 267 casos, que corresponden a 286 eventos trombo-embólicos documentados después de la comercialización de la vacuna, de ellos 279 fueron eventos serios. Los más frecuentes fueron Accidentes Cerebro-Vasculares (67), Infarto del Miocardio (39), Accidente Isquémico Transitorio (28) y Tromboembolismo pulmonar (22). La mayoría de los reportes provenían del Reino Unido. 63% en mujeres. 40% tuvieron un desenlace fatal⁴.

Eventos Trombóticos Asociados a Trombocitopenia (ETAT)

Por otro lado, a mediados de marzo, Dinamarca reportó, “síntomas altamente inusuales” en un ciudadano mayor de 60 años que murió de un evento trombótico. Igualmente, Noruega administró Vacuna Vaxzevria a 130.000 personas menores de 65 años, sin factores de riesgo, reportando 5 pacientes con trombosis generalizadas, trombocitopenia y hemorragia, tres de los cuales murieron. Según cifras oficiales del gobierno inglés para el 24 de marzo de 2021, se habían reportado 22 trombosis de los senos venoso y 8 eventos trombóticos con plaquetas bajas, de un total de 18,1 millones de dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 de AstraZeneca⁷. El último reporte data del 14 de abril de 2021, para cuando se habían reportado 168 casos, 93 en mujeres y 73 en hombres, con una mortalidad del 19% (32 casos). 77 casos correspondieron a una trombosis de los senos venosos (edad media 47 años) y 91 a otros eventos (edad media 55 años). Para esa fecha se habían aplicado 21,2 millones de vacunas, con lo cual se estima una incidencia de 7,9 por millón de dosis⁸.

Para el 19 de marzo, el Instituto Paul Ehrlich (PEI) de Alemania reportó 13 casos de trombosis de los senos venosos en más de 1,6 millones de vacunados con vacuna AstraZeneca; estos pacientes además tenían trombocitopenia lo que sugiere un fenómeno autoinmune asociado. Las trombosis ocurrieron 4 a 16 días posterior a la vacunación, 12 eran mujeres y todos tenían entre 20 y 63 años⁹.

En el reporte de EMA del 24 de marzo, se mencionan 18 casos de trombosis de los senos venosos, seis de ellos fatales. 12 (67%) tuvieron además trombocitopenia. En muchos de estos otros factores de la historia clínica o los medicamentos concomitantes hacen difícil la interpretación de causalidad. Sin embargo, se puede suponer que al menos los 12 eventos con trombocitopenia asociada podrían corresponder ETAT³.

En el reporte PRAC de EMA, fechado el 7 de abril de 2021, refieren que se revisaron a profundidad 62 casos de trombosis de los senos venosos y 24 casos de trombosis del sistema venoso esplácnico, reportados hasta el 22 de marzo en el sistema de seguridad de la Unión Europea (EudraVigilance), de los cuales 18 fueron fatales. Estos eventos se presentaron en los 25 millones de personas que han recibido vacunación en Europa y el Reino Unido⁴.

Algunos han llamado a evento adverso como Trombocitopenia Inmune Protrombótica Inducida por Vacuna (VIPIT); sin embargo, este nombre podría no resultar del todo exacto. Se cree que la vacunación induce la producción de anticuerpos contra las plaquetas como parte de un respuesta inflamatoria y estimulación inmune, en un mecanismo de acción es similar a la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Este mecanismo se pudo demostrar en cuatro de los pacientes alemanes. El mecanismo exacto por el cual la vacuna AstraZeneca activa este fenómeno aún está bajo investigación. No se han identificado otros factores de riesgo en pacientes que desarrollan ETAT^{9,10}.

El 13 de abril la FDA reportó que para esta fecha se han realizado más de 6,8 millones vacunaciones con la vacuna de Johnson & Johnson (Janssen). El CDC y FDA estaba revisando 6 eventos de trombosis de senos venosos asociadas a trombosis, de los cuales un paciente estaba en condición crítica. En rueda de prensa ofrecida por estos entes, se anunció que se haría una pausa en la vacunación con este tipo de vacuna para preparar al personal sanitario para reconocer y tratar esta complicación. Las 6 pacientes reportadas eran mujeres entre 18 a 48 años de edad¹⁰. Después de frenar la vacunación por unos días, el comité conjunto del CDC y FDA levantaron dicha medida, al encontrar que de casi 7 millones de dosis aplicadas 15 casos fueron confirmados, incluyendo los 6 casos iniciales (frecuencia de 2,2 casos por millón). Todos se presentaron en mujeres de 18 a 59 años (mediana de 37 años). Los casos se presentaron entre 6 y 15 días después de la vacunación.

Dados los muy bajos números de los eventos reportados, hay un alto nivel de incertidumbre sobre la incidencia estimada por grupo de edad; sin embargo, los datos disponibles sugieren que esta parece ser más frecuente en la población más joven (mujeres entre 20-29 años), que es de particular interés por el bajo riesgo de mortalidad por infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Actualmente no hay factores de riesgo conocidos de esta extremadamente rara condición, que parece una reacción idiosincrática a la primera exposición a la vacuna de AstraZeneca o la de J&J.

¿Cómo poner en contexto estas cifras?

Para poder analizar estos eventos es importante poner en contexto los eventos de los que estamos hablando, al vacunar millones de personas en el mundo en forma simultánea, las enfermedades que afectan a la humanidad con o sin vacunación seguirán ocurriendo y para definir una causalidad habría que determinar que la frecuencia de eventos es superior a la de la población general.

La trombosis en general (poniendo juntos todos los eventos ya que no hay detalles de cuales tipos de trombosis tuvieron estos pacientes), es una patología sumamente frecuente en la población general. De hecho, según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), fechada el 9 de diciembre de 2020, 7 de las 10 principales causas de muerte en el mundo son enfermedades no transmisibles y de ellas, las dos primeras corresponden a eventos tromboticos, vasculares y/o embólicos (Infarto agudo del miocardio y accidente cerebrovascular). Según este reporte el "principal asesino del mundo" es el infarto que mató a 8,9 millones de personas en el mundo. Los accidentes cerebrovasculares fueron responsables del 11% de las muertes globalmente¹¹. Se estima que los eventos trombo-embólicos causaron 1 de cada 4 muertes en el mundo¹². La carga de la enfermedad trombo-embólica en el mundo es enorme.

La trombosis de los senos venosos (TSV) es una complicación rara, que compromete alrededor del 0,5-1,5% de las trombosis pero que se presenta primordialmente en mujeres menores de 60 años, como la población que ha sido reportada en el caso de la vacunación. Estudios recientes estiman que la frecuencia de este tipo de trombosis es 13 a 15,7 casos por millón de habitantes al año. Uno de los factores de riesgo más comunes es el uso de anovulatorios orales. Su uso se ha reportado hasta en 80% de las mujeres que presentan una TSV y se estima que su uso aumenta en 6 veces el riesgo de presentar esta trombosis^{13,14}.

Estas cifras indican, que en un momento como el actual en que se están vacunando a millones de personas en el mundo, se observarán eventos tromboticos, sin que esto signifique una relación causa-efecto entre vacunas y trombosis. Los estudios clínicos de la vacuna, donde se hizo seguimiento estricto a los participantes, incluyeron 33.000 voluntarios sin que se demostraran eventos tromboticos en exceso en comparación con la población control que no recibió la vacuna. Los eventos tromboticos observados en los vacunados en Europa y el Reino Unido, según el reporte de EMA, no está por encima de lo estimado para la población general. Por lo tanto, no hay ninguna evidencia de que la vacuna aumente el riesgo general de eventos tromboticos.

Un asunto completamente distinto es la presencia de un raro fenómeno que se ha denominado Eventos Tromboticos Asociados a Trombocitopenia (ETAT), que como se mencionó se ha estimado una frecuencia de 1 en 125.000 a 1 en 1'000.000.

Finalmente, un análisis de la Universidad de Oxford, que comparó la frecuencia de trombosis de los senos venosos en 513.284 con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con 489.871 personas vacunadas con vacuna COVID-19 mRNA, mostró una incidencia significativamente superior en los pacientes infectados por SARS-CoV2/COVID-19 (39 por millón de infectados vs. 4,1 por millón)¹⁵.

¿Quiénes tienen mayor riesgo de presentar Eventos Tromboticos Asociados a Trombocitopenia (ETAT)?

Se ha reportado este evento más frecuentemente en mujeres menores de 60 años. El instituto Paul Ehrlich (PEI) de Alemania ha reportado 13 casos de trombosis de los senos venosos (12 de ellos en mujeres) en más de 1,6 millones de vacunas AstraZeneca COVID-19 administradas. Los pacientes además presentaron trombocitopenia. Sin embargo, es muy temprano para definir que las mujeres jóvenes tienen mayor riesgo de la complicación, ya que esta población está sobrerrepresentada en el grupo de personas vacunadas en Europa, donde la vacuna se aplicó primordialmente a menores de 60 años.

Dado que la ETAT parece estar mediada por mecanismos inmunitarios, es poco probable y no hay hasta ahora ninguna evidencia de que los pacientes con trombofilia, antecedentes familiares de coágulos sanguíneos o antecedentes personales de coágulos arteriales o venosos tengan aumento del riesgo de recurrencia después de la vacunación con Vaxzevria. En consecuencia, no existen nuevas contraindicaciones para recibir la vacuna Vaxzevria, con los datos disponibles a la fecha.

¿Cómo sospecharla?

La VIPIT se debe sospechar en personas que presenten 4 a 16 días después de la vacunación:

- Cefalea intensa
- Visión borrosa
- Otros cambios neurológicos.

Hasta ahora se ha reportado principalmente trombosis de los senos venosos, pero podría presentarse también en otras localizaciones por lo tanto se debe estar atento a otros síntomas como:

- Disnea (dificultad para respirar)
- Dolor precordial (dolor en el pecho)
- Edema (hinchazón) de aparición rápida en una pierna.
- Enrojecimiento en una extremidad, palidez y/o frialdad en un miembro.
- Dolor abdominal persistente.
- Aparición de lesiones puntiformes rojas de la piel lejos del sitio de inyección de la vacuna (petequias).

Los pacientes con estos síntomas deben ser educados para asistir al médico para valoración.

Declaraciones de los organismos internacionales

El 12 de marzo la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), emitió un comunicado al respecto de esta situación. Consideran estos expertos, que este pequeño número de eventos tromboticos en una población de millones de vacunados, de ninguna forma se pueden considerar como confirmatorios de una relación causa-efecto (vacuna-trombosis). Refieren, como lo hemos hecho, que los eventos tromboticos son comunes en la población general y sucede-

rán con o sin vacunación. Estos no se han relacionado nunca antes con la vacunación y no se identificaron en los estudios clínicos bien controlados.

Basada en toda la información disponible, la ISTH considera que el beneficio de la vacunación contra SARS-CoV-2, teniendo en cuenta su mortalidad conocida, supera en mucho los riesgos relacionados con trombosis¹⁵.

Por su parte la EMA (European Medicine Association) ha revisado en forma seria el tema, considerando también que “muchos miles de personas desarrollan eventos tromboticos en el Europa anualmente por diferentes razones y el número de eventos trombo-embólicos en personas vacunadas no parece ser superior que lo observado en la población general.”

La OMS declaró el 15 de marzo, que para ese momento no había una evidencia que confirme que los incidentes ocurridos hayan sido causados por la vacuna y “es importante que continúen las campañas de vacunación para que podamos salvar vidas y detener la enfermedad grave causada por el virus”, dijo el portavoz de la OMS, Christian Lindmeier.

El informe de EMA del 24 de marzo concluye: “Si bien esto requiere una revisión adicional, no se puede establecer una asociación causal con la vacuna en base a la información disponible. Dada la tasa extremadamente rara de ocurrencia de estos eventos, los beneficios de la vacuna AstraZeneca COVID-19, con los últimos datos que sugieren una reducción del 85% en la hospitalización y muerte por enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19, superan con creces los posibles riesgos de la vacuna”.

Por último, la PRAC de EMA, en su comunicado del 7 de abril, llega a la conclusión de que la VIPIT debe ser listada como una muy rara complicación de Vaxzevria, que se ha documentado en las dos primeras semanas después de la vacunación; sin que se hayan podido confirmar factores de riesgo específicos. Los eventos han ocurrido principalmente en mujeres menores de 60 años. Concluyen que teniendo en cuenta que la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se asocia con riesgo de hospitalización y muerte significativa, y que el evento de trombosis asociada a trombocitopenia es muy raro, el beneficio de la vacuna supera el riesgo del evento adverso⁴.

Finalmente, FDA el 23 de abril ordenó reiniciar la vacunación con la vacuna de J&J confirmando que el beneficio supera los riesgos y que la comunidad médica y las mujeres jóvenes deben conocer esta rara complicación y estar atentos a los síntomas de presentación.

Con la información y la evidencia disponible a la fecha, se considera:

1. Ante la situación epidemiológica de la pandemia a nivel mundial, la vacunación es una estrategia fundamental en el conjunto de medidas para mitigar el impacto en términos de morbilidad y mortalidad de la pandemia.
2. Los efectos positivos de la vacunación con la vacuna **Vaxzevria** según los datos de eficacia publicados formalmente son superiores a los riesgos a pesar de las reconocidas controversias motivadas por comunicados de prensa imprecisos y la preocupación que se ha generado con respecto a la causalidad de eventos tromboticos, la EMA y la OMS no han considerado una medida que excluya la aplicación de la vacuna y su limitación en poblaciones específicas. Sin embargo, se debe apelar al principio de precaución y garantizar sin excepción la premisa central de la práctica clínica: “Primum non nocere” (primero no hacer daño), siendo garantes como entes académicos científicos de una actitud y pensamiento crítico que de manera sistemática analice con criterio analítico la información, oriente sus decisiones informadas en la evidencia considerada fiable, fortaleciendo los sistemas de vigilancia basada en datos, farmacovigilancia y seguimiento estrecho de casos. Conocer las posibles complicaciones permitirá prevenir a la población y al personal de salud sobre los síntomas de alerta que deben ocasionar una consulta temprana a los servicios de salud. Se debe fomentar en el personal de salud un alto nivel de conciencia, pues su compromiso en la identificación de personas con eventos adversos será fundamental para establecer planes de mejora en beneficio de las personas que han confiando su salud en el sistema de salud.
3. No hay evidencia de que la trombosis venosa en lugares usuales o enfermedad trombo-embólica sean más comunes, después de la vacunación con la vacuna Vaxzevria o J&J, que en la población general de la misma edad.
4. Los pacientes con antecedentes positivos de trombosis y/o trombofilia conocida no tienen un mayor riesgo de desarrollar esta complicación específica. Sin embargo, estamos atentos al análisis de los casos globales en su conjunto, en aras de evaluar antecedentes y condiciones clínicas de los casos reportados.
5. Los médicos deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo y trombocitopenia en la población vacunada, instaurando un tratamiento temprano de acuerdo a las guías de manejo disponibles⁸⁻⁹.
6. Los síntomas usuales asociados a la vacunación ocurren en los tres primeros días, son un efecto secundario común y no un motivo de preocupación. En caso de efectos secundarios persistan o reaparezcan luego de 3 días después de la vacunación, caracterizados por dolor de cabeza, mareos, alteraciones visuales, náuseas/vómitos, dificultad para respirar, o dolor agudo en el pecho, abdomen o extremidades, se debe consultar inmediatamente a su servicio de salud y realizar evaluación integral.

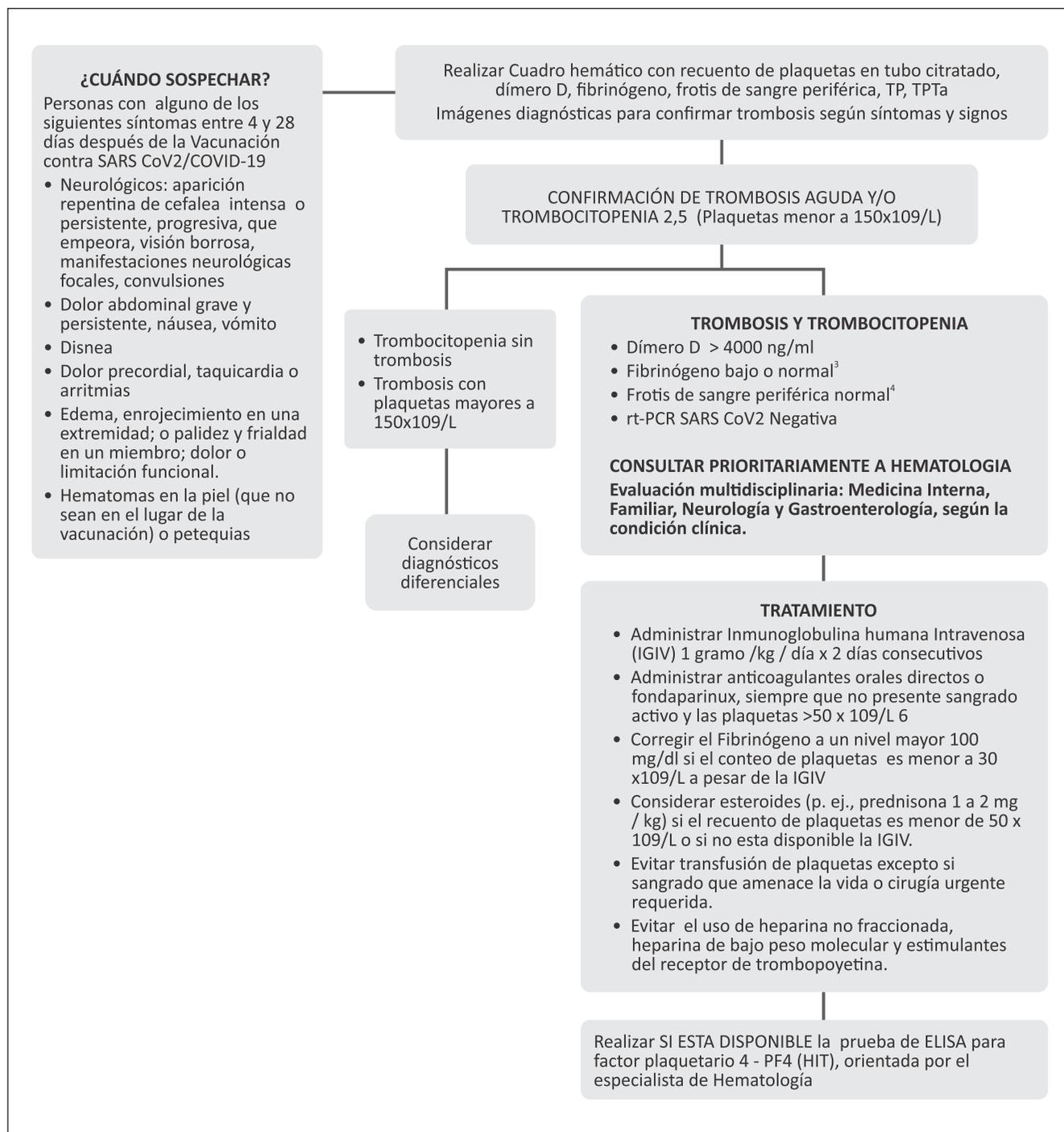


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico y manejo de Trombocitopenia Trombotica Inmunitaria inducida por Vacunas (TTIV)1

NOTAS: 1. Denominada también Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas (VITT) 2. Un paciente que presenta trombosis y un recuento de plaquetas normal después de la vacunación requiere evaluación continua para el desarrollo de trombocitopenia / VITT. 3. Los niveles bajos de fibrinógeno y dímeros D extremadamente altos sugieren el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, el cual se incluyen en el síndrome de VITT. 4. La microangiopatía con fragmentación de glóbulos rojos y hemólisis no ha sido una característica de los casos notificados. 5. Los pacientes que desarrollan trombocitopenia aislada pueden estar en etapa temprana del VITT, pero ante ausencia continua de trombosis se debe considerar Purpura trombocitopénica Inmunitaria asociada a vacunación, la cual no esta incluida en el síndrome VITT 6. En presencia de trombosis documentada se indica el uso de anticoagulantes. Se debe usar precaución con recuentos de plaquetas menores a 50k/uL o en pacientes con sangrado activo.

Basado en: Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination [published COVID-19 vaccination. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021 Mar; 1(17). online ahead of print, 2021 Apr 16]. N Engl J Med. 2021;10.1056/NEJMoa2105385. doi:10.1056/NEJMoa2105385. Pai M, Grill A, Ivers N, et al. Vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0 . American Society of Hematology. Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Frequently Asked Questions. (Version 1.1; last updated April 19, 2021). https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia. British Society for Haematology. Guidance produced by the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT). Version 1.3 7 April 2021. https://b-s-h.org.uk/media/19530/guidance-version-13-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210407.pdf . International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021). https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Guidance_2.pdf

Referencias

1. Government DoHaSCU. Independent report JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine: 7 April 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement/jcvi-statement-on-use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-7-april-2021>.
2. Biomedicines P-E-IFloVa. COVID-19 Vaccine AstraZeneca - Safety Assessment Result: The Vaccine is Safe and Effective in the Fight against COVID-19. <https://www.pei.de/EN/newsroom/hp-news/2021/210319-covid-19-vaccine-astrazeneca-safety-assessment-result-vaccine-safe-and-effective.html?sessionid=CC068EA4C9E7ACAF2604C7A0888EB5FA.intranet212?nn=1641462021>.
3. Agency EM. EMA's safety committee continues investigation of COVID-19 Vaccine AstraZeneca and thromboembolic events – further update. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-safety-committee-continues-investigation-covid-19-vaccine-astrazeneca-thromboembolic-events2021>.
4. Agency EM. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines) EPITT no:19683. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf2021.
5. Agency EM. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood2021>.
6. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ*. 2021;372:n699.
7. BBC. Covid: 30 blood clot cases found in AstraZeneca recipients in the UK. <https://www.bbc.com/news/health-566161192021>.
8. Agency MHpR. Research and analysis Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Updated 22 April 2021. UK government. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting2021>.
9. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021.
10. FDA. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. The following statement is attributed to Dr. Peter Marks, director of the FDA's Center for Biologics Evaluation and Research and Dr. Anne Schuchat, Principal Deputy Director of the CDC. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine2021>.
11. Salud OMdl. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death2020>.
12. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
13. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012;43(12):3375-7.
14. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke*. 2016;47(9):2180-2.
15. Maxime Taquet MH, John R Geddes, Sierra Luciano, Paul J Harrison. Universidad de Oxford. Cerebral venous thrombosis: a retrospective cohort study of 513,284 confirmed COVID-19 cases and a comparison with 489,871 people receiving a COVID-19 mRNA vaccine. <https://herstelderepubliek.files.wordpress.com/2021/04/covid-cvt-paper.pdf2021>.

VACUNACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES

1. Factores a tener en cuenta para la vacunación en las personas con mayor riesgo de complicaciones o de exposición para infección por SARS-CoV-2/ COVID-19

La forma más efectiva de volver a la normalidad en todo el mundo será la implementación de un programa masivo de vacunación contra SARS-CoV-2, que prevenga infecciones con manifestaciones moderadas a severas y muertes por SARS-CoV-2/COVID-19. Sin embargo, la producción de vacunas al menos en un principio no será suficiente para suplir la demanda del mundo entero, por lo tanto, cada país deberá definir cómo ordenar la vacunación en forma equitativa, basando las decisiones en las condiciones locales, epidemiología y valores de la población¹.

La mayoría de los países han definido sus prioridades. Por ejemplo China, propuso priorizar los trabajadores esenciales (personal de salud, oficiales de la ley, seguridad sectores de alimentación y transporte); siguiendo de los adultos mayores, las personas con comorbilidades y las embarazadas para reducir las complicaciones más severas, incluyendo hospitalización, UCI y muerte. Por último, en fases más avanzadas se vacunaría el resto de la población².

El documento de posicionamiento del CDC, sobre el plan de priorización de la vacunación contra SARS-CoV-2, consideró que, para las fases iniciales de la vacunación, cuando el suministro sea limitado, se deberían priorizar³:

- Personal de la salud
- Trabajadores esenciales
- Personas con alto riesgo de complicaciones médicas
- Adultos mayores (≥65 años)

Cada país ha definido su plan de priorización de acuerdo a las condiciones locales⁴.

El Plan Nacional de Vacunación estableció como objetivo de la primera fase *"reducir la mortalidad específica por COVID-19, reducir la incidencia de casos graves de COVID-19, proteger el talento humano en salud y personal de apoyo, a los cuidadores de poblaciones de especial protección y a la fuerza pública"*.

Como objetivo de la segunda fase se plantea *"la reducción del contagio en la población general"*.

De acuerdo a estos principios el Gobierno Nacional definió las poblaciones priorizadas.

El objetivo de estos puntos de buena práctica es ofrecer una guía para quienes deberán tomar decisiones específicas de personas potencialmente priorizables en los primeros momentos del plan de vacunación.

Puntos de buena práctica:

- Teniendo en cuenta, que al menos en las primeras fases de la vacunación el acceso será limitado, es importante resaltar cuales son las poblaciones de mayor riesgo de complicaciones o infección por SARS-CoV-2 acorde a cualquiera de los siguientes criterios:
- Factores de riesgo por comorbilidad: Considerar el riesgo de complicaciones:
 - ▶ Población mayor de 60 años, pacientes con comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, EPOC, falla cardiaca, hipertensión arterial).
 - ▶ Cáncer activo en tratamiento.
 - ▶ Enfermedad oncológica avanzada y neoplasias hematológicas.
 - ▶ Pacientes con enfermedad oncológica en quienes se planea iniciar tratamiento o quienes acaban de terminarlo (<6 meses), excepto para hormonoterapia.
 - ▶ Pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos u órganos sólidos o en lista de espera para trasplante.
 - ▶ Personas con infección por VIH independiente del número de CD4.
 - ▶ Personas con tuberculosis latente, activa o fibrotorax.
 - ▶ Tratamiento con dosis altas de esteroides (0.5mg/kg/día por más de 10 días).
 - ▶ Inmunodeficiencias primarias u otro tipo de inmunosupresión.
- Factor de exposición: evaluación del riesgo de infección por exposición ocupacional o contacto cercano con poblaciones de alto riesgo:
 - ▶ Trabajadores, Profesionales y especialistas involucrados en la atención en salud en cualquier nivel de atención.
 - ▶ Hogares geriátricos, unidades de cuidado crónico, unidades de diálisis.
 - ▶ Docentes.
 - ▶ Miembros de las fuerzas militares y de policía.
 - ▶ Estudiantes de las áreas de la salud en todos los niveles de formación.
 - ▶ Personal administrativo, servicios generales, seguridad, servicios de alimentación, mantenimiento (de centros de atención en salud).
 - ▶ Personal que hace parte de servicios de hospitalización en casa, atención domiciliaria
 - ▶ Conductores de ambulancia y transporte público.
 - ▶ Vacunadores.
 - ▶ Trabajadores de funerarias.
 - ▶ Cuidadores de personas mayores, personas con inmunosupresión.
- Factores sociodemográficos: considerar factores sociales y demográficos como pobreza, acceso limitado a servicios de salud, poblaciones minoritarias.

Referencias

1. Russell FM, Greenwood B. Who should be prioritised for COVID-19 vaccination? *Hum Vaccin Immunother.* 2020;1-5.
2. Yang J, Zheng W, Shi H, Yan X, Dong K, You Q, et al. Who should be prioritized for COVID-19 vaccination in China? A descriptive study. *BMC Med.* 2021;19(1):45.
3. Dooling K. COVID-19 vaccine prioritization: Work Group considerations 2020.
4. Salud Md. Plan Nacional de Vacunación 2021.

2. ¿Se puede vacunar contra SARS-CoV-2 a los pacientes inmunosuprimidos?

Entre los estudios multicéntricos sobre el uso de vacunas contra SARS-CoV-2, a la fecha, ningún ensayo clínico ha incluido pacientes inmunosuprimidos y por lo tanto se desconoce la eficacia y seguridad de las vacunas disponibles en este grupo de pacientes¹. Aunque algunos de los grupos de pacientes que se enumeran a continuación pueden tener una respuesta atenuada o ausente a las vacunas contra el SARS-CoV-2:

- a. Inmunodeficiencias primarias y secundarias que involucran inmunidad adaptativa.
- b. Esplenectomía o asplenia funcional (p. Ej. Anemia de células falciformes).
- c. Corticosteroides en dosis altas (20 mg por dosis o mayores de 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente).

En estas poblaciones y en la experiencia con el uso de otras vacunas de proteínas recombinantes y de virus vivos atenuados no se han informado efectos secundarios importantes ni efectos secundarios únicos². Para el caso de los ensayos clínicos de la vacuna contra SARS-CoV-2 los efectos secundarios agudos son semejantes a los descritos en la aplicación de otras vacunas y se presentan con más frecuencia después de la aplicación de la segunda dosis. Los efectos secundarios a largo plazo se conocerán cuando los ensayos de fase 3 completen el seguimiento. La eficacia de las vacunas con base en proteínas recombinantes o inactivadas contra SARS-CoV-2 en pacientes inmunosuprimidos no se ha estudiado pero la experiencia previa con este tipo de vacunas ha demostrado cierta eficacia en este grupo de pacientes por lo que algunas sociedades y asociaciones científicas han recomendado la vacunación en esta población³. En cuanto al riesgo que implica el desarrollo de la enfermedad en pacientes inmunosuprimidos con la aplicación de vacunas vivas atenuadas, no es claro si una vacuna viva atenuada contra el SARS-CoV-2 tendrá el mismo riesgo, pero debido a esta posibilidad teórica, se debe evitar una vacuna viva en pacientes inmunodeprimidos aunado al hecho que tienen otro riesgo potencial como lo es la posible transmisión del virus a contactos cercanos de los vacunados. Las únicas vacunas vivas contra el SARS-CoV-2 se están produciendo en India y Turquía.

Para el tratamiento del cáncer se han propuesto vacunas con base en plataformas de ARNm/ADN y con vectores virales. En modelos animales, más no así en humanos, se han descrito respuestas hiperinflamatorias, lo mismo que el desarrollo de síndromes autoinmunes relacionados con el aumento de la respuesta al interferón tipo I provocada por una vacuna de ARNm / ADN⁴.

Según expertos de la Fundación de Inmunodeficiencia, los pacientes con Inmunodeficiencia Primaria (IP) podrían recibir cualquiera de las vacunas basadas en ARNm y en vectores

virales porque es probable que sea efectiva en la mayoría de los pacientes con IP que incluyen más de 400 trastornos crónicos raros que aumentan el riesgo de infecciones graves. En cuanto a los pacientes con IDCV (Inmunodeficiencia común variable), los que reciben un reemplazo regular de inmunoglobulinas parecen tener un curso clínico más leve. En abril de 2020, Quinti et al., postularon que el agotamiento completo de las células B (como en XLA) puede ser en realidad un factor protector⁵. Esta hipótesis se vio reforzada por otro informe de dos pacientes con XLA con ciclos leves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁶. Hay informes de muertes relacionadas con dicha infección en pacientes con IDCV, pero una revisión de la literatura sugiere que esta es probablemente la excepción y no la regla. La mayoría de los pacientes con IDCV que tienen niveles terapéuticos de IgG probablemente tendrán un curso clínico benigno. Realizar cuantificación de los anticuerpos contra SARS-CoV-2 no es fiable en pacientes con IDCV. Algunos informes indican que los pacientes con IDCV no tuvieron respuestas detectables de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 a pesar de tener positividad por PCR. Además, una IgG de SARS-CoV-2 positiva podría ser un reflejo del donante de Ig IV en lugar de la propia del paciente. En este grupo de pacientes las vacunas disponibles contra SARS-CoV-2 de ARNm y de vectores virales son seguras.

Para el caso de la deficiencia selectiva de IgA, ha habido un informe de caso de un paciente que desarrolló complicaciones por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁷ y un informe japonés que sugiere una fuerte correlación positiva entre la frecuencia de deficiencia selectiva de IgA y la tasa de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la comunidad. Dado que la prevalencia de esta alteración inmune es diferente por país estos son datos muy preliminares y deben considerarse con cautela.

En cuanto a los pacientes con inmunodeficiencia humoral parece que en su mayoría desarrollan una enfermedad leve. Otros factores de riesgo como la obesidad, otras comorbilidades médicas y los niveles sub terapéuticos de IgG parecen contribuir a un curso clínico más complicado.

Con el conocimiento teórico y la experiencia con la vacunación del paciente inmunosuprimido para otros agentes infecciosos como es el caso de la Influenza se recomienda priorizar la vacunación contra SARS-CoV-2 en esta población. Sin embargo, la recomendación está sujeta a los resultados de los ensayos clínicos de las vacunas aprobadas. La mayoría de los expertos recomienda la vacunación siempre que la vacuna sea segura para su uso, incluso si la tasa de protección es menor a la esperada para la población general.

Los casos informados en la literatura sobre la presentación, gravedad y complicaciones de la infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en pacientes con inmunodeficiencia común variable y deficiencia de IgA son escasos a la fecha de escribir este documen-

to^{5,7,8}, para otro tipo de inmunodeficiencias que se pueden presentar como la esplenectomía, la asplenia funcional y pacientes con uso de corticoides, la literatura es más escasa, sin embargo, teniendo en cuenta que son pacientes susceptibles a desarrollar infección y que la misma puede ser más grave que en la población general, las asociaciones y sociedades internacionales recomiendan que estos grupos poblacionales se vacunen.

Las experiencias en vacunación en pacientes con inmunodeficiencias primarias y otro tipo de inmunodeficiencias como la esplenectomía, asplenia funcional y uso de esteroides es amplia y existen recomendaciones internacionales para que este grupo poblacional reciba algunas vacunas con la finalidad de disminuir la presentación de infecciones bacterianas y virales^{2,9}. Con base en experiencias previas de otras vacunas basadas en proteínas recombinantes o inactivadas en las cuales se ha podido establecer la seguridad de las mismas se espera que las vacunas que se van a aplicar en el país sean seguras para este grupo de pacientes.

Específicamente en la vacunación contra influenza, la información observacional sugiere que existe una disminución en la mortalidad y complicaciones relacionadas con la enfermedad con la vacunación para este virus^{10,11}. Por lo tanto, no hay ningún sustento teórico para considerar que la situación será distinta en el caso de las vacunas contra SARS-CoV-2. En consecuencia, la balanza se inclina al beneficio de la vacunación en estos pacientes.

Es importante resaltar que la vacunación no cambia las recomendaciones de autocuidado con el lavado de manos, uso de mascarilla y distanciamiento físico.

Esclerosis múltiple y Neuromielitis óptica

En el conocimiento actual sobre la forma en que funcionan las vacunas y la evidencia de alta calidad de los estudios de las vacunas contra SARS-CoV-2, autorizadas por las entidades regulatorias, no existe evidencia que se considere pueda exacerbar la Esclerosis Múltiple (EM) o el Desorden del Espectro de Neuromielitis Óptica (NMOSD), o provoquen una recaída o impidan que los DMT sean efectivos. No existe razón para creer que cualquier vacuna contra SARS-CoV-2 sea peligrosa para las personas con EM o NMOSD, incluidas las que toman medicamentos inmunosupresores¹².

En la actualidad no se cuenta con el número de personas con EM o NMOSD, que participaron en los ensayos clínicos de vacunas contra SARS-CoV-2, por lo que aún no se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de dichas vacunas en este grupo poblacional. Estas recomendaciones se basan en datos de la población general en los ensayos clínicos de vacunas y datos de estudios de otras vacunas administradas a personas con EM o NMOSD¹³.

Todas las vacunas contra SARS-CoV-2/ aprobadas se pueden administrar a personas con EM o NMOSD. Esto se basa en dos conceptos: en primer lugar, los organismos reguladores han autorizado o autorizarán estas vacunas por su perfil de seguridad y eficacia en la población general, en segundo lugar, la mayoría de las vacunas contra SARS-CoV-2, incluidas las vacunas de vector de adenovirus y ARNm, no contienen agentes infecciosos vivos¹⁴.

Recomendación

- Se recomienda vacunar contra el SARS-CoV-2 a los pacientes inmunosuprimidos o inmunodeficientes por su alto riesgo para complicaciones de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, incluyendo la muerte.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

Los pacientes inmunosuprimidos con especial relevancia son:

- Inmunodeficiencia primaria y secundaria.
- Pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas activas en tratamiento con quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana.
- Trasplante de órgano sólido y pacientes en lista de espera para trasplante de órgano sólido.
- Uso de agentes inmunosupresores (uso de esteroides a altas dosis, uso de DMARD o inmunomoduladores), ver texto.
- Esplenectomía o asplenia funcional.

Puntos de buena práctica de vacunación en poblaciones especiales:

- Paciente con el virus de inmunodeficiencia humana deben vacunarse independientemente de su conteo de linfocitos CD4 +.
- Pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana deben continuar el tratamiento antirretroviral antes, durante y posterior a la vacunación contra SARS-CoV-2.
- Pacientes con tuberculosis latente, activa o con fibrotórax deben ser vacunados contra SARS-CoV-2.
- Los pacientes con enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, asma deben continuar el tratamiento de sus enfermedades antes, en el momento y después de la vacunación.
- Los pacientes con esclerosis múltiple y neuromielitis óptica se deben vacunar contra SARS-CoV-2.

Referencias

- Goodman, J. L., Grabenstein, J. D., & Braun, M. M. (2020). Answering Key Questions about COVID-19 Vaccines. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(20). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20590>
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44-100.
- Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines* 2020; 5: 91
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new

era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261-79 doi: 10.1038/nrd.2017.243.

- Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146 (1): 211-213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
- Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, Bezzi M, Baronio B, Giacomelli M, Badolato R. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 julio; 31 (5): 565-569. doi: 10.1111/pai.13263. Publicación electrónica de 2020 19 de mayo. PMID: 32319118; PMCID: PMC7264678.
- Pfeuffer S, Pawlowski M, Joos GS, et al. Autoinmunidad que complica la infección por SARS-CoV-2 en la deficiencia selectiva de IgA. *Neurol Neuroinmunol Neuroinflamm*. 2020; 7 (6): e881. Publicado el 12 de agosto de 2020. Doi: 10.1212/NXI.0000000000000881
- Bonilla, Francisco A. "Update: vaccines in primary immunodeficiency." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141.2 (2018): 474-481.
- Sorensen RU, Wall LA. Influenza immunization in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 142 (6): 1759-61
- Friedman D, Goldacker S, Hans-Harmut P, Warnatz K. Preserved Cellular Immunity Upon Influenza Vaccination in Most Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 8(7): 2332-2340 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.019>
- MS Society Medical Advisers consensus statement on MS treatments and COVID-19 vaccines. <https://www.mssociety.org.uk>
- COVID-19 Vaccine Guidance for People Living with MS. <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance#section-0>
- Giovannoni G et al. Practical Neurology 2021- <https://practicalneurology.com/articles/2021-jan/ms-minute-the-covid-19-vaccine-vaccine-readiness-in-ms>

3. Vacunación en los pacientes con cáncer y enfermedades neoplásicas hematológicas, pacientes inmunosuprimidos y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Desde hace años es conocido que las infecciones virales son causa importante de morbimortalidad en pacientes sometidos a quimioterapia, que pueden llegar a tener una mortalidad en pacientes mayores y con linfopenia importante hasta del 30%¹. La incidencia del cáncer aumenta con la edad, por lo tanto, los pacientes con esta patología usualmente son mayores y tienen múltiples comorbilidades, lo que aunado al tratamiento inmunosupresor los hace una población de especial interés en el estado de pandemia actual. Es indispensable por lo tanto detectar quienes tienen infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 antes de iniciar una quimioterapia inmunosupresora que los ponga en riesgo.

¿Cuál es la prevalencia de cáncer en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Desai et al., identificaron 11 estudios de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que informaron sobre la prevalencia de cáncer en estos pacientes mediante una revisión sistemática. Encontraron una prevalencia estimada de cáncer del 2% (IC 95%, 2% -3%) en pacientes tratados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (Desai et al *JCO Glob Oncol*)²². De otra parte, Emami et al., informaron una revisión y metaanálisis similares e identificaron 10 estudios y encontraron una prevalencia de malignidad de 0,92% (IC 95%, 0,56% -1,34%). Sin embargo, se ha observado una mayor prevalencia de cáncer en pacientes con infección por SARS-

CoV-2/COVID-19 en estudios no incluidos en las revisiones sistemáticas debido a la fecha de publicación²³. Por último, Montopoli et al., *Ann Oncol*, informaron que entre 9.280 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tratados en 68 hospitales en Véneto, Italia, el 8,5% tenía un diagnóstico de cáncer²⁴.

¿Cuál es la morbi-mortalidad de los pacientes con cáncer a causa de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Existe controversia sobre la mortalidad en pacientes con tumores sólidos, ya que algunos reportes sugieren que tendrían mayor impacto los factores de riesgo usuales como la edad y comorbilidades que el mismo cáncer; probablemente esto se debe a la gran heterogeneidad entre tipos de cáncer y tratamientos incluidos en las diferentes publicaciones.

Los estudios iniciales, provenientes de la China principalmente, mencionan mortalidades cercanas al 30%, en especial en pacientes que habían recibido tratamiento antitumoral en los últimos 14 días⁴.

Sin embargo, estudios de mayor tamaño en Europa, muestran resultados distintos. En el Reino Unido Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP) se incluyeron 800 pacientes con diagnóstico de cáncer en tratamiento activo en las últimas 4 semanas, sintomáticos para infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En el estudio no se encontró mayor impacto sobre la mortalidad en pacientes con inmunoterapia, hormonoterapia, terapia dirigida y radioterapia vs. Quienes no recibían tratamiento para el cáncer (27% vs. 29%). Y en esta serie de pacientes se relaciona la mortalidad por causa de la edad, el género y las comorbilidades más que por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19(25). Mientras que el estudio multicéntrico de USA, España y Canadá CCC19), que incluyó 928 pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, mostró una tasa de mortalidad del 13% que es superior a lo reportado en poblaciones no seleccionadas en China, por ejemplo. Además, 26% cumplieron con criterios compuestos de severidad (muerte, intubación, ingreso a UCI). De estos, 50% murieron³. Un hallazgo importante de este estudio son los factores asociados a alta morbi-mortalidad en pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, aparte de los ya conocidos para la población general (edad y comorbilidades): ECOG mayor de 2, cáncer activo, (en especial en progresión), neoplasias hematológicas, antecedente de tabaquismo, obesidad.

Una revisión de 28 publicaciones relacionadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y cáncer, 16 de las cuales incluyeron un grupo control y 11 reportaron las tasas de mortalidad (TM), reveló que en 10 de 11 estudios se logró demostrar una mayor frecuencia de muerte para pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y cáncer, en comparación con pacientes sin esta patología. Esto se identificó en series de diferentes lugares del mundo como; Wuhan TM 22% para pacientes con cáncer en comparación con 11%, igualmente en Nueva York 28% vs.

14%, Lousiana 21% vs. 9%, Europa 22% vs. 14%. Los diferentes estudios han mostrado que los pacientes con neoplasias hematológicas tienen un riesgo particularmente alto de mortalidad. En una serie de Nueva York la TM fue del 37%¹⁴.

Una revisión sistemática reciente, reúne información de 23.736 pacientes con cáncer (edad media 65,1 +/- 8 años), de 31 publicaciones. La proporción de comorbilidades fue mayor en los pacientes con cáncer. La mortalidad en todos los estudios fue del 19,2%; en los 10 estudios que la comparan con la población sin cáncer (n=165.980), esta fue del 16,6% (95% CI; 10,4%-22,8%) en el grupo con cáncer y 5,4% (95% CI, 4,1-6,7%) en el grupo control (OR 2.54). Al hacer una búsqueda por regiones estas diferencias fueron más evidentes en los pacientes de China, que en los de Europa o USA. El tipo de cáncer más frecuentemente reportado al agrupar todos los estudios fue el hematológico (34,3%). Este tipo de cáncer tuvo la mortalidad más alta en comparación con los demás grupos (33,1%), seguido del cáncer de pulmón (28%) y el gastrointestinal (19,8%). Los pacientes con cáncer tuvieron mayor riesgo de presentar formas severas de la enfermedad, ingreso a UCI e intubación orotraqueal; en especial aquellos en tratamiento activo¹⁵.

La Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), desarrolló durante el 2020 un registro de pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que incluyó 38 investigadores, en 21 centros, en 10 ciudades del país. Se han incluido hasta ahora 742 pacientes, el análisis de esta cohorte permitió identificar que los pacientes con mayor riesgo de mortalidad son los que presentan más de dos comorbilidades, edad avanzada, están recibiendo tratamiento activo con intención paliativa, presentan cáncer en estadio avanzado, estado funcional deteriorado con ECOG (mayor de 2), género masculino y neoplasia en progresión.

Una publicación reciente del Centro para la Investigación de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (CIBMTR), demostró que los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos que desarrollan infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen una pobre supervivencia y mayor riesgo de enfermedad severa que la población general (21). El estudio reporta 318 pacientes que habían recibido a TPH y tuvieron infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (tiempo medio desde el trasplante autólogo 23 meses, alogénico 17 meses), de los cuales el 14% (No=45) tuvieron una presentación severa requiriendo ventilación mecánica (15% para alogénico y 13% para autólogo). La supervivencia a 30 días fue 68% (95% CI 58-77) para trasplante alogénico y 67% (55-78) para trasplante autólogo. La edad mayor de 50 años (hazard ratio 2,53, 95% CI 1,16-5,52; p=0,020); género masculino (3,53; 1,44-8,67; p=0,006), y haber presentado infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los primeros 12 meses del trasplante (2,67, 1,33-5,36; p=0,005) se asociaron con la mortalidad en trasplante alogénico. Para trasplante autólogo, la indicación del trasplante se asoció con mayor riesgo de mortalidad (linfoma mayor riesgo que mieloma (2,41, 1,08-5,38; p=0,033).

La experiencias en vacunación en pacientes con cáncer y enfermedades hematológicas es extensa, en general no ha habido en estas experiencias preocupaciones por la seguridad de la vacunación, aún en pacientes severamente inmunosuprimidos, como los que han recibido una trasplante de progenitores hematopoyéticos o tienen leucemias agudas; excepto con las vacunas de virus vivo atenuado¹⁶, tampoco hay evidencia de que los pacientes con cáncer sometidos a inmunoterapia o terapias checkpoint tengan ninguna complicación particular por vacunas contra virus¹⁴.

Específicamente en la vacunación contra influenza, la información observacional sugiere que existe una disminución en la mortalidad y complicaciones relacionadas con la enfermedad con la vacunación para este virus^{17,18}. Por lo tanto, no hay ningún sustento teórico para considerar que la situación será distinta en el caso de las vacunas contra SARS-CoV-2. En consecuencia, la balanza se inclina al beneficio de la vacunación en estos pacientes.

Todas las sociedades internacionales de hematología, oncología y trasplante, en el mundo, que se han pronunciado al respecto, consideran que los pacientes con cáncer, neoplasias hematológicas y trasplante no sólo no tienen contraindicación alguna para la vacunación sino que deben ser considerados como prioridad, en el escenario de acceso limitado a la vacunación⁶⁻¹².

Para todos los individuos debe ser claro que los diferentes estudios no han incluido en general pacientes con condiciones especiales (cáncer, trasplantados, inmunosuprimidos, hemofílicos, etc.), y los resultados y complicaciones en estas poblaciones pueden no ser completamente previsible; por lo tanto, la vacunación debe ser una decisión voluntaria, después de estar suficientemente informado por su médico tratante de los beneficios y riesgos de esta.

Teniendo en cuenta que no se conoce hasta ahora la efectividad de la vacunación en poblaciones especiales y la duración de la protección, es fundamental seguir insistiendo en que, a pesar de la vacunación, se mantengan las medidas de distanciamiento físico, mascarilla convencional permanente, lavado de manos y el resto de las medidas de bioseguridad.

Puntos de buena práctica para la vacunación de los pacientes con cáncer y enfermedades neoplásicas hematológicas, pacientes inmunosuprimidos:

- Vacunación prioritaria de los pacientes con cáncer avanzado, en progresión o en tratamiento activo con tumores sólidos, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo.
- Todos los pacientes con neoplasias hematológicas en tratamiento activo, particularmente los pacientes con leucemias agudas, crónicas linfoma, mieloma y aplasia medular.
- Pacientes con un diagnóstico de cáncer tratado durante el último año.

- Para el grupo de pacientes con antecedente de cáncer durante los últimos 5 años, en seguimiento, se debe considerar la presencia de edad avanzada, estado general y otras comorbilidades (obesidad, hipertensión, diabetes, patologías respiratorias, cardíacas y renales).
- Es importante priorizar así mismo la vacunación de los convivientes implicados en el cuidado de pacientes con cáncer, con el objetivo de disminuir el riesgo de transmisión asociado al cuidado de la salud.
- No existe contraindicación para la vacunación durante el tratamiento oncológico o la inmunosupresión, aunque, de ser posible administrar la vacuna antes del inicio del primer ciclo de tratamiento.
- Para los pacientes en tratamiento activo, se pueden utilizar estrategias como proporcionar la vacuna entre ciclos de terapia y después de períodos de espera.
- En pacientes inmunosuprimidos, la protección que provee la vacuna contra SARS-CoV-2 al igual que otras vacunas puede estar comprometida. Por lo tanto, en pacientes después de la depleción de células B (uso de ATG, Rituximab, Obinutuzumab) se debe esperar 3-6 meses en analogía con otras vacunas.
- El riesgo y beneficio para pacientes inmunosuprimidos que reciben la vacuna para SARS-CoV-2 debe ser evaluado caso por caso, teniendo en cuenta la incidencia en la comunidad. Si se decide la vacunación se debe realizar por lo menos 2-4 semanas antes de la terapia inmunosupresora o esplenectomía.
- En el caso de pacientes en manejo de final de vida, la decisión de la vacunación debe ser discutida en forma individualizada, según las condiciones clínicas del paciente y la expectativa de vida a mediano plazo.

Puntos de buena práctica específicos para trasplante de progenitores hematopoyéticos:

- Para los candidatos para TPH se debe realizar la vacunación al menos 2 a 4 semanas antes de cualquier procedimiento del trasplante.
- Los receptores de TPH pueden ser vacunados contra SARS-CoV-2, con la mayoría de las vacunas disponibles; excepto, aquellas de virus vivo atenuado (PiCoVax, Wuhan, BBIBP) o las que contienen vectores virales replicantes.
- La vacunación se puede realizar tan temprano como 3 meses después del trasplante.
- La vacunación no debe reemplazar las medidas de autocuidado.
- La vacunación para SARS-CoV-2 debe realizarse primero que las demás inmunizaciones y debe separarse de ellas al menos 14 días.
- Hasta ahora no hay evidencia que sugiera que la vacunación pueda exacerbar la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH), por lo cual, estos pacientes no deben ser excluidos de la vacunación.
- El personal de salud encargado del cuidado de pacientes sometidos a TPH y candidatos a él, debe ser vacunado para proteger a los pacientes.
- Los familiares o contactos adultos de los pacientes some-

tidos a TPH deben ser vacunados, en especial en las etapas tempranas postrasplante o cuando están recibiendo inmunosupresión intensiva (por ejemplo: tratamiento de EICHa).

- De acuerdo con la aparición de nueva evidencia se determinará el requerimiento de dosis adicionales en esta población.

Referencias

- Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2008;9(10):982-92.
- Organization WH. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int> 2021 [
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020.
- Salud Ind. COVID-19 en Colombia Reporte 19-01-2021 10:50pm <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-casos.aspx>: Instituto Nacional de Salud Colombia; 2021 [
- ESMO. ESMO statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer <https://perspectives.esmo.org/news/covid-19-vaccination-in-patients-with-cancer-esmo-releases-ten-statements2020> [
- ASCO. COVID-19 Vaccine & Patients with Cancer: ASCO; 2021 [Actualización Enero 15 2021].
- Je ! Auletta, Chemaly R, Khawaja F, Papanicolaou G, Hill J, Kanter J, et al. ASH-ASTCT COVID-19 and Vaccines: Frequently Ask Questions <https://www.astct.org/HigherLogic/System/DownloadDocumentFile.ashx?DocumentFileKey=a7af1dce-7f39-2ead-90c6-081b8d2318f3&forceDialog=02020> [
- (SEOM) SEOM. Posicionamiento y recomendaciones de SEOM en relación con la campaña de vacunación frente al COVID-19 en pacientes con cáncer. 208349-posicionamiento-y-recomendaciones-de-seom-en-relacion-con-la-campana-de-vacunacion-frente-al-covid-19-en-pacientes-con-cancer: SEOM; 2020 [
- Brockhoff R, Akan H, Duarte R, Hönl M, Klimko N, Mellinshoff S, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>: European Hematology Association; 2021 [
- EBMT. COVID-19 vaccines. Version 3.0, January 12 2021 <https://www.ebmt.org/sites/default/files/202101/COVID%20vaccines%20version%203.04%20with%20table.pdf>; 2021 [
- Dooling K, Marin M, Wallace M, McClung N, Chamberland M. The Advisory Committee on Immunization Practices' Updated Interim Recommendation for Allocation of COVID-19 Vaccine — United States, December 2020 Morbidity and Mortality Weekly Report 2020 [
- NCCN. NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination: Preliminary Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID-19_Vaccination_Guidance_V1.0.pdf 2021 [
- Ribas A, Sengupta R, Locke T, Zaidi SK, Campbell KM, Carethers JM, et al. Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. *Cancer Discov*. 2020.
- Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, Advani P, Sharma A, Elumalai T, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv*. 2020.
- Malgorzata Mikulska SC, Hugues de Lavallade, Roberta Di Blasi, Sigrun Einarsdottir, Giuseppe Gallo, Christina Rieger, Dan Engelhard, Thomas Lehrnbecher, Per Ljungman, Catherine Cordonnie, on behalf of the European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019.
- Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD008983.
- Failing JJ, Ho TP, Yadav S, Majithia N, Riaz IB, Shin JY, et al. Safety of Influenza Vaccine in Patients With Cancer Receiving Pembrolizumab. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(7):e573-e80.
- Kohli M, Maschio M, Becker D, Weinstein MC. The potential public health and economic value of a hypothetical COVID-19 vaccine in the United States: Use of cost-effectiveness modeling to inform vaccination prioritization. *Vaccine*. 2021.
- Avritscher EB, Cooksley CD, Geraci JM, Bekele BN, Cantor SB, Rolston KV, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination in working-age cancer patients. *Cancer*. 2007;109(11):2357-64.
- Sharma A, Bhatt N, St Martin A, Bilal Abid M, Bloomquist J, Chemaly R, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. www.thelancet.com/hematology [Internet]. 2021.
- Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:557-9.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonayeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35.
- Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020.
- Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, Kerr R, Middleton G, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020.
- Hemophilia Wfo. COVID-19 vaccination guidance for people with bleeding disorders <https://news.wfh.org/covid-19-vaccination-guidance-for-people-with-bleeding-disorders/2020>

4. ¿Se recomienda vacunar a los pacientes trasplantados de órgano sólido?

Los receptores de trasplante de órganos sólidos tienen alto riesgo de complicaciones y mortalidad en comparación con la población general, en caso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹, por este motivo han sido incluidos en la priorización para vacunación contra SARS-CoV-2. Datos disponibles a la fecha son insuficientes acerca de la eficacia y seguridad de la vacunación en receptores de órganos sólidos, debido a que esta población no hizo parte de los ensayos clínicos que han llevado a las aprobaciones por diferentes oficinas de regulación de medicamentos. Sin embargo, por extrapolación en relación con otras vacunas y debido a que las vacunas aprobadas a la fecha de realización de esta guía, no son basadas en virus vivos o vectores virales replicantes, no debería existir un riesgo mayor en pacientes bajo inmunosupresión farmacológica^{2,3,4,5}.

Es posible que la respuesta inmunológica a la vacuna sea menor a la presentada en la población general, como sucede con diferentes tipos de vacunas en pacientes trasplantados, reduciendo de esta forma la eficacia clínica⁶. Parece razonable el uso de vacunas contra SARS-CoV-2, con la mayor eficacia demostrada, con el fin de lograr la mejor protección posible en una población altamente vulnerable. A la fecha, los receptores de trasplante de órganos sólidos pueden recibir vacunas de diferentes plataformas (plataforma ARNm, plataforma de vectores no replicantes, plataformas de fragmentos virales), pero las vacunas de plataformas basadas en virus vivos atenuados o vectores virales replicantes están contraindicadas en los pacientes trasplantados de órgano sólido bajo inmunosupresión, ante el riesgo de producir la enfermedad⁷. Hay reportes de pacientes inmunosuprimidos con reinfección por SARS-CoV-2/COVID-19 y sin respuesta humoral⁸, de allí que, al igual que en otras poblaciones, los receptores de trasplante de órganos sólidos deben vacunarse sin tener en cuenta el antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

No se conoce si las vacunas contra SARS-CoV-2 altamente inmunogénicas puedan conducir a un rechazo inmunomediado. Sin embargo, un metaanálisis de 8 ensayos controlados prospectivos⁹ no mostró un aumento del riesgo de rechazo con la vacunación estándar en comparación con los controles no vacunados en vacunas diferentes a las de SARS-CoV-2. No se espera que los resultados sean diferentes en el contexto de prevención de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Además, debe tenerse en cuenta que el riesgo de rechazo, en general, aumenta en casos de infección sistémica y en teoría podría prevenirse mediante la vacunación¹⁰. Para febrero de 2021, el grupo de la Universidad de John Hopkins describe los efectos de la vacunación con la primera dosis de vacunación contra SARS-CoV-2, en 187 pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos, de los cuales 64% eran trabajadores de salud. La mediana de años desde el trasplante a la vacunación era de 6³⁻¹³, correspondiendo 52% a trasplante renal, 14% trasplante cardíaco, 9% trasplante pulmonar, 3% riñón-páncreas y 3% a trasplante multivisceral. 87% de los pacientes recibía tacrolimus, 69% micofenolato, 11% azatioprina y 55% esteroides al momento de la vacunación. Todos los pacientes recibieron vacuna con plataforma ARNm. Tras una dosis de estas vacunas, no se describieron casos de infección nueva auto reportada por SARS-CoV-2/COVID-19, ni casos de anafilaxis, compromiso neurológico o rechazo al injerto. Entre los eventos posteriores a vacunación, la fiebre y escalofrío fueron raras (4 y 9% respectivamente), y fueron más frecuentes la fatiga (38%), cefalea (32%) y mialgias (15%)¹¹. Por ahora, esta primera experiencia no señala grandes riesgos para la población trasplantada, pero se requiere mayor evidencia clínica. En cualquier caso, debe proporcionarse información y, cuando sea posible, asesoramiento sobre los perfiles de seguridad y eficacia de las vacunas en trasplantados para fundamentar la evaluación individual de los riesgos y los beneficios.

El uso de esquemas de inmunosupresión potentes en el periodo post trasplante temprano crea dudas con respecto a la eficacia de la vacuna en este periodo con un resultado subóptimo o ineficaz, por tal motivo el tiempo ideal de vacunación posterior a un trasplante de órganos sólidos es incierto. Antes de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, se sugería reiniciar los esquemas de vacunación post trasplante después del sexto mes. Sin embargo, en el contexto de pandemia y dada la alta mortalidad reportada, se ha considerado acortar este tiempo entre 1 y 3 meses postrasplante, de acuerdo con la situación clínico-epidemiológica, niveles de inmunosupresión y riesgo del paciente¹². De forma similar, la menor respuesta inmunológica a la vacunación esperada en el periodo post trasplante sugiere llevar a cabo está en el periodo pretrasplante en aquellos que se encuentran en listas de espera, pero teniendo en cuenta que, en el caso de trasplantes con donantes cadavéricos, no puede haber una programación específica del momento del trasplante. En estos casos, si los receptores han recibido una dosis de vacuna en esquemas de dos dosis, se considera que la segunda dosis podría aplicarse al menos un mes después del trasplante. Algunas recomendaciones adicionales para tener en cuenta

con relación a la población trasplantada, se relacionan con el mecanismo de acción y vida media de los inmunosupresores empleados tanto para la inducción farmacológica en el momento del trasplante, como en el manejo de episodios de rechazo o de pacientes altamente sensibilizados. Es así, como si se usa timoglobulina, inmunoglobulina o plasmaféresis debe esperarse 3 meses para realizar la vacunación, o si se emplea rituximab, medicamento que lleva a la depleción de células B, debería esperarse 6 meses para iniciar la vacunación¹³.

Puntos de buena práctica para la vacunación en trasplante de órganos sólidos:

- La respuesta inmunológica a la mayoría de las vacunas es menor en inmunosuprimidos, incluyendo receptores de trasplante de órganos sólidos en comparación con personas sanas. Idealmente, las vacunas con mayor eficacia clínica deberían ser empleadas en esta población.
- Todos los pacientes en lista de espera para trasplante de órganos sólidos deben ser vacunados.
- Las vacunas con vectores virales replicantes y virus vivos atenuados no deben emplearse en esta población.
- Los receptores de trasplante de órganos sólidos con donante vivo deberían recibir el esquema de vacunación completa contra SARS-CoV-2 (1 o 2 dosis según el biológico) al menos 2 semanas antes del trasplante.
- Si un receptor de trasplante de órganos sólidos (donante vivo o cadavérico) recibe la primera dosis de biológico (en los casos de dos dosis) y posteriormente se realiza el trasplante, se debe diferir la segunda dosis al menos un mes postrasplante.
- Para los receptores de trasplantes de órganos sólidos no hay un tiempo determinado para la vacunación en el postrasplante, pero se considera que puede realizarse después de 3 meses. Según la situación clínico-epidemiológica, grado y tipo de inmunosupresión, los médicos tratantes podrían considerar la vacunación a partir del primer mes postrasplante.
- En pacientes que reciben inducción o manejo de rechazo con timoglobulina, la vacunación debe postergarse 3 meses después de su aplicación.
- Actualmente no existen datos sobre la seguridad o eficacia de la vacunación en personas que reciben manejo con inmunoglobulina o plasmaféresis como manejo de rechazo o de pacientes altamente sensibilizados. Como medida de precaución, la vacunación debe aplazarse durante al menos 90 días para evitar la interferencia del tratamiento con las respuestas inmunitarias inducidas por la vacunación.
- En pacientes que reciben rituximab como parte de manejo de rechazo humoral, la vacunación debe postergarse 6 meses después de su aplicación.

Referencias

1. Arias Y et al. SARS CoV2/COVID-19 infection in transplant recipients and in patients on the organ transplant waiting list in Colombia. Transplantation Proceedings XX 1-8(2021)
2. Dong Y, et al. A Systematic Review of SARS-CoV-2 Vaccine Candidates. Nature. 2020 Oct: 5:237. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352->
3. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two

formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020;396(10255):887-897

4. Knoll et al. Oxford Astra Zeneca Covid-19 vaccine efficacy. *Lancet* 2021 Jan; 397
5. WHO. Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. WHO REFERENCE NUMBER: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/AZD1222/2021. Disponible en <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1331814/retrieve> (acceso 11 de febrero)
6. Boey L, Curinckx A, Roelants M, Derdelinckx I, Van Wijngaerden E, De Munter P, Vos R, Kuypers D, Van Cleemput J, Vandermeulen C. Immunogenicity And Safety Of The Nine-Valent Human Papillomavirus Vaccine In Solid Organ Transplant Recipients And Hiv-Infected Adults. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 29;ciaa1897. doi: 10.1093/cid/ciaa1897. Epub ahead of print. PMID: 33373429.
7. Rubin LG et al. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:309-18
8. Hillary P et al COVID-19 reinfection in a immunosuppressed patient without an antibody response. *The American Journal of Medical Sciences*(2021).
9. Mulley WR, Dendle C, Ling JEH, Knight SR. Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis. *J Hear Lung Transpl* 2018;37:844-852. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.001>.
10. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021 Feb 6:S0168-8278(21)00081-7. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.032. Epub ahead of print. PMID: 33563499.
11. Boyarsky BJ, Ou MT, Greenberg RS, Teles AT, Werbel WA, Avery RK, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Safety of the First Dose of SARS-CoV-2 Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021 Feb 4. doi: 10.1097/TP.0000000000003654. Epub ahead of print. PMID: 33560728.
12. Kotton C et al. Immunizations after kidney transplantation – what is necessary and what is safe? *Nature Reviews Nephrology* 2014 10, 555-562

5. ¿Cuál es la recomendación frente a la vacunación contra SARS-CoV-2 en los pacientes menores de 18 años?

Las bajas tasas de complicaciones e infección grave en niños, sugieren que no se requiere que sea una población priorizada para la vacunación durante la implementación temprana de vacunas contra SARS-CoV-2¹. Sin embargo, a pesar de que la infección en niños se manifiesta principalmente de forma leve, se reconoce que la vacunación en esta población generaría beneficios directos en prevenir la infección grave y evitar el Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado al virus (SIMS-TAC) e indirectos en prevenir la propagación entre la población de riesgo². Hasta la fecha se desconocen resultados de eficacia y seguridad en pacientes menores de 16 años para las diferentes plataformas de vacunas que se encuentran aprobadas; tampoco se han incluido pacientes inmunosuprimidos, los ensayos clínicos en población pediátrica se encuentran en reclutamiento de pacientes incluso desde los 5 años de edad³.

Se podría inferir por la experiencia de vacunas previas y por los resultados en pacientes mayores de 16 años que estas vacunas pudieran ser seguras en niños, incluso algunas sociedades científicas han recomendado su uso al considerar riesgo-beneficio, en poblaciones de alto riesgo como pacientes gestantes, o adultos con condiciones de inmunosupresión que tampoco fueron incluidos en los ensayos clínicos. En niños podría priorizarse e individualizarse la indicación de vacunación en aquellos con factores de riesgo para muer-

te o complicaciones como enfermedad pulmonar crónica descompensada, inmunosupresión, enfermedad cardíaca, hemoglobinopatías, discapacidad neurológica y síndrome genéticos, sin embargo, no se emite recomendación por ausencia de evidencia^{1,4}.

Recomendación

- No se emite recomendación a favor o en contra para la vacunación de pacientes menores de 16 años.
- Se recomienda inmunizar a las personas entre 16 y 18 años, con la vacuna BNT162b2 (Pfizer).

Fuerte a favor

Referencias

1. BMJ: Wong BLH, Ramsay ME, Ladhani SN. Should children be vaccinated against COVID-19 now? *Arch Dis Child*. 2021 Jan 5:archdischild-2020-321225. doi: 10.1136/archdischild-2020-321225
2. NEJM: Klass P, Ratner A, Vaccinating Children against Covid-19 — The Lessons of Measles. *NEJM*. 10.1056/NEJMp2034765. En <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2034765>
3. Goodman, J. L., Grabenstein, J. D., & Braun, M. M. (2020). Answering Key Questions about COVID-19 Vaccines. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(20). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20590>
4. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines* 2020; 5: 91

6. ¿Se debe vacunar contra SARS-CoV-2 a las pacientes embarazadas?

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en gestantes presuponía un riesgo mayor de requerimiento de soporte ventilatorio, de ingreso a Unidad de Cuidado Intensivos, y también de una mayor tasa de mortalidad, cuando se compara con mujeres no gestantes sintomáticas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19^{1,2}.

Para Colombia, el INS reportó durante el año 2020, 565 muertes maternas, de las cuales 49 (12,2%) son atribuidas a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, convirtiéndose en la tercera causa de mortalidad materna, tras la hemorragia obstétrica y los trastornos hipertensivos asociados al embarazo³.

A pesar de que no se conocen datos de inclusión de gestantes en los ensayos clínicos de vacunación para prevención de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es muy probable que las vacunas disponibles en Colombia no ocasionen problemas en el feto ni en la madre (vacunas basadas en ARNm, en virus inactivos y en vectores). En este orden de ideas, ante la información que sugiere un incremento del riesgo de morbilidad severa, mortalidad materna y de resultados perinatales adversos en las mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sugerimos la vacunación en mujeres gestantes como grupo priorizado para disminuir estos eventos relacionados con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, particularmente en las mujeres con presencia de comorbilidades durante embarazo, que incrementan el riesgo de en-

fermedad severa, y en trabajadoras de la salud en embarazo. Quienes estén considerando la vacunación contra SARS-CoV-2 pueden beneficiarse, aunque no es estrictamente necesario, de una conversación con su médico u otro profesional de la salud para sopesar los beneficios y los riesgos potenciales de la vacunación.

Los temas a considerar en esa conversación incluyen datos de estudios en animales y sobre personas embarazadas que estuvieron expuestas inadvertidamente durante los ensayos clínicos de vacunas (una vez que estos datos estén disponibles), riesgos de reactividad de la vacuna (por ejemplo, fiebre), momento de vacunación por trimestre, evidencia de seguridad por vacunas, potencial para mitigar el riesgo de exposición al SARS-CoV-2 (por ejemplo, trabajar desde casa), el riesgo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 para el embarazo, el feto o el recién nacido y el riesgo de complicaciones del individuo debido al embarazo, su edad y afecciones subyacentes.

Recomendaciones

- Se recomienda vacunar al grupo de gestantes, particularmente aquellas con comorbilidades durante el embarazo y riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica en gestantes:

- No se requiere realizar prueba de embarazo a la mujer en edad reproductiva que va a ser vacunada contra el SARS-CoV-2.
- No se requiere posponer la decisión de un embarazo en la mujer que ha sido vacunada contra el SARS-CoV-2.
- Las mujeres embarazadas tienen derecho a recibir información completa sobre los riesgos y beneficios de vacunarse contra SARS-CoV-2 disponible hasta el momento.

Referencias

- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Nov 6 [cited 2021 Jan 23];69(44):1641–7. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm>
- Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino y Sosa S, Sandoval-Mandujano K, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and severe pneumonia: propensity score-matched analysis of a nationwide prospective cohort study (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Jan 23]; Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.23575>
- Instituto Nacional de Salud (INS). Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 52. 20 al 26 de dic. de 2020. [Internet]. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 52 20 al 26 de dic. de 2020. 2020 [cited 2021 Jan 24]. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf

7. ¿Cuál es la recomendación para la vacunación en mujeres en periodo de lactancia?

Según el comité asesor para las prácticas en inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) de los CDC, ninguna de las vacunas de virus vivo atenuadas o inactivadas afectan la seguridad para la lactancia materna de las madres o sus bebés. De hecho, solo se contraindica la vacuna de la viruela y la fiebre amarilla en esta población¹. Teniendo en cuenta esta premisa y que a pesar que no se han incluido mujeres en período de lactancia en los ensayos clínicos de las vacunas contra SARS-CoV-2, ninguna de las vacunas disponibles son vivas, y tampoco se espera que sean excretadas en la leche materna^{2,3}. La pequeña cantidad de polietilenglicol-2000 en la vacuna Pfizer-BioNTech no se absorbe por vía oral y el ARNm libre es rápidamente destruido por las enzimas del tracto gastrointestinal, lo cual es una de las principales razones por las cuales estas vacunas se han desarrollado por vía parenteral².

Las organizaciones internacionales como el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG por sus siglas en inglés)³, la sociedad de Medicina Materno Fetal⁴, el colegio Real de Ginecólogos y Obstetras (RCOG)⁵ e incluso los CDC⁶ han recomendado que las vacunas de plataforma de ARNm (que son las aprobadas en Estados Unidos) pueden ser ofrecidas a la población de mujeres en período de lactancia, especialmente a las mujeres con factores de riesgo para enfermedad grave, porque los beneficios potenciales de la vacunación materna durante la lactancia superan cualquier riesgo teórico². Incluso se espera un factor protector para el lactante, por el paso de anticuerpos por leche materna esperado con la respuesta humoral que genera la vacunación, similar a lo que ocurre cuando hay infección natural⁷.

Recomendación

- Las mujeres en periodo de lactancia pueden recibir la vacunación contra SARS-CoV-2.
- Se recomienda no suspender la lactancia materna después de la vacunación.

Fuerte a favor

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination safety for breastfeeding mothers. Última revisión Feb 4, 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/vaccinations-medications-drugs/vaccinations.html>
- Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006–. COVID-19 vaccines. 2021 Jan 18. PMID: 33355732.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory. Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19. Última actualización: Febrero 4 de 2021. Disponible en <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>.
- Society for Maternal Fetal Medicine. Experts in high-risk pregnancy respond to the FDA's decision to offer the newly approved COVID-19 vaccine to pregnant and lactating people. Diciembre 11, 2020. Disponible en https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2632/FDA_final.pdf.
- Rimmer Abi. Covid-19: Breastfeeding women can have vaccine after guidance turnaround *BMJ* 2021; 372 :n64

6. Interim clinical recommendations for use of mRNA COVID 19 vaccines currently authorized in Unites States. Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
7. Favara DM, Ceron-Gutierrez ML, Carnell GW, et al. Detection of breastmilk antibodies targeting SARS-CoV-2 nucleocapsid, spike and receptor-binding-domain antigens. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:2728–31

8. ¿Se puede vacunar contra SARS-CoV-2 una persona con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

En presencia de pandemia los servicios de salud chocan entre la decisión de vacunar a la mayor cantidad de población y la necesidad de identificar poblaciones seleccionadas a vacunar. Existe divergencia entre las recomendaciones de expertos, que surge ante el cúmulo progresivo de evidencia, pero también ante los cambios epidemiológicos de prevalencia de infección y la disponibilidad de las vacunas.

Para junio de 2020, Long y colaboradores, usando un ensayo de neutralización basado en una proteína pico (S) del virus con un codón optimizado que carecía de los 19 aminoácidos C-terminales que se utilizó para generar un pseudovirus que expresaba la luciferasa, documentaron que no sólo los títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 disminuían muy rápido en algunos pacientes, también encontraron que muchos pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se volvían seronegativos dentro de los 2-3 meses posteriores a la recuperación post-infección. Para estos investigadores, los títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 disminuyeron en 81,1% y 62,2% de pacientes asintomáticos y sintomáticos, respectivamente, en las primeras 8 semanas después del alta hospitalaria. En el seguimiento, 40% y 12,9% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 asintomáticos y sintomáticos se volvían seronegativos¹. Estudios más recientes como el de Dan y colaboradores, publicado en febrero de 2021, utilizando sueros de 188 casos de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evaluaron la dinámica de linfocitos B (evaluando por aparte anticuerpos contra la proteína S, anti-S; y anticuerpos contra el dominio de unión al receptor, anti-RBD), linfocitos T CD8 + y linfocitos T CD4 + durante más de 6 meses después de la infección, encontrando alto grado de heterogeneidad en la magnitud y cinética de las respuestas inmunitarias adaptativas. Los títulos de IgG anti-S y anti-RBD disminuyeron moderadamente durante 8 meses (vida media, 140 días; IC del 95%, 20-240 días), pero los títulos de IgA anti-S se mantuvieron en la mayoría de los casos a los 8 meses (210 días; IC del 95%, 126 a 703 días). Los linfocitos B dirigidos a la proteína S de SARS-CoV-2 aumentaron entre el mes 1 y 8 post-infección. Para el primer mes de infección, 70% de los individuos tenían linfocitos T CD8 + detectables, pero esto disminuyó a 50% tras 6 – 8 meses de infección. Al evaluar la misma cinética para linfocitos T CD4+, se encuentra que existen en el 93% y 92% de los individuos para el mes 1 y 6-8 mes posteriores a la infección, respectiva-

mente. A pesar de la heterogeneidad de las respuestas inmunitarias, estos resultados muestran que la inmunidad duradera contra la enfermedad secundaria a SARS-CoV-2/COVID-19 es una posibilidad para la mayoría de las personas².

En enero de 2021, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, señalan que las vacunas de ARNm contra SARS-CoV-2 son seguras, incluso en personas con evidencia clínica de infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19, por lo que la vacunación generalizada en Estados Unidos se llevará a cabo independientemente de que las personas tengan antecedentes positivos de infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática o asintomática.

Para febrero de 2021, en Reino Unido, Skelley y colaboradores, documentan disminución de la capacidad de neutralización de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, frente a nuevas variantes, especialmente B.1.351, siendo esta reducción mucho más notoria al comparar la inmunidad natural con la inducida por esquemas de dos dosis de vacunas de plataforma ARNm. Así mismo, se encontró que dos dosis de vacuna de plataforma ARNm indujeron aumento significativo en la unión de anticuerpos anti-S de SARS-CoV-1 y MERS. Estos datos sugieren que las nuevas variantes podrían evadir las respuestas neutralizantes protectoras inducidas por una infección previa y, en menor medida, por la inmunización con una sola dosis de vacuna, pero el impacto sobre la respuesta de los linfocitos T parece menos marcado. Los autores enfatizan en la necesidad de generar respuestas inmunes de alta potencia a través de la vacunación para brindar protección contra variantes emergentes³.

Para febrero de 2021, la Autoridad de Salud de Francia (Haute Autorité de Santé, HAS) emite un comunicado señalando que las personas inmunocompetentes que han tenido una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 fechada (sintomática o no), comprobada por PCR o prueba antigénica deben considerarse protegidas durante al menos 3 meses, pero más probablemente 6 meses, contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por inmunidad postinfecciosa. Por tanto, recomienda realizar su vacunación más allá de este período de 3 meses después de la infección, preferiblemente con un período cercano a los 6 meses, siendo razonable priorizar a las personas con riesgo de enfermedad grave. La misma recomendación anota que la respuesta inmune a la vacunación de personas que ya han sido infectadas es de tipo anamnésico, lo que lleva a ofrecer solo una dosis única a personas inmunocompetentes que hayan tenido una infección por SARS-CoV-2/COVID-19, esperando que esta dosis única de vacuna actúe como refuerzo. El comunicado francés, indica que, con la evidencia disponible, cuando se ha aplicado una segunda dosis de la vacuna a personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, a la fecha, no se ha podido demostrar diferencias en el perfil de protección frente a nuevas infecciones, aparte de la aparición de efectos de reactogenicidad más frecuentes.

Algunas consideraciones adicionales incluyen:

- Pacientes inmunosuprimidos con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19: se pueden vacunar en los 3 primeros meses posteriores a la infección. Se recomienda usar esquemas de dos dosis para las vacunas de plataforma ARNm y Oxford-AstraZeneca.
- Personas que han recibido una primera dosis de vacuna y luego desarrollan infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con RT-PCR positiva en los días posteriores a esta primera vacunación no deben recibir la segunda dosis dentro del plazo habitual, sino dentro de los 3 a 6 meses posteriores a la infección.
- Realizar medición de anticuerpos previos a la vacunación es irrelevante y, por lo tanto, no se recomienda.
- La presencia de síntomas persistentes después de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no es una contraindicación para la vacunación. Sin embargo, en este caso es necesaria una adecuada consulta médica antes de la vacunación para tener un abordaje personalizado.

La dinámica de vacunación para el país, y la aparición de evidencia señalará el mejor momento para la vacunación de personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, así como la cantidad de dosis a aplicar y las consideraciones para poblaciones especiales. Esto dependerá mucho de la priorización de los individuos según su riesgo, disponibilidad de biológicos en el medio y la logística que se requiera. En algunos entornos puede ser muy difícil, por logística, ajustar los momentos de vacunación y la cantidad de dosis según el antecedente de infección. Por ahora, se recomienda vacunar a los pacientes con antecedente de infección según priorización y disponibilidad de biológicos, pero esto puede variar de acuerdo con la evolución del conocimiento sobre la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en particular a la vista de los datos sobre la respuesta

inmunológica a la vacunación de personas previamente infectadas con SARS-CoV-2/COVID-19 y a la evolución que las nuevas variantes pueden tener en el medio local⁴.

En un seguimiento realizado a 12.541 trabajadores de la salud, de los cuales se pudo documentar que sólo 24 de 11,364 personas refirieron tener síntomas sugestivos con RT PCR positiva y no produjeron anticuerpos contra la proteína S en relación con la infección (0,2%). Las personas con evidencia de infección previa y producción de anticuerpos que permitieron un seguimiento de seis meses, permitieron demostrar que si no se desarrollaron anticuerpos el riesgo de infección fue de $1,9 \times 10.000$ días de riesgo, comparado con cero, 13×10.000 días de riesgo de los trabajadores que tenían evidencia de infección previa con anticuerpos positivos, y los dos trabajadores en los que se desarrolló un nuevo proceso de infección fueron asintomáticos, estableciendo que existe una protección de al menos seis meses por la infección natural por el SARS-CoV-2/COVID-19 en el 99,8% de los casos⁵.

El estudio SIRENA está en prepublicación y realiza un seguimiento juicioso a 6.614 trabajadores de la salud con historia conocida de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, quienes colectivamente aportaron 1'339.078 días de seguimiento, quienes fueron comparados contra 14.173 participantes negativos quienes contribuyeron con 1'868.646 días de seguimiento, se pudo encontrar que la incidencia de reinfección fue de 3,3 casos por 100.000 personas día, comparado contra 22,4 nuevos casos por 100.000 días a riesgo, estableciendo unidad de protección de la infección previa de 83% contra una reinfección y que las manifestaciones clínicas fueron leves entre los trabajadores con reinfección. Este estudio fue realizado durante la emergencia del nuevo linaje B 1.1.7, el cual puede afectar la tasa de reinfecciones⁶.

Tabla 1. Esquemas de vacunación para vacunas de plataforma ARN mensajero en personas que han tenido infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en situaciones de escasez de biológicos.

Días desde confirmación del diagnóstico	Día 1 - 30	Día 31 a 90	Día 91 a 270	Después del día 271
Persona con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 inmunocompetente, con 59 años de edad o menos.	No vacunar		Solo 1 dosis	2 dosis
Persona con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de 60 años o mas.	No vacunar		2 dosis	
Persona con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 inmunosuprimido.	No vacunar	2 dosis		
Persona que ha recibido 1 dosis de vacuna y después presenta infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19.	No aplicar segunda dosis			
* Se debe tener en cuenta que hay recomendaciones específicas para trasplantados de órganos sólido o progenitores hematopoyéticos y pacientes en lista de trasplante, así como pacientes después de depleción de células B (uso de ATG, rituximab, Obinutuzumab). Ver texto				

Recomendaciones

- Se recomienda vacunar contra SARS-CoV-2 a las personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

- En escenarios de baja disponibilidad del biológico las personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pueden acceder a la vacunación 90 días después de la infección.
- Las personas inmunosuprimidas que han sufrido la infección pueden vacunarse después de 30 días de que la infección haya sido confirmada, con las excepciones previamente mencionadas en este consenso y de acuerdo a los intervalos mencionados en la tabla 1.

Referencias

- Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 26, 1200–1204 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408181.
- Donal T. Skelly, Adam C. Harding, Javier Gilbert-Jaramillo et al. Vaccine-induced immunity provides more robust heterotypic immunity than natural infection to emerging SARS-CoV-2 variants of concern., 09 February 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-226857/v1>]
- Haute Autorité de Santé . Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2: Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. Validée par le Collège le 11 février 2021. Disponible en: www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2__vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_-_synthese.pdf
- Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, Marsden BD, Cox S, James T, Warren F, Peck LJ, Ritter TG, de Toledo Z, Warren L, Axten D, Cornell RJ, Jones EY, Stuart DI, Screamon G, Ebner D, Hoosdally S, Chand M, Crook DW, O'Donnell AM, Conlon CP, Pouwels KB, Walker AS, Peto TEA, Hopkins S, Walker TM, Jeffery K, Eyre DW; Oxford University Hospitals Staff Testing Group. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):533–540. doi: 10.1056/NEJMoa2034545. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33369366; PMCID: PMC7781098.
- V Hall, S Foulkes, A Charlett, A Atti, EJM Monk, R Simmons, E Wellington, MJ Cole, A Saei, B Oguti, K Munro, S Wallace, PD Kirwan, M Shrotri, A Vusirikala, S Rokadiya, M Kall, M Zambon, M Ramsay, T Brooks, SIREN Study Group, CS Brown, MA Chand, S Hopkins. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. *medRxiv* 2021.01.13.21249642; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>

9. ¿Se debe hacer titulación de anticuerpos antes o después de vacunarse?

Los autores concluyen que cerca del 95% de los pacientes conservan la memoria inmunitaria ~ 6 meses después de la infección, pero señalan que los títulos de anticuerpos circulantes no son predictivos de la capacidad de memoria inmunológica de las células T, y, por lo tanto, la medición simple de anticuerpos para SARS-CoV-2 no refleja la actividad y duración de la memoria inmunológica¹.

Los CDC también han recomendado que las pruebas destinadas a diagnosticar una infección viral aguda por SARS-CoV-2/COVID-19, junto con las pruebas serológicas para definir la presencia de títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, no deben realizarse antes de la vacunación. Esta premisa surge ante la posibilidad de que la inmunidad natural frente a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 podría no ser duradera y protectora y que la vacunación no conllevaría riesgos clínicos en personas que ya portan anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (2). Desafortunadamente, no hay gran cantidad de evidencia al respecto, pues los pacientes con una infección previa conocida por SARS-CoV-2/COVID-19, en general, se han excluido de los estudios fase III, por lo que el riesgo de desarrollar efectos adversos, incluida la potenciación dependiente de anticuerpos y/o reacciones de complejos inmunes, no se ha podido estudiar adecuadamente³.

Recomendación

- Se recomienda no realizar de rutina titulación de anticuerpos antes o después de la aplicación de ningún tipo de vacuna contra SARS-CoV-2.

Fuerte en contra

Referencias

- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408181.
- CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021
- Donal T. Skelly, Adam C. Harding, Javier Gilbert-Jaramillo et al. Vaccine-induced immunity provides more robust heterotypic immunity than natural infection to emerging SARS-CoV-2 variants of concern., 09 February 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-226857/v1>]

10. ¿Cuándo deben vacunarse las personas asintomáticas con exposición no protegida reciente y prueba pendiente o pacientes con síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Otras dudas que surgen antes de acceder a la vacunación, tanto para la aplicación de la primera o la segunda dosis, en los casos que corresponda, es si se puede vacunar a los pacientes con infección activa sintomática o asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19, o a los casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sintomáticos o asintomáticos, estos últimos detectados al tener exposiciones no protegidas o ser contactos estrechos de pacientes enfermos. Ante esto, diversos grupos de expertos como el comité asesor de vacunas de Estados Unidos, (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), considera que la presencia de una enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre debe ser una pre-

caución para la administración de cualquier vacuna. En general, se prefiere no vacunar a pacientes con infección aguda, aunque la decisión de administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad aguda actual o reciente depende de la gravedad de los síntomas y la etiología de la infección, pero en todo caso, la vacunación debe posponerse en personas con una enfermedad aguda moderada o grave. Esta precaución evita causar confusión diagnóstica entre las manifestaciones de la enfermedad subyacente y los posibles efectos adversos de la vacunación o la superposición de efectos adversos de la vacuna sobre la enfermedad subyacente, también minimiza la posibilidad de interferencia viral sobre el resultado de la inmunización y disminuye el riesgo de que los sujetos vacunados con infección activa no cumplan los periodos de aislamiento¹. Sin embargo, a la fecha, no hay evidencia que señale complicaciones al vacunar a personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda. Muchos expertos consideran que la vacunación de personas que puedan estar infectadas o que estén asintomáticas o que estén incubando la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, puede tener un efecto perjudicial sobre la enfermedad. Lo ideal es posponer la vacunación hasta la recuperación clínica. Se debe tener en cuenta que, si el paciente está gravemente debilitado, aún se encuentra con infección activa o tiene evidencia de deterioro reciente, se puede considerar el aplazamiento de la vacunación para evitar la atribución incorrecta de cualquier cambio en la condición subyacente de la persona a la vacuna².

Puntos de buena práctica:

- Las personas asintomáticas con exposición no protegida reciente deben completar el tiempo de aislamiento preventivo (14 días) antes de vacunarse contra SARS-CoV-2 con o sin PCR.
- Los pacientes sintomáticos, que por indicación clínica tengan pendiente el resultado o realización de prueba diagnóstica para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deben aplazar la vacunación hasta descartar la infección adecuadamente.

Referencias

1. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Contraindications and Precautions. Disponible en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.pdf
2. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf

11. ¿Cuál debe ser la consideración a realizar antes de vacunar a pacientes que previamente han tenido síndrome de Guillain Barré o parálisis facial?

En la comunidad médica y no médica, los antecedentes de parálisis facial periférica (parálisis de Bell) y Síndrome de Guillain Barré siempre son motivo de cuestionamiento a la hora de vacunar, esto debido a experiencias previas relacionadas con otras vacunas, que son raras, pero con resonancia en medios. Por otra parte, cuando la FDA revisó los datos de

seguridad de la vacuna BNT162b2, se encontró que cuatro participantes del grupo asignado a la vacuna y ninguno en el grupo de placebo presentaron parálisis de Bell. Estos casos ocurrieron a los 3, 9, 37 y 48 días después de la vacunación. Un caso (inicio a los 3 días después de la vacunación) se informó como resuelto con secuelas dentro de los tres días posteriores al inicio de síntomas, y los otros tres se informaron como continuos o resueltos a partir del corte de datos del 14 de noviembre de 2020 con duraciones de 10, 15 y 21 días, respectivamente. Según el análisis de la FDA, la frecuencia observada de parálisis de Bell reportada en el grupo de la vacuna es consistente con la tasa de antecedentes esperada en la población general, y no hay una base clara sobre la cual concluir que existe una relación causal. Por ahora este evento se mantiene bajo vigilancia y en ningún caso hay indicaciones de aplicación de aciclovir o valaciclovir profiláctico después de aplicar la vacuna. No hay casos descritos de síndrome de Guillain Barré en los estudios pivotaes de las vacunas contra SARS-CoV-2. Por ahora tener los antecedentes de parálisis de Bell o de Guillain Barré no son contraindicaciones para la vacunación contra SARS-CoV-2¹.

Puntos de buena práctica:

- Las personas que previamente han tenido síndrome de Guillain Barré o parálisis facial (parálisis de Bell) pueden recibir una vacuna contra SARS-CoV-2.
- Hasta la fecha, no se han reportado casos de síndrome de Guillain-Barré (GBS) después de la vacunación entre los participantes en los ensayos clínicos.
- Se informaron casos de parálisis de Bell en participantes de los ensayos clínicos de la vacuna de ARNm contra SARS-CoV-2 pero no se ha llegado a la conclusión de que estos casos fueron causados por la vacunación.

Referencia

1. Federal Agency Drug, USA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020. FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Disponible en: www.fda.gov/media/144245/download

12. ¿Cuáles deben ser las consideraciones a realizar respecto a la vacunación de pacientes con antecedente de desórdenes de la coagulación y anticoagulados?

La pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, sin lugar a dudas, es uno de los retos más importante a los que se ha enfrentado la humanidad en los últimos años y se cree que su impacto perdure aún después de lograr una estrategia de inmunización global. El mundo de la ciencia se ha volcado el último año a intentar frenar la magnitud de la pandemia, y disminuir el impacto de la enfermedad (COVID-19: enfermedad infecciosa por Coronavirus 19), sin haber logrado a la fecha un resultado exitoso para el tratamiento específico de la misma, más allá de la terapia de soporte. A nivel mundial, más de 90 millones de personas han sido infectadas y más de 2 millones han muerto; la cantidad de personas afectadas por el

nuevo coronavirus SARS-CoV-2 continúa aumentando. Cada día se diagnostican casi 700.000 casos en todo el mundo¹. Prácticamente todo el planeta se ha visto azotado por esta pandemia que para algunos países ya ha tenido 3 picos de alta frecuencia, el último de ellos en los meses de diciembre de 2020 y enero de 2021².

Los pacientes con trastornos de la coagulación no tienen un riesgo mayor de complicaciones que otras poblaciones, la importancia de las recomendaciones en esta población se relaciona con los posibles riesgos relacionados con la inyección.

Las fichas técnicas de las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna indican que deben ser administradas en forma intramuscular en el deltoides y no pueden ser administradas en forma subcutánea; estos documentos recomiendan el uso con precaución en estos pacientes. Sin embargo, existe evidencia suficiente de la administración segura de vacunas y otros medicamentos por vía intramuscular en pacientes anticoagulados³. No se han reportados eventos hemorrágicos relacionados con la aplicación de vacunas contra SARS-CoV-2 hasta el momento.

Las precauciones en la administración de vacunas en pacientes anticoagulados y con trastornos de la coagulación son conocidas hace mucho tiempo y se usan en la práctica clínica habitual con total normalidad para otras medicaciones y vacunas, como la de la gripe.

El beneficio de la vacunación supera ampliamente los posibles riesgos. Las diferentes sociedades médicas internacionales se han pronunciado al respecto^{4,5}.

Puntos de buena práctica:

- Estos pacientes se pueden vacunar, bajo las siguientes consideraciones:
- La vacunación es intramuscular, por lo tanto, se debe usar la aguja más pequeña disponible (25-27G).
- Se debe aplicar presión sobre la zona al menos por 10 minutos después de la inyección, y se debe instruir al paciente a vigilar la aparición tardía de hematomas (2-4 horas después).
- Para pacientes con niveles de factor VIII o IX mayores a 10% no se requieren medidas hemostáticas particulares.
- Para pacientes con hemofilia severa o moderada, sería ideal la aplicación de factor VIII o IX antes de la vacunación para disminuir el riesgo de hematomas, en especial si el paciente está en profilaxis primaria o secundaria; esto debe ser ajustado dependiendo del tipo de factor y el esquema de tratamiento que el paciente recibe.
- En los casos en que no haya disponibilidad de factor, se deben intensificar las medidas hemostáticas locales.
- Los pacientes en tratamiento con Emicizumab (tengan o no inhibidores) pueden ser vacunados en cualquier momento sin precauciones hemostáticas ni dosis de factor VIII adicional.
- En los pacientes con Enfermedad de Von Willebrand, ya

que el espectro de presentación es muy variable, la decisión sobre medidas hemostáticas previas a la vacuna, deben ser decididas en conjunto con el médico tratante en forma individualizada.

- Para los pacientes que están recibiendo warfarina sería ideal revisar los controles previos para verificar que tengan un INR estable y no se encuentren sobreanticoagulados. Se deben intensificar las medidas hemostáticas locales. No es necesario el empleo de terapias puente con heparinas de bajo peso molecular.

Referencias

1. Organization WH. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int2021> [
2. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020.
3. Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, Fina F, Vallès JA, Aragonès R, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disord*. 2008;8:1.
4. Piñana JLR, RebecaRibera, José MaríaMateos, María Victoria Bonanad, Santiago. Recomendaciones vacuna COVID-19 en paciente hematológico.
5. Hemophilia Wfo. COVID-19 vaccination guidance for people with bleeding disorders <https://news.wfh.org/covid-19-vaccination-guidance-for-people-with-bleeding-disorders/2020> [

13. ¿Cómo debe recibir orientación la población que ha participado en ensayos clínicos de vacunas contra SARS-CoV-2, para definir la aplicación de la vacuna?

Otro antecedente para tener en cuenta antes de vacunarse es la participación previa en estudios de vacunación contra SARS-CoV-2. Considerando que hay asentimiento informado para participar en los estudios y que cada protocolo de investigación tiene sus particularidades, además de la obligación de garantizar las condiciones adecuadas para los participantes de los estudios, se espera que al tener disponibilidad de vacunas efectivas para el público, los centros de investigación informen a los voluntarios de los estudios las conductas a seguir en cuanto a apertura de ciego, continuación en protocolo, dosis adicionales de vacunación y autorizaciones para vacunación con biológicos diferentes a los de los estudios, siempre bajo los principios éticos de buenas prácticas de investigación¹.

Punto de buena práctica:

- La población que ha participado en ensayos clínicos de vacunas contra SARS-CoV-2, debe recibir orientación del grupo investigador.

Referencia

1. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf

¿Cuál es el impacto de las nuevas variantes conocidas sobre la eficacia de las vacunas contra SARS-CoV-2 disponibles en Colombia?

La aparición de mutaciones en los virus es un fenómeno natural, de manera infrecuente estas mutaciones otorgan ventajas a los virus. Sin embargo, cuando estas variantes son capaces de mejorar la transmisibilidad, se seleccionan favorablemente, y pueden pasar a constituirse en los virus predominantes¹.

Actualmente existe una preocupación mundial ante la aparición de variantes del virus de SARS-CoV-2, que podrían tener una mayor posibilidad de transmitirse entre persona y persona. Actualmente existen al menos tres variantes identificadas B.1.1.7, B.1.351, P.1, con este potencial, que predominan en UK, Sudáfrica, y Amazonía, respectivamente²⁻⁶. Adicionalmente, para febrero de 2021 estas variantes se describen en más del 50% de las cepas circulando en Irlanda, Portugal e Israel¹.

En Colombia para el 13 de marzo han sido descritos 14 casos de la cepa P.1. en Leticia, Amazonas y ya existe un caso reportado en Bogotá. El linaje más frecuente es el B.1, seguido de B.1.111 y hasta el momento no se ha descrito la circulación de la variante B.1.1.7 o B.1.351⁷.

En cuanto a la efectividad de las vacunas disponibles al momento contra las variantes existen datos preliminares que se muestran en la Tabla 2. De la cual podemos concluir que puede existir riesgo de disminución de efectividad en episodios sintomáticos de infección leve o moderada, pero parece no perderse su efectividad en prevenir muerte y enfermedad severa. Como consecuencia a esta situación, diversos fabricantes de vacunas están realizando refuerzos a sus vacunas de las variantes emergentes. Se deben esperar más datos e investigación con respecto a estos resultados y es necesario una vigilancia permanente de la situación local y mundial de aparición de variantes. Otro aspecto fundamental es mantener las medidas de prevención comunitarias para la transmisión del virus, como son la higiene de manos, el uso de tapabocas, y el distanciamiento físico durante todo el proceso de vacunación, y de esta manera continuar controlando la transmisibilidad y el potencial de emergencia y diseminación de estas nuevas variantes.

Recomendación

- No hay evidencia suficiente a favor o en contra con relación a la eficacia de las vacunas, ante las nuevas variantes de SARS-CoV-2.

Tabla 2. Datos existentes acerca de la efectividad de las vacunas según las variantes⁸⁻¹⁰: Variante B.1.351

Vacuna	Eficacia general*	Participantes (n)	Eficacia controla la variante B.1.351 (identificada en Sudáfrica)	Participantes (n)	Eficacia contra la variante B.1.1.7 (identificada en UK)	Desarrollo de versiones actualizadas contra nuevas variantes
Novavax ()	95,6%	4.422	60% de eficacia en personas VIH negativo (89% en UK), 49% de eficacia en personas VIH positivo. No hospitalización o muerte en Sudáfrica.	15.203	86% de eficacia (vs. 96% para D614G* en 56 casos sintomáticos por secuenciación)	Si
Johnson & Johnson	72%	~10900	57% de eficacia (72% en US, D614G*). No existieron hospitalizaciones o muertes en Sudáfrica.			ND
Astra-Zeneca ()	82,4% (12 semanas entre las dos dosis)			4.236	74,6% de eficacia (vs 84% para D614G* en 120 casos sintomáticos por secuenciación)	Si
Pfizer-BioNTech	95%		ND		Reporte de Israel sugiere efectividad.	Si
Moderna y NIH	94,5%		ND		ND	Si
Sinovac (Corona Vac)	50,4%		ND		ND	ND

*Contra la enfermedad sintomática, ND: no dato. D614G: cepa ancestral u otra variante que no es de preocupación ante el escape inmune. Adaptado de (8) y de información en Twitter de Eric Topol.

Puntos de buena práctica:

- Es necesario intensificar y mantener en el tiempo la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 en Colombia.
- Las indicaciones de selección de las vacunas podrían cambiar, de acuerdo a la evolución que en el tiempo presenten las nuevas variantes en el entorno local.

Para el primer semestre de 2021 se indica la vacunación contra SARS-CoV-2 con cualquiera de los biológicos disponibles, a pesar de la circulación internacional de variantes que pueden relacionarse con disminución de su eficacia.

Referencias

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update – 21 January 2021. ECDC: Stockholm; 2021.
2. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021(3):eabg3055. doi: 10.1126/science.abg3055
3. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage - United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(3):95-99. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e2.
4. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Irazadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>.
5. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021; 397(10273):452-455. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5.
6. Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, Meng B, Dattir R, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021 doi: 10.1038/s41586-021-03412-7.
7. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia [Internet]. Genoma. 2021 [citado Marzo 13 de 2021]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-genoma.aspx>.
8. Mahase E. Covid-19: Where are we on vaccines and variants? *BMJ*. 2021 Mar 2;372:n597. doi: 10.1136/bmj.n597. PMID: 33653708.
9. Novavax. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial [Internet]. COVID-19 Candidates Updates. 2021 [citado Febrero 27 de 2021]. Disponible en: [https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-89-3-efcacy-uk-phase-3#:~:text=Press%20Release-,Novavax%20COVID%2D19%20Vaccine%20Demonstrates%2089.3%25%20Efficacy,in%20UK%20Phase%203%20Trial&text=GAITHERSBURG%2C%20Md.%20%2C%20Jan.,NEWSWIRE\)%20%2D%20Novavax%2C%20Inc](https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-89-3-efcacy-uk-phase-3#:~:text=Press%20Release-,Novavax%20COVID%2D19%20Vaccine%20Demonstrates%2089.3%25%20Efficacy,in%20UK%20Phase%203%20Trial&text=GAITHERSBURG%2C%20Md.%20%2C%20Jan.,NEWSWIRE)%20%2D%20Novavax%2C%20Inc).
10. Emary K, Golubchik T, Parvinder KA, Cristina A, Brian J, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). *Lancet*. Preprint. Available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3779160>

15. ¿Cuándo se debe administrar la vacuna contra influenza, en relación con la aplicación con la vacuna contra SARS-CoV-2?

La influenza estacional es una de las principales causas de morbilidad, mortalidad y uso de los servicios de salud a nivel mundial. Se estima que cada año la influenza estacional produce hasta 650.000 muertes alrededor del mundo, siendo las personas mayores de 65 años las más afectadas¹. No obstante, el 2020 fue un año atípico para el comportamiento de otros virus respiratorios, como probable resultado de la intensidad de las medidas de prevención no farmacológicas y de la dominancia epidémica del SARS-CoV-2, el 2020 se caracterizó por una muy baja circulación de otros virus respiratorios, incluyendo influenza. La circulación de influenza en el verano del 2020 en el hemisferio norte llegó a mínimos históricos, a su vez que en el invierno en el hemisferio sur la circulación de influenza fue marginal².

Existe una intensa sobreposición en los grupos de riesgo para complicaciones y mortalidad por influenza y por SARS-CoV-2/COVID-19³. Dentro de los planes de preparación y respuesta ante la pandemia, es necesario evitar que un cointercambio pandémico o post pandémico sea vivido como rebrotes de influenza con gran impacto en poblaciones de riesgo, o como un fenómeno sindémico influenza/SARS-CoV-2⁴, eventos esperables después de una brecha de inmunidad generada tanto por la ausencia de circulación de influenza, como por la interrupción de los programas de inmunización⁵.

En el futuro inmediato, dar prioridad a la inmunización contra la influenza a las mujeres gestantes, las personas con enfermedades de base, los adultos mayores, los residentes de centros de atención crónica y los trabajadores de la salud será un objetivo que cobrará renovada vigencia⁵. El aumento de la adopción de la vacunación contra la influenza por parte de los trabajadores de la salud es imperativo, no sólo para proteger los servicios de atención médica esenciales del ausentismo asociado a la influenza, sino para evitar el riesgo del “presentismo” en la atención de población vulnerable por parte de trabajadores enfermos⁶.

En este contexto es altamente esperable que los calendarios de vacunación lleguen a involucrar en el mediano plazo la necesidad de co-administración de biológicos como la vacunación contra SARS-CoV-2 e influenza en individuos de riesgo; no obstante, en el momento actual, por fines de farmacovigilancia y dada la ausencia de datos de seguridad y eficacia de la administración simultánea de las vacunas contra SARS-CoV-2 y otros biológicos, se ha recomendado evitar esta administración simultánea hasta donde sea posible⁵. Será un objetivo de alto valor social la intensificación de la vacunación contra influenza en poblaciones de riesgo con las cepas vigentes para la temporada 2021, para Colombia disponibles a partir de abril de 2021, respetando la siguiente recomendación y punto de buena práctica.

Recomendaciones

- Se recomienda tener una ventana de 14 días antes del inicio de la vacunación y 14 días después de terminado el esquema.

Fuerte a favor**Punto de buena práctica:**

- En situaciones de alto riesgo podría individualizarse la aplicación de biológicos.

Referencias

1. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1285-1300. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
2. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, Cohen C, Fry AM. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Sep 18;69(37):1305-1309. doi: 10.15585/mmwr.mm6937a6. PMID: 32941415; PMCID: PMC7498167.

- Miyazawa D. Why obesity, hypertension, diabetes, and ethnicities are common risk factors for COVID-19 and H1N1 influenza infections. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):127-128. doi: 10.1002/jmv.26220. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32579235; PMCID: PMC7362136.
- Gostin LO, Salmon DA. The Dual Epidemics of COVID-19 and Influenza: Vaccine Acceptance, Coverage, and Mandates. *JAMA.* 2020 Jul 28;324(4):335-336. doi: 10.1001/jama.2020.10802.
- Preguntas frecuentes sobre la influenza (Gripe): temporada 2020-2021, disponible en <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm#Flu-and-COVID-19>.
- Maltezou HC, Theodoridou K, Poland G. Influenza immunization and COVID-19. *Vaccine.* 2020 Sep 3;38(39):6078-6079. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.058. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32773245; PMCID: PMC7388780.
- Maltezou HC, Theodoridou K, Ledda C, Rapisarda V, Theodoridou M. Vaccination of healthcare workers: is mandatory vaccination needed? *Expert Rev Vaccines.* 2019 Jan;18(1):5-13. doi: 10.1080/14760584.2019.1552141. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30501454.

16. ¿Cuál es la recomendación de intercambiar esquemas o tipos de vacunas contra SARS-CoV-2?

Las vacunas contra SARS-CoV-2 no son intercambiables. En situaciones extremadamente raras, es posible que algunas personas simplemente no tengan documentación o no sepan qué vacuna recibieron para su primera dosis. En estos casos excepcionales, cuando no se puede determinar el producto de vacuna de primera dosis, se puede administrar cualquier vacuna de plataforma de ARN mensajero en un intervalo mínimo de 28 días entre dosis para completar el esquema de vacunación¹.

Recomendaciones:

- Se recomienda no realizar esquemas diferentes de vacunación para SARS-Cov-2 a los aprobados para cada tipo específico de vacuna.

Fuerte en contra

Puntos de buena práctica:

- Con la información disponible al momento, no se deben intercambiar, las vacunas de esquemas de dos dosis.
- Con la información disponible al momento, una vez completado un esquema de vacunación no requiere refuerzo adicional.

Referencias

- Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf

17. ¿Qué hacer si hay síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2/COVID19 después de la primera o segunda dosis?

Existen muchas consideraciones desde el punto de vista operativo, para garantizar que el proceso de vacunación sea efectivo, seguro y equitativo. Ante la restricción en la disponibilidad de biológicos, las poblaciones de mayor riesgo deben acceder a la vacunación, pero debe quedar claro que se deben fijar límites y recomendaciones en cuanto a circunstancias y situaciones específicas que siempre surgen ante la necesidad de la inmunización masiva¹.

Debe tenerse en cuenta que la eficacia de las vacunas para disminuir enfermedad sintomática no es del 100%, y para la mayoría de las vacunas oscila entre el 30% y el 70% con la primera dosis. En estos casos la generación de anticuerpos homotípicos muchas veces no es suficiente para evitar la infección, especialmente si surgen nuevas variantes. Con las dosis adicionales, para las plataformas en las que está indicado, la eficacia tampoco es del 100%, y ante esto los clínicos deben estar preparados para abordar adecuadamente al paciente que consulta por síntomas respiratorios u otros sugestivos de infección después de haberse vacunado. Afortunadamente, existe la experiencia de los protocolos de investigación con los que se han validados los biológicos, y esto ha permitido establecer que debe aplicarse la misma orientación clínica y de diagnóstico virológico que se realiza frente a pacientes sin antecedente de vacunación y con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Algunas consideraciones que se deben tener en cuenta para esto son:

- Ausencia de síntomas locales o sistémicos en las primeras 72 horas de vacunación: no se recomienda la ingesta profiláctica de antiinflamatorios o antimicrobianos para evitar la aparición de síntomas locales o sistémicos. Para otras vacunas se ha encontrado disminución de la inmunogenicidad en el tiempo cuando se ha empleado esta estrategia. Para los biológicos disponibles contra SARS-CoV-2 no es posible predecir el impacto que pueda tener el uso profiláctico de medicamentos para evitar efectos secundarios².
- Síntomas sistémicos en las primeras 72 horas después de la vacunación: muchos pacientes pueden desarrollar síntomas sistémicos leves después de la primera y segunda dosis de vacuna. Es frecuente la presencia de fiebre, malestar, cefalea y mialgias, entre otros. Generalmente, no persisten más allá de las 72 horas después de la aplicación del biológico, siendo leves en la mayoría de los casos, y ante esto, solo se recomienda manejo sintomático con antipiréticos o antiinflamatorios, y no se debe considerar la posibilidad de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, excepto si hay un antecedente epidemiológico clínico de relevancia que se ajuste al periodo de latencia entre el contagio y el desarrollo de síntomas, y que el paciente haya omitido a la hora de vacunarse³. Por precaución general, al igual que lo recomendado para otras vacunas, en pacientes embarazadas, ante riesgo de complicaciones, se sugiere uso precoz de acetaminofén si hay fiebre⁶.
- Síntomas locales después de 72 horas de vacunación: más allá de las 72 horas de la vacunación, en algunos casos pueden persistir algunos signos locales en el sitio de aplicación como pueden ser rubor, calor, y eritema. Si el compromiso es local, únicamente se recomienda manejo con antiinflamatorios y medidas locales como hielo. No está indicado el uso de antibióticos ni antivirales, a no ser que exista una clínica clara de celulitis o formación de abscesos. En estos casos se debe reportar la presencia de un evento adverso asociado a la vacunación y manejo específico de acuerdo con las pautas locales o institucionales^{4,5,6}.

- Síntomas sistémicos después de 72 horas de vacunación: si hay consultas por síntomas respiratorios u otros sugestivos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, descritos en este consenso, se debe hacer el mismo abordaje clínico y para-clínico que se aplica a pacientes no vacunados. Las pruebas de identificación viral como son los antígenos y la RT-PCR, no deben tener falsos positivos, ni falsos negativos asociados a la vacunación de acuerdo a lo encontrado en los estudios pivotaes de los biológicos. Si existe sospecha clínica de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a pesar de la vacunación, los pacientes deben llevarse a aislamiento, con los protocolos que ha recomendado este consenso, hasta que se descarte la infección o se considere el alta epidemiológica, si el paciente tuvo infección demostrada^{4,5,6}.

Recomendaciones

- Se recomienda que los pacientes que presenten síntomas respiratorios deben llevarse a pruebas diagnósticas para SARS-Cov-2 y aislamiento en cualquier momento según criterio médico.

Fuerte a favor

- Se recomienda búsqueda de infección activa por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con síntomas generales diferentes a los respiratorios que persistan por más de 72 horas, dado que las reacciones de fiebre, síntomas locales y síntomas sistémicos pueden presentarse en las primeras 48-72 horas.

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

- Los pacientes a los que se les realiza pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 deben ser sometidos a aislamiento hasta descartar la infección.
- La vacunación no modifica el resultado de las pruebas diagnósticas (RT PCR y el antígeno).

Referencias

1. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf
2. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactivity. NPJ Vaccines. 2019 Sep 24;4:39. doi: 10.1038/s41541-019-0132-6. PMID: 31583123; PMCID: PMC6760227.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
4. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, McClung N, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Mbaeyi S, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Bell BP, Dooling K. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 1;69(5152):1653-1656. doi: 10.15585/mmwr.mm695152e1. PMID: 33382675.

5. Oliver S, Gargano J, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1922-1924. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2>
6. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021

18. ¿Se debe aplicar la segunda dosis si hay diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 después de la primera dosis?

Si se confirma infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se deben seguir los lineamientos de aislamiento y tratamiento establecidos en este consenso y se debe reportar al sistema nacional de vigilancia de inmunizaciones. Si se recibió una primera dosis de vacunación de una plataforma de dos dosis, de acuerdo con lo señalado por sociedades científicas, grupos de expertos y compañías productoras de biológicos, no debe continuar el esquema de vacunación y no debe aplicarse la segunda dosis en el momento programado^{1,2}.

Considerando los cambios que supone la emergencia de nuevas variantes, el avance del conocimiento en torno al impacto de la inmunidad natural versus la inducida por vacunas, y la disponibilidad de biológicos, existe la opción de aplicar posteriormente vacunas de otras plataformas, después de 3 a 6 meses. Se sugiere que los pacientes consulten a expertos para individualizar esta decisión, la cual además estará ajustada a la aparición de nueva evidencia clínica³.

Recomendación

- Se recomienda no aplicar segunda dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 si se confirmó infección después de la primera dosis.

Fuerte en contra

Punto de buena práctica:

- En estos casos debe haber reporte al sistema nacional de vigilancia y el paciente debe recibir el concepto de expertos en vacunación o enfermedades infecciosas para definir reinicio de esquemas de vacunación.

Referencias

1. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021
2. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf
3. Haute Autorité de Santé . Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2: Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. Validée par le Collège le 11 février 2021. Disponible en: www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_synthese.pdf

19. ¿Qué hacer cuando se deja pasar el tiempo de ventana oficial para la aplicación de la segunda dosis? ¿Qué hacer si se aplicó antes?

Para las plataformas que requieren dos dosis, además del riesgo de infección y los efectos secundarios que pueden ocurrir, debe considerarse también la posibilidad de no cumplimiento estricto de los tiempos de vacunación señalados para cada uno de los biológicos. Para evitar esto, desde el momento de aplicación de la primera dosis debe existir una programación desde el sistema de vacunación, pero también desde los individuos para cumplir con los esquemas, y debe promoverse hacia la persona vacunada con la primera dosis, el cumplimiento. Sin embargo, en la vida real, pueden existir diferentes causas que lleven al no cumplimiento de los tiempos de vacunación. Basados en la experiencia con otras vacunas y en la encontrada con SARS-CoV-2, se puede considerar válido un esquema de vacunación si se aplica la segunda dosis 4 días antes de lo programado para cada biológico¹.

No existe un intervalo máximo entre la primera y la segunda dosis de cualquiera de las vacunas. Por lo tanto, si la segunda dosis se administra más allá de los tiempos aprobados para la segunda dosis, no es necesario reiniciar la serie. Incluso ha surgido investigación que señala que, para algunos biológicos, los tiempos de la segunda dosis podrían extenderse. Al igual que el uso de dosis adicionales de vacunación a las originalmente publicadas, este debe ser un punto de actualización frecuente, basados en la evidencia que surja en los próximos meses².

Puntos de buena práctica:

- Debe promoverse el cumplimiento de los tiempos de vacunación aprobados.
- No se debe programar que las personas reciban la segunda dosis antes de lo recomendado.
- Sin embargo, las segundas dosis administradas dentro de un período de gracia de 4 días antes de la fecha recomendada para la segunda dosis aún se consideran válidas.
- No es necesario repetir las dosis administradas inadvertidamente antes del período de gracia.
- No existe un intervalo máximo entre la primera y la segunda dosis de cualquiera de las vacunas. Por lo tanto, no es necesario reiniciar la serie.
- Los errores de administración de vacunas deben informarse al sistema de farmacovigilancia en vacunas. Después de la aplicación de la primera dosis debe programarse la aplicación de la segunda dosis.

Referencias

1. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021
2. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf

Tabla 3. Tiempos aceptados entre dosis de vacunas

Días de vacunación Vacuna	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29 a 42	Día 43 a 90	≥ 91 días
BNT162b2	Primera dosis	No se debe aplicar segunda dosis en estos días, si se aplica se considera como dosis no válida, se debe aplicar segunda dosis a los 21 días de la primera dosis																Segunda dosis válida	Segunda dosis (esquema oficial)	Segunda dosis válida							Segunda dosis no es válida, consultar a experto				
ARNM1273		No se debe aplicar segunda dosis en estos días, si se aplica se considera como dosis no válida, se debe aplicar segunda dosis a los 28 días de la primera dosis																	Segunda dosis válida	Segunda dosis (esquema oficial)	Segunda dosis válida	Segunda dosis no es válida, consultar a experto									
AZD1222		No se debe aplicar segunda dosis en estos días, si se aplica se considera como dosis no válida, se debe aplicar segunda dosis a los 21 días de la primera dosis																Segunda dosis válida	Segunda dosis (esquema oficial)	Segunda dosis válida. Las autoridades de salud del Reino Unido autorizaron la vacuna con un régimen de dos dosis, con un intervalo de 4 a 12 semanas, en diciembre de 2020. Para febrero de 2020, a la luz de la observación de que la eficacia e inmunogenicidad de dos dosis aumentan con un intervalo entre dosis más prolongado, la OMS recomienda un intervalo de 8 a 12 semanas entre las dosis.							Si la administración de la segunda dosis se retrasa inadvertidamente más de 12 semanas, debe administrarse lo antes posible				
Coronavac																			Segunda dosis (esquema oficial)												

20. ¿En condiciones de baja disponibilidad de vacunas se podría ampliar la cobertura de vacunación modificando la segunda dosis en situaciones y grupos poblacionales especiales?

La pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 ha significado un reto sin precedentes para los sistemas de salud y las economías a nivel global, lograr un umbral de inmunidad de rebaño que permita el retorno a la normalidad implica favorecer un programa de vacunación masiva sin precedentes¹. Recientemente la FDA aprobó una vacuna de dosis única (Johnson y Johnson), pero el resto de las vacunas en fase 3 han mostrado sus datos de eficacia para un calendario de vacunación que implica dos dosis, en la práctica, esto significa que las cadenas de abastecimiento deben retener la mitad del suministro para asegurar las segundas dosis semanas después².

En circunstancias normales, las vacunas deben respetar estos calendarios evaluados, no obstante, en las circunstancias actuales (una lenta cadena de abastecimiento global, suministro limitado de vacunas, reciente aparición de variantes infecciosas del SARS-CoV-2) surge la pregunta de si es posible modificar estos calendarios en búsqueda de ampliar cobertura y mejorar el desenlace epidemiológico, o dicho de forma más directa, ¿deberían las personas que ya han recibido una primera dosis de vacuna retrasar la segunda dosis varios meses hasta que haya un suministro mayor, de tal forma que más personas puedan acceder a una primera dosis?³. La respuesta a esta pregunta no es fácil, también debemos tener en cuenta que en los próximos meses aplicaremos miles de millones de dosis y se generará un caudal de conocimiento científico sin precedentes que permitirá precisar mejor los escenarios y las recomendaciones. La respuesta considera además no solo la posibilidad de modificaciones del calendario, sino también la posibilidad de modificaciones en la cadena de suministros.

Mediante un modelo de decisiones, Tuite y colaboradores², evaluaron el impacto de una modificación en la estrategia de suministro de la vacuna de BNT162b2 en los EEUU, con unos supuestos de eficacia para la primera dosis de 52,4% y para la segunda dosis de 94,8%. En la estrategia fija, se debe reservar un 50% del suministro para las segundas dosis. En la estrategia flexible, se asegura sólo un 10% de las segundas dosis de forma inmediata, lo cual permite una mayor cobertura de primeras dosis y se asegura un cumplimiento del calendario de segundas dosis con base en un suministro fijo y constante de vacunas en el futuro inmediato. Con un suministro calculado de 6 millones de dosis por semana, el modelo permitió considerar que, en ambas estrategias, 24 millones de personas habrían recibido al menos una dosis durante las primeras 8 semanas, pero en la estrategia flexible, 2,4 millones de personas más habrían recibido un calendario completo de dos dosis con una reducción teórica de entre 23% y 29% de casos nuevos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 respecto de la estrategia fija. Esto se lograría sin modificar el calendario de vacunación, solo alterando la logística de suministro, pero el modelo depende de un flujo constante de vacunas.

La modificación de calendarios es un aspecto más controvertido. En diciembre de 2020, con la aprobación de BNT162b2 en el Reino Unido, y dada la aceleración de la epidemia, el gobierno británico tomó la decisión de flexibilizar el calendario retrasando la segunda dosis hasta 12 semanas después de la primera para ampliar la cobertura de una primera dosis a un grupo mayor de población^{4,5}. La argumentación a favor de esta medida proviene del análisis *post hoc* de los estudios de fase 3 de las vacunas de ARNm^{6,7}, realizado por el Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI por sus siglas en inglés) del Reino Unido, análisis en el que estimaron que una sola dosis proporcionaría un 89% a 90% de eficacia (protección)^{8,9}. Esta decisión ha sido cuestionada duramente pues no proviene de datos de un ensayo clínico sino de un análisis *post hoc*, dicho análisis sería suficiente para formular hipótesis, pero no para generar recomendaciones de salud pública¹⁰ y puede estar en contravía con la mejor evidencia de cómo actúa la plataforma de ARNm para producir inmunidad^{11,12}, o en franca contra evidencia con la información de efectividad de la vacuna en condiciones reales¹³.

La vacunación masiva en Israel ha permitido obtener datos valiosos. Dagan y colaboradores¹³, utilizaron información de la organización de atención médica más grande de Israel para evaluar la efectividad de la vacuna de ARNm BNT162b2. Todas las personas recién vacunadas durante el periodo comprendido entre el 20 de diciembre de 2020 y el 1 de febrero de 2021 se emparejaron con controles no vacunados en una proporción de 1: 1 según las características demográficas y clínicas; cada grupo de estudio incluyó a 596.618 personas. La efectividad estimada de la vacuna entre los días 14 y 20 después de la primera dosis fue, para infección documentada de 46% (IC 95%, 40 a 51), para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomático de 57% (IC95%, 50 a 63), para hospitalización de 74% (IC95%, 56 a 86) y para enfermedad grave de 62% (IC95%, 39 a 80). Si bien los datos de efectividad después de 7 días de la segunda dosis fueron en todos los desenlaces medidos cercanos o superiores a 90%, como se evidencia, para una sola dosis no es posible afirmar lo mismo, tampoco se puede asegurar que postergando el intervalo hasta la segunda dosis la efectividad de una primera dosis se incrementa.

La coyuntura en Reino Unido permitió que investigadores de *Imperial College* aprovecharán el escenario para evaluar el impacto que esta decisión tuvo en la respuesta inmunológica frente a una única dosis de la vacuna BNT162b2 en trabajadores de la salud¹⁴. Los datos muestran que los individuos con infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 generan fuertes respuestas humorales y celulares a una sola dosis de la vacuna, con evidencia de altos títulos de neutralización de virus vivos *in vitro*. Por el contrario, la mayoría de los individuos que no han tenido infección previa generan respuestas débiles tanto de células T como títulos bajos de anticuerpos neutralizantes, especialmente aquellas personas mayores de 50 años, lo que haría a estos individuos un grupo a priorizar para asegurar un calendario estricto. Similares hallazgos han

sido reportados por otros grupos^{15,16}. De la misma forma, datos reportados por el Ministerio de Salud de Argentina también mostraron que para la vacuna Sputnik V, una sola dosis desencadena una respuesta neutralizante vigorosa en individuos con antecedente previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en tanto que, en individuos sin infección previa, un esquema de dos dosis es necesario para alcanzar títulos de actividad neutralizante similares a los que tienen los individuos previamente infectados antes de recibir la primera dosis de vacuna¹⁷.

Otra preocupación que amerita mejores datos para informar decisiones en vacunación es la aparición de nuevas variantes. La epidemia en Manaus nos mostró (como hipótesis probable) que la combinación de una baja actividad de anticuerpos neutralizantes por agotamiento o seroreversión en una población con exposición previa extensa¹⁸, sumado a una relajación de las intervenciones no farmacológicas puede ser un medio que propicie una presión evolutiva exitosa sobre la infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹⁹⁻²². Se suma evidencia creciente de la pérdida de actividad neutralizante del suero frente a las variantes con la mutación E484K (como la variante P.1 detectada en Manaus o la variante B.1.351 detectada en Sudáfrica) en individuos vacunados o en pacientes que se recuperaron de una infección con la variante silvestre de SARS-CoV-2²³⁻²⁷, de hecho, se agrega evidencia preocupante de pérdida de la eficacia de algunas vacunas²⁸. En un escenario así, muchos expertos abogan por un cumplimiento estricto de los calendarios de vacunación con miras a obtener la mejor actividad neutralizante posible y mantener un estricto cumplimiento de las intervenciones no farmacológicas^{29,30}.

No obstante, cabe esperar que el suministro de vacunas no sea constante y que deban tenerse en cuenta unos mínimos de flexibilidad aceptable para los calendarios. No es razonable considerar que estos límites de flexibilidad comprometan la efectividad de la vacunación a largo plazo de tal forma que, por ejemplo, se requiriera reiniciar esquemas en individuos que no cumplieron con exactitud el calendario sugerido en los estudios de fase 3³¹. La Sociedad Británica de Inmunología declaró que, "La mayoría de los inmunólogos estarían de acuerdo en que retrasar una segunda dosis de 'refuerzo' de una vacuna de antígeno proteico (como las actualmente aprobadas) en 8 semanas es poco probable que tenga un efecto negativo en la respuesta inmune general posterior al refuerzo"³².

La OMS ha sugerido que, "No hay datos sobre la eficacia a largo plazo de una dosis única de la vacuna de ARNm BNT162b2. Ya que los participantes del ensayo recibieron 2 dosis con un intervalo que va desde 19 a 42 días, la recomendación de la OMS es que el intervalo entre dosis se puede extender hasta 42 días sobre la base de los datos de los ensayos clínicos disponibles actualmente"³³. Los CDC de EE. UU han declarado que, "No hay un intervalo máximo entre la primera y la segunda dosis para ninguna vacuna disponible, por lo tanto, si la segunda dosis de BNT162b2 se retrasa más de 3 semanas, o la segunda dosis de mRNA-1273 se retrasa

más de 4 semanas, no debería considerarse el reinicio del esquema de vacunación"³⁴. Para la vacuna AZD1222³⁵, un análisis combinado de 3 experimentos clínicos mostró que, en los participantes que recibieron dos dosis estándar, la eficacia fue mayor en aquellos con un intervalo de refuerzo más prolongado (eficacia de la vacuna 81,3% [IC95% 60,3-91,2] para la segunda dosis ≥ 12 semanas) que en aquellos con un intervalo corto (eficacia de la vacuna 55,1% [IC95% 33,0-69,9] a < 6 semanas), sin embargo, estos datos no pueden ser extrapolados a otras plataformas y/o vacunas.

Recomendaciones

- Se recomienda que, en condiciones de baja disponibilidad, en la segunda dosis de vacunas de ARNm se consideren unos intervalos de flexibilidad de acuerdo a la tabla acompañante.

Fuerte a favor

- Se sugiere una sola dosis de vacuna ARNm en pacientes que hayan tenido infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo a lineamientos establecidos en el consenso.

Débil a favor

Puntos de buena práctica:

- La evidencia actual no es suficiente para retirar una dosis del esquema en personas que hayan recibido vacunación contra SARS-CoV-2 con plataformas diferentes a ARNm.
- Se debe mantener el esquema de 2 dosis de vacuna ARNm, en personas con infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 en las siguientes circunstancias:
 - Individuos inmunosuprimidos.
 - Individuos de 60 o más años.
 - Individuos que han tenido la infección confirmada hace 9 meses o más.

Referencias

- Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, Jit M. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet*. 2021 Feb 12;S0140-6736(21)00306-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00306-8.
- Tuite AR, Zhu L, Fisman DN, Salomon JA. Alternative Dose Allocation Strategies to Increase Benefits From Constrained COVID-19 Vaccine Supply. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 5;M20-8137. doi: 10.7326/M20-8137.
- Kadire SR, Wachter RM, Lurie N. Delayed Second Dose versus Standard Regimen for Covid-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):e28. doi: 10.1056/NEJMcld2101987.
- National Health Service. Letter to chief executives of all NHS trusts and foundation trusts. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/12/C0994-System-letter-COVID-19-vaccination-deployment-planning-30-December-2020.pdf>
- Department for Health and Social Care. Letter to the profession from the UK Chief Medical Officers regarding the UK COVID-19 vaccination programmes. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/letter-to-the-profession-from-the-uk-chief-medical-officers-on-the-uk-covid-19-vaccination-programmes/letter-to-the-profession-from-the-uk-chief-medical-officers-regarding-the-uk-covid-19-vaccination-programmes>
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl*

- J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
 8. Public Health England. COVID-19: the green book, chapter 14a. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948757/Greenbook_chapter_14a_v4.pdf
 9. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Independent report. Optimising the COVID-19 vaccination programme for maximum short-term impact. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/prioritising-the-first-covid-19-vaccine-dose-jcvi-statement/optimising-the-covid-19-vaccination-programme-for-maximum-short-term-impact>
 10. Robertson JFR, Sewell HF, Stewart M, Kendrick D, Agius RM. Covid-19 vaccines: to delay or not to delay second doses. Disponible en: <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/05/covid-19-vaccines-to-delay-or-not-to-delay-second-doses/>
 11. Lederer K, Castaño D, Gómez Atria D, Oguin TH 3rd, Wang S, Manzoni TB, *et al.* SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Foster Potent Antigen-Specific Germinal Center Responses Associated with Neutralizing Antibody Generation. *Immunity.* 2020 Dec 15;53(6):1281-1295.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.009.
 12. Xu S, Yang K, Li R, Zhang L. mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 9;21(18):6582. doi: 10.3390/ijms21186582.
 13. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021 Feb 24. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.
 14. Prendecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, Randell P, Pria AD, Lightstone L, Xu XN, Barclay W, McAdoo SP, Kelleher P, Willicombe M. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet.* 2021 Feb 25;S0140-6736(21)00502-X. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00502-X.
 15. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, Noursadeghi M, Boyton RJ, Semper A, Moon JC. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet.* 2021 Feb 25;S0140-6736(21)00501-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00501-8.
 16. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, *et al.* Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Mar 10. doi: 10.1056/NEJMc2101667. Epub ahead of print. PMID: 33691060.
 17. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, Instituto Leloir- CONICET-INBIRS-UNLP. Empleo de la vacuna Sputnik V en Argentina: Evaluación de respuesta humoral frente a la vacunación Informe parcial enero-marzo 2021. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/empleo-de-la-vacuna-sputnik-v-en-argentina-evaluacion-de-respuesta-humoral-frente-a-la-vacunacion-informe-parcial-eneromarzo-2021-48892>
 18. Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, de Almeida-Neto C, *et al.* Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science.* 2021 Jan 15;371(6526):288-292. doi: 10.1126/science.abe9728.
 19. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, *et al.* Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet.* 2021 Feb 6;397(10273):452-455. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5.
 20. Taylor L. Covid-19: Is Manaus the final nail in the coffin for natural herd immunity? *BMJ.* 2021 Feb 12;372:n394. doi: 10.1136/bmj.n394. PMID: 33579721.
 21. Robertson JFR, Sewell HF, Stewart M. Delayed second dose of the BNT162b2 vaccine: innovation or misguided conjecture? *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):879-880. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00455-4.
 22. Mendes R, Darcie FM, Souto L, Borges ME, Lopes R, Canton O, *et al.* Model-based evaluation of transmissibility and reinfection for the P.1 variant of the SARS-CoV-2. *medRxiv* 2021.03.03.21252706; doi: 10.1101/2021.03.03.21252706.
 23. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, Bloom JD. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe.* 2021 Feb 8;S1931-3128(21)00082-2. doi: 10.1016/j.chom.2021.02.003.
 24. Liu Z, VanBlargan L, Bloyet LM, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, *et al.* Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *bioRxiv* 2020.11.06.372037; doi:10.1101/2020.11.06.372037
 25. Kuzmina A, Khalaila Y, Voloshin O, Keren-Naus A, Bohehm L, Raviv Y, *et al.* SARS CoV-2 escape variants exhibit differential infectivity and neutralization sensitivity to convalescent or post-vaccination sera. *medRxiv* 2021.02.22.21252002; doi:10.1101/2021.02.22.21252002.
 26. Jangra S, Ye Ch, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Krammer F, Simon V, *et al.* The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv* 2021.01.26.21250543; doi:10.1101/2021.01.26.21250543.
 27. Garcia-Beltran W, Lam EC, St. Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, *et al.* Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv* 2021.02.14.21251704; doi:10.1101/2021.02.14.21251704.
 28. Madhi Sh, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv* 2021.02.10.21251247; doi:10.1101/2021.02.10.21251247.
 29. Atlani-Duault L, Lina B, Chauvin F, Delfraissy JF, Malvy D. Immune evasion means we need a new COVID-19 social contract. *Lancet Public Health.* 2021 Feb 18;S2468-2667(21)00036-0. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00036-0.
 30. Kadire SR, Wachter RM, Lurie N. Delayed Second Dose versus Standard Regimen for Covid-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):e28. doi: 10.1056/NEJMcde2101987.
 31. Tauh T, Mozell M, Meyler P, Lee S. What is the evidence for extending the sars-cov-2 (covid-19) vaccine dosing schedule? *British Columbia Medical Journal*, vol. 63, No. 2, March 2021, Pages 67-70. Disponible en: <https://bcmj.org/articles/what-evidence-extending-sars-cov-2-covid-19-vaccine-dosing-schedule#a8>.
 32. British Society for Immunology. British Society for Immunology statement on COVID-19 vaccine dosing schedules. 4 January 2021. Accessed 11 January 2021. www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/COVID-19-vaccine-dosing-schedules.
 33. World Health Organization. World Health Organization Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing. Interim guidance. 8 January 2021. www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1.
 34. US Centers for Disease Control. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID 19 vaccines currently authorized in the United States. 6 January 2021. www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html.
 35. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al.* Oxford COVID Vaccine Trial Group. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):881-891. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00432-3. Epub 2021 Feb 19. Erratum in: *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):880.

21. ¿Se puede vacunar contra SARS-CoV-2 a los pacientes con antecedentes de alergias?

El 2 de diciembre de 2020, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, de su sigla en inglés) aprobó la vacuna ARNm del SARS-CoV-2 desarrollada por Pfizer y BioNTech para su uso en el Reino Unido, lo que la convirtió en la primera vacuna contra el SARS-CoV-2, así como la primera molécula basada en plataformas de ARN mensajero autorizada para uso generalizado. Tempranamente, se informaron 2 casos de anafilaxia posterior a vacunación. Esto llevó a que 24 horas después, la agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios (MHRA, siglas en inglés) emitiera una nueva guía, en la que declaraba que las personas con antecedentes de anafilaxia a los alimentos, medicamentos o vacunas no debían recibir la vacuna Pfizer/BioNTech¹. Las noticias sobre los eventos adversos posteriores a las vacunas llenaron rápidamente los titulares de los

medios de comunicación de todo el mundo y ha llevado a que las agencias reguladoras tengan un seguimiento estricto de los eventos adversos a la vacunación, con énfasis en la anafilaxia, llevando a un mayor conocimiento sobre su fisiopatología, factores de riesgo y abordaje de prevención y tratamiento. Basados en esto, y junto con los datos de los estudios pivótales, a la fecha, la recomendación de no vacunar a personas con antecedentes de alergias a alimentos y medicamentos se ha abandonado, incluso por la MHRA, y cambiado por guías para abordar el riesgo de anafilaxia, buscando el equilibrio entre la disminución de las barreras contra la vacunación y las garantías de seguridad para las personas que se aplican las vacunas². Por ejemplo, la Agencia federal de medicamentos de Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés), para diciembre de 2020, cuando aprobó la molécula de BNT16b2 solicitó agregar una advertencia a la información del producto de que en los sitios donde se realizará la vacunación, deberían estar disponibles medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato. Además, la FDA recomendó que la vacuna debe estar contraindicada en pacientes con una reacción alérgica grave a la primera dosis de la vacuna o con hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente/componente de la vacuna. Finalmente, promovió la creación de un estricto sistema de vigilancia para monitorear los efectos adversos de la vacuna con informes mensuales³.

Las vacunas BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) y ARNm-1273 (Moderna) no contienen los componentes “clásicos” que inducen alergias, como gelatina, ovoalbúmina u otras proteínas del huevo, proteínas de la leche de vaca (principalmente responsables reacciones de hipersensibilidad inmediata), tiomersal, aluminio, fenoxietanol o formaldehído (responsable principal de las reacciones de tipo tardío). Tampoco tienen componentes antibióticos como neomicina o sustancias como el látex, levadura, dextrano, ni requieren conservantes u otros aditivos. A pesar de esto, se ha encontrado una mayor tasa de anafilaxia y reacciones alérgicas que las reportadas para otras vacunas (Hasta 10 veces más)⁴. Estas vacunas, se diferencian de otras plataformas en que están compuestas de nanopartículas lipídicas que transportan el ARNm a las células humanas, que se mezclan con adyuvantes, como el polímero polietilenglicol-2000 (PEG), que, entre otras cosas, forma una barrera estérica contra la rápida degradación de los liposomas por el sistema reticuloendotelial. En estos casos, se dice que las nanopartículas lipídicas están “pegiladas”, es decir, unidas químicamente a moléculas de PEG que cubren el exterior de las partículas y que aumentan su estabilidad al formar una capa hidrofílica, minimizando la agregación de partículas en el sitio de inyección y favoreciendo la diseminación de estas partículas por el sistema linfático, prolongando la vida media del principio activo. Algunas moléculas diferentes a vacunas que también están pegiladas incluyen el factor VIII de coagulación (FVIII-Peg-Lip), la doxorubicina pegilada, el interferón pegilado, los factores estimulantes de crecimiento de macrófagos y neutrófilos pegilados, entre otros, pero se debe también tener en cuenta que PEG hace parte de nume-

rosos productos de uso diario como crema de dientes, seda dental, productos cosméticos, suplementos vitamínicos y se han utilizado como laxantes durante muchos años⁵.

El PEG ha sido asociado a reacciones de hipersensibilidad temprana y tardía. Las reacciones alérgicas pueden desencadenarse por inmunoglobulina E (IgE) específica de PEG, pero también por anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) / inmunoglobulina G (IgG). Las reacciones anafilácticas también pueden ocurrir en el contexto de una pseudoalergia relacionada con la activación del complemento (CARPA), similar a la observada con la aplicación de hierro parenteral, que se desencadena principalmente por fármacos basados en nanopartículas, que a menudo están pegiladas. En teoría, los pacientes que han estado expuestos previamente a PEG podrían tener altos niveles de anticuerpos anti-PEG, lo que podría ponerlos en riesgo de una reacción anafiláctica a estas vacunas⁶. Por otra parte, independientemente de la pegilación, los liposomas tienen el potencial de activar el complemento de manera inespecífica, mediados por anafilatoxinas (C3a, C4a y C5a)⁷. Otro compuesto que se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad en medios de contraste radiológicos yodados y basados en gadolinio es la trometamina, que está presente en la vacuna ARNm 1273 pero no en BNT162b2⁸. Con vacunas de otras plataformas no se han descrito problemas con reacciones anafilácticas, estos biológicos no tienen PEG (tabla 4).

La mayoría de las sociedades científicas recomienda vacunar a individuos con antecedentes de alergias a alimentos, veneno de insectos, medicamentos orales, ambientales o al látex, así como a cualquier persona con antecedentes familiares de anafilaxia no relacionada con las vacunas contra SARS-CoV-2. Debe haber una monitorización mínima de 30 minutos después de la vacunación en esta población^{9,10}.

Recomendación

- Se sugiere vacunar a individuos con antecedentes de alergias a alimentos, veneno de insectos, medicamentos orales, alérgenos ambientales o al látex, así como a cualquier persona con antecedentes familiares de anafilaxia no relacionada con las vacunas contra SARS-CoV-2.

Débil a favor

22. ¿Se debe realizar premedicación o post medicación a la vacunación con AINEs o acetaminofén?

No se recomienda la ingesta profiláctica de antiinflamatorios o antimicrobianos para evitar la aparición de síntomas locales o sistémicos. Para otras vacunas se ha encontrado disminución de la inmunogenicidad en el tiempo cuando se ha empleado esta estrategia. Para los biológicos disponibles para SARS-CoV-2 no es posible predecir el impacto que pueda tener el uso profiláctico de medicamentos para evitar efectos secundarios.

Tabla 4. Componentes de las vacunas, eficacia y anafilaxia reportada

Vacuna	Productor	Plataforma	Contiene Poli etilenglicol	Contiene Poli sorbato	Anafilaxia reportada (casos por millón de dosis administradas)	Prevención de hospitalización por SARS-CoV-2/ COVID-19	Prevención enfermedad grave	Prevención enfermedad leve
BioNTech–Pfizer (BNT162b2)	Pfizer	ARNm	SI	NO	4,7 – 11,1	100%	100%	95%
mRNA-1273	Moderna	ARNm	SI	NO	2,5 – 2,8	97% (1 dosis)	97%	94,1%
AZD1222	Oxford-Aztra Seneca	Vector de AdV5 no replicante ChAdOx1-Sn Cov-19	NO	SI	NO	100%	100%	70% global
Sputnik-V	Gamaleya	Vector de AdV26 y AdV5 no replicante	NO	SI	NO	100%	100%	91,6%
JNJ-78436725	Janssen (J&J)	Vector de AdV5 no replicante	NO	SI	NO	100%	85%	66% Latino américa
NVX-Cov2373	Novavax	Subunidad proteica	NO	SI	NO	100%	100%	89,3% UK 60% S.Africa

Recomendaciones

- Se recomienda no administrar de manera profiláctica y rutinaria estos medicamentos con el fin de prevenir los síntomas posteriores a la vacunación, ya que en este momento no se dispone de información sobre el impacto de dicho uso en las respuestas de anticuerpos inducidas por la vacuna contra SARS-CoV-2.

Fuerte en contra

Punto de buena práctica:

- Los medicamentos antipiréticos o analgésicos (p. ej. acetaminofén, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) pueden aliviar los síntomas locales o sistémicos posteriores a la vacunación, si es médicamente apropiado. En pacientes embarazadas, ante riesgo de complicaciones, se sugiere uso precoz de acetaminofén si hay fiebre.

23. ¿Cuáles son las contraindicaciones para la vacunación?

Las contraindicaciones absolutas para todas las vacunas incluyen antecedente de reacción anafiláctica o hipersensibilidad a la vacuna o a sus componentes. También pueden considerarse como contraindicaciones según el caso^{11,12,13}:

- Infección activa: tanto por SARS-CoV-2/COVID-19 como por otros patógenos, incluye casos sospechosos o de infección confirmada.
- Antecedente de vacunación para otra infección en los 14 días previos o posteriores a la aplicación de la vacuna contra SARS-CoV-2.

Para las vacunas de plataforma ARNm, existen algunas consideraciones de seguridad adicionales para no aplicarse:

- Hipersensibilidad a sus componentes, principalmente a polietilenglicol para las dos plataformas de ARNm y polisorbato o trometamina para la vacuna ARNm 1273.
- Debe tenerse en cuenta que el PEG es un excipiente presente tanto en la vacuna de Pfizer/BioNTech como en la de Moderna, de allí que las personas que tienen una reacción alérgica sistémica a la vacuna de Pfizer/BioNTech no deben recibir la vacuna de Moderna, y viceversa.
- Si hay reacción alérgica inmediata con la primera dosis de vacuna, definida reacción alérgica inmediata como: uno o más de los siguientes signos o síntomas, relacionados con hipersensibilidad, que se presenten en las primeras 4 horas después de haber aplicado la vacuna contra SARS-CoV-2: urticaria, angioedema, dificultad respiratoria (estridor, disnea) o anafilaxia.

Actualmente, no existen datos sobre la seguridad y eficacia de las vacunas de plataforma de ARNm en pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales o plasma convalescente como parte del tratamiento para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Basado en la vida media estimada de estas terapias, así como en la evidencia que sugiere que la reinfección es poco común en los 90 días posteriores a la infección inicial, la vacunación debe posponerse durante al menos 3 meses, como medida de precaución hasta que se disponga de información adicional, para evitar una posible interferencia de la terapia con anticuerpos con las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna.

Recomendaciones

- Se recomienda no administrar la vacuna en los siguientes casos:
 - ▶ Reacción anafiláctica a dosis previa de vacuna contra SARS-CoV-2 de la misma plataforma.
 - ▶ Reacción anafiláctica a alguno de los componentes de la vacuna.

Fuerte en contra

24. ¿Cuáles son las precauciones para los posibles efectos adversos relacionados con alergias secundarias a la vacunación contra SARS-CoV-2?

Los eventos adversos graves asociados a vacunación son muy raros, pero tienen el potencial de generar dudas sobre la seguridad de las vacunas y aumentar la vacilación para que la población se vacune. Está claramente difundido que los eventos reactogénicos locales a las vacunas como calor, rubor, edema, erupción cutánea o malestar son reacciones inmunomediadas muy frecuentes asociadas a la vacunación, y son transitorias e inofensivas per se, aunque pueden ser molestas para muchas personas. Por el contrario, las reacciones que pueden clasificarse como anafilaxia o reacciones mediadas por IgE ocurren en menos de 1 caso por millón de dosis administradas y son causadas con mayor frecuencia por una alergia preexistente a excipiente de las vacunas, no a sus componentes activos. Debe tenerse en cuenta que la anafilaxia pueda afectar a cualquier persona que haya sido vacunada en cualquier lugar y en cualquier momento, independientemente de si ya se sabe que padece enfermedades alérgicas. De acuerdo con lo referido, estos eventos se presentan mucho más con vacunas de plataforma ARNm¹⁴.

Hasta ahora, no existían vacunas de ARNm y no se disponía de experiencia previa sobre la probabilidad o la posibilidad de reacciones alérgicas asociadas con las vacunas de esta plataforma. Es importante mantener la confianza del público con estrategias eficaces de educación y supervisión para garantizar la seguridad de la vacunación a nivel individual y poblacional. La posibilidad de alergias y anafilaxis señala la necesidad de un seguimiento intensivo, así como de recomendaciones de acción constructivas y proactivas para poder definir los mecanismos causales, identificar los grupos de riesgo y aplicar estrategias que faciliten el tratamiento y la prevención de las reacciones adversas¹⁵. Este es un punto clave para todos los programas de vacunación, incluso más allá de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.

En la medición del riesgo de anafilaxia, se pueden establecer tres categorías¹⁶:

1. Pacientes con hipersensibilidad previa conocida a las vacunas.
2. Pacientes afectados por mastocitosis, que previamente han reportado historia de anafilaxia.
3. Algunos autores han propuesto en este grupo a pacientes con antecedentes de asma grave, pero a la fecha no

se han reportado casos de reacciones graves a vacunación en esta población, en comparación con pacientes sin asma grave.

Consideraciones Vacuna BNT162b2 (BioNTech/Pfizer)

Anafilaxia reportada: 4,7 – 11,1 casos por millón de dosis administradas. En los ensayos clínicos, se observaron eventos adversos relacionados con la hipersensibilidad en el 0,63% de los participantes que recibieron la vacuna Pfizer/BioNTech en comparación con el 0,51% en el grupo placebo¹⁷. En 47 casos de anafilaxia reportados en USA con esta vacuna, la mediana de edad fue 39 años (rango 27 a 63 años), 94% de las reacciones se presentaron en mujeres, mediana de aparición de síntomas después de vacunación 10 minutos (rango de 1 minuto a 19 horas), 89% de los eventos en los primeros 30 minutos, 77% de los pacientes tenía historia de alergia y 34% historia de anafilaxia^{18,19}.

Consideraciones Vacuna ARNm 1273 (Moderna)

Anafilaxia: 2,5 – 2,8 casos por millón de dosis administradas. En los ensayos clínicos, se observaron eventos adversos relacionados con la hipersensibilidad en el 1,5% de los participantes que recibieron la vacuna Moderna COVID-19, en comparación con el 1,1% en el grupo placebo. En 19 casos de anafilaxia reportados en USA con esta vacuna, la mediana de edad fue 41 años (rango 24 a 63 años), 100% de las reacciones se presentaron en mujeres, mediana de aparición de síntomas después de vacunación 10 minutos (rango de 1 – 45 minutos), 89% de los eventos en los primeros 30 minutos, 77% de los pacientes tenía historia de alergia y 34% historia de anafilaxia²⁰. Con poca frecuencia, las personas que han recibido rellenos dérmicos pueden desarrollar hinchazón en o cerca del sitio de la inyección del relleno (generalmente cara o labios) luego de la administración de una dosis de una vacuna de ARNm contra SARS-CoV-2. Esto parece ser temporal y puede resolverse con tratamiento médico, incluida la terapia con corticosteroides.

Si hay reacción alérgica inmediata con la primera dosis de la vacuna, definida reacción alérgica inmediata como: uno o más de los siguientes signos o síntomas, relacionados con hipersensibilidad, que se presenten en las primeras 4 horas después de haber aplicado la vacuna contra SARS-CoV-2: urticaria, angioedema, dificultad respiratoria (estridor, disnea) o anafilaxia (ver tabla 5).

Para las vacunas de plataforma ARNm se han considerado tiempos de observación diferenciadas de acuerdo con las condiciones y riesgo de las personas²²:

- Personas sin antecedentes de anafilaxia, sin antecedente de síncope vasovagal, sin antecedente de reacciones locales de hipersensibilidad no inmediata con la primera dosis de vacunación: observación por 15 minutos postvacunación.
- Personas con antecedentes de anafilaxia a cualquier molécula, síncope o antecedente de reacciones locales de hi-

Tabla 5. Consideraciones de vacunación para la segunda dosis con plataforma ARNm en caso de efectos secundarios con la primera dosis²¹.

Característica	Reacciones alérgicas inmediatas (incluida la anafilaxia)	Reacción vasovagal	Efectos secundarios de la vacuna (locales y sistémicos)
Tiempo después de la vacunación	La mayoría ocurre dentro de los 15-30 minutos posteriores a la vacunación.	La mayoría ocurre en primeros 15 minutos	Mediana de 1 a 3 días después de la vacunación (la mayoría ocurre el día después de la vacunación)
Signos y síntomas			
Constitucional	Sensación de muerte inminente	Sensación de calor o frío	Fiebre, escalofríos, fatiga
Cutáneo	Los síntomas cutáneos se presentan en aproximadamente el 90% de las personas con anafilaxia, incluidos prurito, urticaria, rubor, angioedema.	Palidez, diaforesis, piel húmeda, sensación de calor facial.	Dolor, eritema o hinchazón en el lugar de la inyección, linfadenopatías en el mismo brazo que la vacunación.
Neurológico	Confusión, desorientación, mareos, aturdimiento, debilidad, pérdida del conocimiento.	Mareos, aturdimiento, síncope (a menudo después de síntomas prodrómicos durante unos segundos o minutos), debilidad, cambios en la visión (como puntos de luces parpadeantes, visión de túnel), cambios en la audición.	Dolor de cabeza
Respiratorio	Dificultad para respirar, sibilancias, broncoespasmo, estridor, hipoxia.	Variable; si se acompaña de ansiedad, puede tener una frecuencia respiratoria elevada.	N / A
Cardiovascular	Hipotensión, taquicardia	Variable; puede tener hipotensión o bradicardia durante el evento sincopal.	N / A
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea.	Náuseas vómitos	Pueden producirse vómitos o diarrea
Musculo esquelético	N / A	N / A	Mialgia, artralgia
Recomendaciones de vacunación para la segunda dosis con plataforma ARNm			
¿Recomendado para recibir la segunda dosis de vacuna de ARNm COVID 19?	NO	SI	SI

persensibilidad (rash o prurito) no inmediatas con primera dosis de vacunación: observación por 30 minutos, idealmente en centros con capacidad de respuesta rápida²³.

Consideraciones con otras vacunas y anafilaxia

Varias plataformas diferentes a ARNm tienen polisorbato, agente tensoactivo y emulsionante no iónico que tienen una estructura similar al PEG. Sin embargo, en los estudios reportados no se han documentado casos de reacciones anafilácticas²⁴.

Puntos de buena práctica:

- Los pacientes a los que se les aplicará una vacuna basada en ARNm sin alergias previas, ni anafilaxia deben someterse a un período de observación de 15 minutos después de recibir la vacuna para asegurarse de que no haya una reacción alérgica.
- Los pacientes a los que se les aplicará una vacuna basada en ARNm con alergias previas que serán llevados a vacunación basada en ARNm deben someterse a un período de observación de 30 minutos después de recibir la vacuna para asegurarse de que no haya una reacción alérgica.
- Se debe preguntar el antecedente de alergia en todas las personas que van a ser vacunadas.

- Las personas con historia de reacción anafiláctica confirmada deben ser propuestas para plataformas no relacionadas con ARNm en casos en los que sea indispensable administrar una de estas formas de vacunas, deben hacerlo en centro con capacidad de respuesta rápida y deben ser observados 30 minutos.
- Se debe diligenciar un consentimiento informado previo a la vacunación, y los pacientes con antecedente de reacciones alérgicas deben recibir la información que ellos tienen más riesgo que la población general.

Referencias

1. Kelso JM. Anaphylactic reactions to novel mRNA SARS-CoV-2/ COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021 Feb 5;39(6):865-867. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.084. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33441235; PMCID: PMC7837118.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Túreci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
3. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020.

- MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1. PMID: 33444297; PMCID: PMC7808711.
4. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA*. 2021 Jan 21. doi: 10.1001/jama.2021.0600. Epub ahead of print. PMID: 33475702.
 5. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan 29;70(4):125-129. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e1. PMID: 33507892; PMCID: PMC7842812.
 6. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine Emergency Use Authorization. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/Moderna-covid-19-vaccine>
 7. Moghimi SM. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID-19 Vaccines. *Mol Ther*. 2021 Feb 5;S1525-0016(21)00064-2. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.01.030. Epub ahead of print. PMID: 33571463; PMCID: PMC7862013.
 8. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, Wolfson AR, Williams P, Khan DA, Phillips E, Blumenthal KG. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Dec 31;S2213-2198(20)31411-2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047. Epub ahead of print. PMID: 33388478.
 9. Worm M, Bauer A, Wedi B, Treudler R, Pfuetschner W, Brockow K, Buhl T, Zuberbier T, Fluhr J, Wurpts G, Klimek L, Jacob T, Merk HF, Mülleneisen N, Roeseler S, Dickel H, Raap U, Kleine-Tebbe J. Practical recommendations for the allergological risk assessment of the COVID-19 vaccination - a harmonized statement of allergy centers in Germany. *Allergol Select*. 2021 Jan 26;5:72-76. doi: 10.5414/ALX02225E. PMID: 33521511; PMCID: PMC7841415.
 10. Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies. *BMJ*. 2021 Jan 18;372:n120. doi: 10.1136/bmj.n120. PMID: 33461962.
 11. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, McClung N, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Mbaeyi S, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Bell BP, Dooling K. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan 1;69(5152):1653-1656. doi: 10.15585/mmwr.mm695152e1. PMID: 33382675.
 12. Oliver S, Gargano J, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1922-1924. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2>
 13. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Leung ASY, Levin ME, Muraro A, Sánchez Borges M, Senna G, Tanno LK, Yu-Hor Thong B, Worm M; WAO Anaphylaxis Committee. Covid-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the world allergy organization anaphylaxis committee. *World Allergy Organ J*. 2021 Feb 3;10:0517. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100517. Epub ahead of print. PMID: 33558825; PMCID: PMC7857113.
 14. Klimek L, Eckrich J, Hagemann J, Casper I, Huppertz J. Allergische Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe – Evidenz und praxisorientiertes Vorgehen [Allergic reactions to COVID-19 vaccines: evidence and practice-oriented approach]. *Internist (Berl)*. 2021 Feb 13. German. doi: 10.1007/s00108-021-00959-5. Epub ahead of print. PMID: 33580823.
 15. Klimek L, Eckrich J, Hagemann J, Casper I, Huppertz J. Allergische Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe – Evidenz und praxisorientiertes Vorgehen [Allergic reactions to COVID-19 vaccines: evidence and practice-oriented approach]. *Internist (Berl)*. 2021 Feb 13. German. doi: 10.1007/s00108-021-00959-5. Epub ahead of print. PMID: 33580823.
 16. Kelso JM. Anaphylactic reactions to novel mRNA SARS-CoV-2/COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021 Feb 5;39(6):865-867. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.084. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33441235; PMCID: PMC7837118.
 17. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
 18. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan 15;70(2):46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1. PMID: 33444297; PMCID: PMC7808711.
 19. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA*. 2021 Jan 21. doi: 10.1001/jama.2021.0600. Epub ahead of print. PMID: 33475702.
 20. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan 29;70(4):125-129. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e1. PMID: 33507892; PMCID: PMC7842812.
 21. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021
 22. Worm M, Ring J, Klimek L, Jakob T, Lange L, Treudler R, Beyer K, Werfel T, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, Heller AR, Hoffmann F, Huttegger I, Kopp MV, Kugler C, Lommatzsch M, Pfaar O, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Seifert R, Stöcker B, Vogelberg C, Sitter H, Gieler U, Brockow K. Anaphylaxie-Risiko bei der COVID-19-Impfung: Empfehlungen für das praktische Management [Covid-19 vaccination and risk of anaphylaxis - Recommendations for practical management]. *MMW Fortschr Med*. 2021 Jan;163(1):48-51. German. doi: 10.1007/s15006-021-9530-6. PMID: 33464512; PMCID: PMC7814269.
 23. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, Jutel M, Nadeau KC, Palomares O, Rabin RL, Riggioni C, Vieths S, Agache I, Shamji MH. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021 Jan 16. doi: 10.1111/all.14739. Epub ahead of print. PMID: 33452689.
 24. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine Emergency Use Authorization. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/Moderna-covid-19-vaccine>

25. ¿Cuáles son los pasos a seguir en caso de sospecha de anafilaxia, posterior a la administración de la vacuna contra SARS-CoV-2?

Es importante que todos los centros de vacunación y todos los vacunadores estén preparados para reconocer y tratar las reacciones alérgicas graves¹. El Ministerio de Salud y Protección Social ha dispuesto lineamientos para el manejo de reacciones alérgicas de tipo inmediato, incluida la anafilaxia². Se proponen algunos puntos de buena práctica mínimos para el manejo de la anafilaxia, teniendo en cuenta que todos estos casos deben ser reportados al sistema de vigilancia nacional de eventos adversos asociados a vacunación.

Puntos de buena práctica:

- a) Si se sospecha anafilaxia, siga los pasos relacionados a continuación (3,4,5,6):
 1. Evalúe rápidamente que el paciente respire, tenga pulso y se encuentre alerta.
 2. Llame a los servicios médicos de emergencia.
 3. Coloque al paciente en posición supina (boca arriba), con los pies elevados, a menos que haya obstrucción de las vías respiratorias superiores o que el paciente esté vomitando.

4. La epinefrina (solución acuosa de 1 mg/ml [dilución 1:1000]) es el tratamiento de primera línea para la anafilaxia y debe administrarse inmediatamente.
 - En adultos, administre una dosis intramuscular de 0,3 mg usando una jeringa premedida o precargada, o un autoinyector en la parte media externa del muslo.
 - La dosis máxima para adultos es de 0,5 mg por dosis.
 - La dosis de epinefrina puede repetirse cada 5 a 15 minutos (o más a menudo) según sea necesario para controlar los síntomas mientras espera los servicios médicos de emergencia.
 - Debido a la naturaleza aguda y potencialmente mortal de la anafilaxia, no existen contraindicaciones para la administración de epinefrina.
 - Los antihistamínicos (p. ej. antihistamínicos H1 o H2) y los broncodilatadores no tratan la obstrucción de las vías respiratorias ni la hipotensión y, por lo tanto, no son tratamientos de primera línea para la anafilaxia. Monitorizar en un centro médico durante mínimo 8 horas, incluso después de la resolución completa de los síntomas y signos.

- b) Se recomienda reportar los efectos adversos presentados por los pacientes posterior a la aplicación de la vacuna contra SARS-CoV-2.

Fuerte a favor

Referencias

1. Garvey LH, Nasser S. Anafilaxia a la primera vacuna COVID-19: ¿es el polietilenglicol (PEG) el culpable? *Hno. J Anaesth.* 17 de diciembre de 2020; S0007-0912 (20) 31009-6. doi: 10.1016 / j.bja.2020.12.020. Publicación electrónica antes de la impresión. PMID: 33386124; PMCID: PMC7834677.
2. Ministerio de Salud. Colombia. Orientaciones para el manejo de reacciones alérgicas de tipo inmediato, incluida la anafilaxia, en el momento de la administración de la vacuna ARNm para covid -19. Febrero 11 de 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PSA/orientacion-anafilaxia-vacuna-arnm-covid19.pdf>
3. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 15;70(2):46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1. PMID: 33444297; PMCID: PMC7808711.
4. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 29;70(4):125-129. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e1. PMID: 33507892; PMCID: PMC7842812.
5. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Leung ASY, Levin ME, Muraro A, Sánchez Borges M, Senna G, Tanno LK, Yu-Hor Thong B, Worm M; WAO Anaphylaxis Committee. Covid-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the world allergy organization anaphylaxis committee. *World Allergy Organ J.* 2021 Feb 3:100517. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100517. Epub ahead of print. PMID: 33558825; PMCID: PMC7857113.
6. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, Jutel M, Nadeau KC, Palomares O, Rabin RL, Riggioni C, Vieths S, Agache I, Shamji MH. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021 Jan 16. doi: 10.1111/all.14739. Epub ahead of print. PMID: 33452689.

26. ¿Cuáles son las medidas y comportamientos que debe seguir la población vacunada contra SARS-CoV-2?

Para finalizar, y hasta tener nuevos datos sobre la evolución de la inmunidad poblacional en el país y en el mundo, se recomienda continuar con todas las medidas de prevención establecidas durante la pandemia. Si bien las vacunas han demostrado en los estudios clínicos, y lo empiezan a demostrar en la vida real, alta eficacia para prevenir muerte, hospitalización, enfermedad grave, e incluso enfermedad leve a moderada por SARS-CoV-2/COVID-19¹, todavía no hay puntos claros en la literatura sobre el impacto real en el control de la pandemia, mucho más cuando existe la amenaza creciente de nuevas variantes. De acuerdo con la evolución que presente la pandemia en el país, se definirán los momentos y las recomendaciones para la continuación de medidas con demostrada efectividad como son el uso de mascarilla, distanciamiento físico y todo lo relacionado con uso de equipos de protección personal dada la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19².

Recomendación

- Se recomienda continuar las siguientes pautas para protegerse contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 después de vacunarse, usar mascarilla quirúrgica, mantener el distanciamiento físico, realizar una adecuada higiene de manos, seguir las guías aplicables a la prevención de dicha infección en el lugar de trabajo.

Fuerte a favor

Referencias

1. Rossman et al. (Feb 9, 2021). Patterns of COVID-19 Pandemic Dynamics Following Deployment of a Broad National Immunization Program. Preprint disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.02.08.21251325>
2. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021



PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Nombres y perfiles de los autores y participantes Sección VIII. Vacunación

Álvaro Javier Narváez Mejía
Médico internista infectólogo, MSc.
Hospital Central de la Policía.
Hospital Universitario Mayor de Méderi
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Carlos Arturo Álvarez Moreno
Médico infectólogo; MSc epidemiología clínica; PhD
Vicepresidente de Salud. Clínica Colsanitas.
Profesor titular Facultad de Medicina Universidad Nacional
de Colombia

Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.
Especialista en medicina interna y patología infecciosa.
MSc en epidemiología clínica
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN
Hospital Universitario Nacional
Clínica Universitaria Colombia

Claudia Patricia Beltrán Arroyave
Pediatra infectóloga
Universidad de Antioquia,
Clínica del Prado, Clínica El Rosario,
Hospital Infantil Concejo de Medellín.
Sociedad Colombiana de Pediatría

David Ernesto Salcedo Torres
Médico especialista en medicina interna
Residente infectología
Universidad Nacional de Colombia

Edwin Silva Monsalve
Médico infectólogo.
Fundación Clínica Shaio.
Universidad de La Sabana. Compensar EPS.

Erika Paola Vergara Vela
Médico especialista en medicina interna y epidemiología.
Residente infectología. Universidad Nacional de Colombia

Fredy O. Guevara P.
Médico internista infectólogo
Jefe Nacional Del Departamento de Enfermedades Infecciosas-
Colsanitas
Infectólogo Fundación Santafé de Bogotá

Gustavo Eduardo Roncancio Villamil
Medicina Interna- infectología
Clínica Cardio VID, Medellín,
Docente Universidad Pontificia Bolivariana,
Grupo de Investigación MICROBA,
Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia,
ACIN Antioquia

Jaime E. Castellanos
Odontólogo, MScen farmacología, Phd en bioquímica
Instituto de Virología.
Universidad El Bosque

Javier Cabrera Guerra
Médico especialista en geriatría y gerencia hospitalaria
Presidente Asociación Colombiana de Gerontología y
Geriatría
Asesor Secretaría De Salud de Cundinamarca
Gerente Canus IPS. Director Médico Calucé
Director Posgrado Geriatría
Fundación Universitaria Ciencias de la Salud

Jean Paul Vergara
Médico neurólogo, epidemiólogo
Asociación Colombiana de Neurología

Jesús Andrés Benavides Serralde
 MD especialista en ginecología y obstetricia
 MD especialista en medicina materno fetal
 Profesor Universidad Tecnológica de Pereira
 Profesor Institución Universitaria Visión de las Américas
 Presidente Asociación Risaraldense de Ginecología y Obstetricia
 Coordinador Comité de Salud Materna y Perinatal de la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG

Jorge Alberto Cortés Luna
 Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia
 Infectólogo Hospital Universitario Nacional de Colombia

Jorge Enrique Gómez Marín
 Universidad Del Quindío
 Profesor Facultad de Ciencias de la Salud

Karen Melissa Ordóñez Díaz
 Médica internista infectóloga.
 ESE Hospital Universitario San Jorge de Pereira.
 SES Hospital Universitario de Caldas.
 Clínica San Rafael.
 Docente programa Medicina Crítico y Cuidado Intensivo.
 Universidad Tecnológica de Pereira.

Kelly Estrada-Orozco
 Médica cirujana. Magister en neurociencias y biología del comportamiento,
 Magister en epidemiología clínica. PhDC Salud Pública.
 Experta en mejoramiento continuo de la calidad.
 Estudiante Doctorado Epidemiología Clínica.
 Subdirección técnica.
 Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.
 Profesora Instituto de Investigaciones Clínicas,
 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
 Docente programa Maestría en Epidemiología Clínica -
 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Martha I. Alvarez L.
 Medica Infectóloga Pediatra, MPH & Tropical Medicine
 Jefe, Sección de Infectología Pediátrica,
 Fundación Cardioinfantil IC
 Directora, Especialización Infectología Pediátrica, Universidad El Bosque
 Docente, Universidad del Rosario, Universidad La Sabana
 Junta Directiva ACIN Capitulo Central

Sandra Liliana Valderrama Beltrán
 Especialista en Infectología
 Master en Epidemiología Hospitalaria
 Hospital Universitario San Ignacio
 Pontificia Universidad Javeriana

Sonia Isabel Cuervo Maldonado
 Médica infectóloga
 Instituto Nacional de Cancerología -ESE
 Profesora Titular
 Universidad Nacional de Colombia
 Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Virginia Abello Polo
 Medicina Interna- Hematología
 Hospital de San José
 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
 Clínica del Country
 Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)



AVALAN

Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

1. Universidad Nacional de Colombia
2. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Sede Pereira
3. Pontificia Universidad Javeriana
4. Universidad Antonio Nariño
5. Universidad el Bosque
6. Universidad del Quindío
7. Universidad del Valle
8. Universidad Icesi
9. Universidad Libre Seccional Cali
10. Universidad Tecnológica de Pereira
11. Academia Colombiana de Patología Oral
12. Academia Nacional de Medicina
13. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
14. Asociación Colombiana de Cirugía
15. Asociación Colombiana de Cirugía Artroscópica – ACCAT
16. Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología
17. Asociación Colombiana de Coloproctología
18. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos (ACCPaliativos)
19. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
20. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes Y Metabolismo
21. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
22. Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias – ACEM
23. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME
24. Asociación Colombiana de Farmacovigilancia
25. Asociación Colombiana de Fisioterapia
26. Asociación Colombiana de Gastroenterología
27. Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátría
28. Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos
29. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
30. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP
31. Asociación Colombiana de Hepatología
32. Asociación Colombiana de Medicina Aeroespacial
33. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
34. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño
35. Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
36. Asociación Colombiana de Medicina Interna
37. Asociación Colombiana de Medicina Osteopática – ACMOST
38. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
39. Asociación Colombiana de Neumología pediátrica
40. Asociación Colombiana de Neonatología
41. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
42. Asociación Colombiana de Neurología
43. Asociación Colombiana de Otolología y Neurología
44. Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial
45. Asociación Colombiana de Psiquiatría
46. Asociación Colombiana de Químicos Farmacéuticos Hospitalarios
47. Asociación Colombiana de Radiología
48. Asociación Colombiana de Reumatología
49. Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
50. Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos
51. Asociación Colombiana de terapia Neural (medicina Neuralterapética) ACOLTEN
52. Asociación Colombiana de Trauma
53. Asociación Colombiana de Virología
54. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor –ACED
55. Asociación de Medicina del Deporte de Colombia
56. Asociación de Cuidados Paliativos de Colombia ASOCUPAC
57. Colegio Colombiano de fisioterapeutas
58. Colegio Colombiano de Fonoaudiólogos
59. Colegio Colombiano de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular
60. Colegio Colombiano de Odontólogos
61. Colegio Colombiano De Psicólogos
62. Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia
63. Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional
64. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG
65. Federación Odontológica Colombiana
66. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
67. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
68. Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología SCCOT
69. Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
70. Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
71. Sociedad Colombiana de Medicina familiar
72. Sociedad Colombiana de Oftalmología
73. Sociedad Colombiana de Pediatría
74. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE
75. Red Latinoamericana de Investigación en Enfermedad por Coronavirus 2019 - LANCOVID
76. Instituto Nacional de Cancerología - ESE
77. Fundación Valle del Lili
78. Clínica Colsanitas
79. Clínica de Oftalmología San Diego
80. Clínica Las Américas Auna
81. Fundación Clínica Infantil Club Noel de Cali
82. Fundación HOMI Hospital Pediátrico La Misericordia
83. Hospital Clínica San Rafael
84. Hospital Universitario Nacional de Colombia
85. Hospital Universitario San Ignacio
86. Centro Medico Imbanaco
87. Fundación Cardioinfantil
88. Fundación Hospital San Carlos
89. Unidad de Geriátría y Cuidados Paliativos SES Hospital Universitario de Caldas

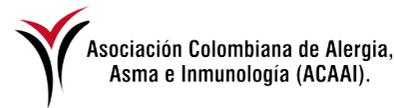
Avalan:



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Colombia



Asociación Colombiana
de Coloproctología



Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947





SOCOLMEDA
Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
哥伦比亚中医针灸协会

