

DOCUMENTO DE POSICIÓN VACUNACIÓN COVID-19 EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS EN TODAS LAS ETAPAS DE LA VIDA

Coordinación: Florencia Cahn (Directora de la división de Vacunas, Fundación huésped, SADI, SAVE)

Grupo de trabajo: Andrea Uboldi (SAVE, SAP) Laura Barcán (SADI, SAT), Pablo Bonvehí (SADI, SAVE), Francisco Nacinovich (SADI), Hebe Vázquez (SADI), Andrea Mónaco (SADI), Angela Gentile (SAP), Silvia González Ayala (SADIP, SADI, SAVE), Jorge Geffner (INBIRS), Gustavo Cittera (SAR), Alejandra Villamil (SAT), Natalia Tahuil (SAP), Sergio Specterman (AAOC) y Marina Papaginovic (SAN)

SAVE: Sociedad Argentina de vacunología y epidemiología, SADI: Sociedad Argentina de Infectología, SAP: Sociedad Argentina de Pediatría, SADIP: Sociedad Argentina de Infectología pediátrica, SAR: Sociedad Argentina de reumatología, SAT: Sociedad Argentina de trasplante, AAOC: Asociación Argentina de Oncología Clínica, SAN: Sociedad Argentina de nefrología, INBIRS: Instituto de Investigaciones biomédicas de retrovirus y sida.

INTRODUCCIÓN

Desde la emergencia de los primeros casos de COVID-19 (síndrome respiratorio agudo grave causado por el virus SARS-CoV-2) ⁽¹⁾ se conoce que la enfermedad tiene mayor impacto en adultos mayores y en personas con condiciones de riesgo. En Argentina y en el mundo las vacunas contra la COVID-19 han generado un importante cambio en el curso de la pandemia con una notoria disminución de las formas graves, hospitalización y mortalidad

En el contexto actual de la pandemia con la circulación de variantes del virus SARS-CoV-2, consideradas por la Organización Mundial de la salud (OMS) de preocupación con mayor capacidad de evadir la respuesta inmune, cobran relevancia las vacunas bivalentes y las vacunas actualizadas cuya composición contempla las variantes circulantes. Asimismo, es fundamental destacar la importancia de las dosis de refuerzo sobre la base de los numerosos estudios que demuestran que la aplicación de las mismas redundará en una mayor protección frente a la infección severa y mortalidad ² Con el tiempo, se observa un descenso en la respuesta inmune humoral, aunque no se conoce aún con certeza el correlato de protección y tampoco existen herramientas disponibles comercialmente para la evaluación de la respuesta celular.

Uno de los grupos más afectados son los huéspedes inmunocomprometidos (se caracterizan por un debilitamiento del sistema inmunitario y de su capacidad para combatir infecciones y otras enfermedades)³ Esta es una población heterogénea con diversos grados de inmunosupresión que pueden atribuirse a la enfermedad subyacente, al tratamiento con medicamentos o terapias inmunosupresoras y/o a la duración de la afección o el tratamiento, tanto en los que padecen patologías crónicas que causan el inmunocompromiso como en

quienes reciben un tratamiento que genera dicha condición. La gravedad de la COVID-19 puede variar significativamente en esta población. Algunas personas inmunocomprometidas pueden tener un mayor riesgo de complicaciones o muerte y otras pueden tener resultados comparables a los de la población general inmunocompetente.⁴⁻⁵

El compromiso inmunológico se asocia con un mayor riesgo de evolución a las formas graves que pueden determinar hospitalización, ingreso a cuidados intensivos (UCI) y muerte causada por infección por el virus SARS-CoV-2.⁶⁻⁷ Por otra parte, los estudios de eficacia y efectividad que incluyen población de pacientes hospitalizados inmunocomprometidos y sus resultados son limitados.⁴ Sin embargo, la vacunación contra la COVID-19

entre inmunocomprometidos ha demostrado ser altamente protectora contra la hospitalización, así como de formas graves y muertes. Las diferentes plataformas ofrecen una alta efectividad frente a la infección severa asociada a la COVID-19 entre las personas elegibles que reciben dos dosis. Sin embargo, la eficacia y la efectividad de la vacuna entre las personas con condiciones de inmunocompromiso es menor que en las personas inmunocompetentes y la misma disminuye después de varios meses desde la aplicación de la última dosis.⁸ La administración de una tercera dosis (dosis adicional) de vacunas a ARNm, así como también otras plataformas (vacunas a vectores adenovirales y a proteínas recombinantes-*spike*) han mostrado una alta eficacia y efectividad como parte de una serie primaria entre adultos inmunocomprometidos, proporciona una mejor protección contra la hospitalización asociada a la COVID-19 y resulta claro que no deben emplearse vacunas inactivadas como dosis de refuerzo.⁹⁻¹⁰⁻¹¹

Los virus como el SARS-CoV-2 evolucionan constantemente a medida que se producen cambios en su código genético (provocados por las mutaciones genéticas o la recombinación viral) durante la replicación del genoma. El SARS-CoV-2 ha mutado constantemente durante el transcurso de la pandemia, lo que dio como resultado variantes que son diferentes del virus SARS-CoV-2 original.¹² Todas las variantes actualmente en circulación pertenecen a la familia ómicron que se detectó por primera vez en noviembre de 2021. Las olas iniciales de ómicron estaban compuestas principalmente por sublinajes BA.1 y/o BA.2. BA.4 y BA.5 posteriormente se convirtieron en dominantes a mediados del año 2022 y, desde entonces, han surgido varios descendientes de estos sublinajes.

Las infecciones por ómicron generalmente han causado enfermedades menos graves que las ocasionadas por variantes de preocupación anteriores, en poblaciones de adultos sanos; esto se explica debido a una mayor inmunidad de la población (por exposición natural y por vacuna).¹³ La combinación de inmunidad inducida por infección e inducida por vacuna es conocida como inmunidad híbrida.¹⁴ Todos los sublinajes de ómicron exhiben un escape parcial de los anticuerpos neutralizantes generados luego de la aplicación de vacunas originales basadas en el virus ancestral (Wuhan-Hu 1) con sublinajes que tienen propiedades

inmuno-evasivas mayores que emergen con el tiempo. Por ello, se requieren vacunas adaptadas a las variantes circulantes para expandir la amplitud de la respuesta celular (de células T) y mejorar la durabilidad de la protección. Las vacunas adaptadas a las nuevas variantes se lanzaron a fines del año 2022 para aumentar la protección general contra infecciones sintomáticas y graves causadas por sublinajes de ómicron y variantes alineadas antigénicamente con mecanismos de escape inmunológico mejorado. La evaluación de la eficacia contra los sublinajes de ómicron se ha convertido en un desafío en un contexto complejo de bajas coberturas de vacunación, plataformas de vacunas empleadas, tasas de infección previa e inmunidad híbrida variables ¹⁵

El objetivo de este texto es generar un documento de posición interdisciplinario respecto a la vacunación contra la COVID-19 en huéspedes inmunocomprometidos en todas las etapas de la vida, así como también establecer la necesidad de dosis de refuerzo en esta población y analizar las formulaciones de vacunas disponibles en nuestro país.

ESTRATEGIA DE VIGILANCIA DE COVID-19 EN ARGENTINA¹⁶

En el escenario actual se han implementado diferentes acciones de control para mitigar la propagación del SARS-CoV2, sumado a la circulación local de otros virus respiratorios con manifestaciones clínicas similares. Por este motivo se requiere contar con un sistema de vigilancia epidemiológica capaz de detectar cambios en los patrones de tendencia, gravedad y características de los agentes circulantes, tanto de las variantes de SARS CoV-2 como de los subtipos y linajes del virus de Influenza A y B, que sea sensible para la detección temprana de brotes y eventos inusuales, de modo de ofrecer una respuesta oportuna y efectiva.

Si bien en la actualidad las indicaciones de diagnóstico virológico tienen fines de vigilancia epidemiológica, el profesional tratante podrá definir la necesidad de diagnóstico particular según criterio clínico y necesidad de hospitalización. De acuerdo a ello, se distinguen los siguientes escenarios ¹⁷

- a. **Ambulatorios:** En las Unidades de Monitoreo Ambulatorio (UMAs) de SARS CoV- 2 y otros virus respiratorios (OVR) se estudian todos los casos sospechosos de COVID-19 por test de antígeno para SARS-CoV-2 independientemente de la edad. Es importante recordar la alta tasa de falsos negativos, empleando esta determinación. Las UMAs son dispositivos de vigilancia ambulatoria que permiten, como su nombre lo indica, el monitoreo de la circulación de diferentes virus respiratorios (COVID-19, Influenza y Virus Sincicial Respiratorio) para reconocer la tendencia de las consultas ambulatorias y la magnitud (proporción) atribuible a cada uno de los virus estudiados. Esta estrategia de vigilancia no es universal.

- b. **Internados:** Es importante conocer el comportamiento que tendrá el SARS CoV-2, principalmente en su capacidad de generar enfermedad grave. En estos casos, se mantiene la indicación de realizar test diagnóstico a todas las personas que requieran internación por infección respiratoria aguda, complementando con el diagnóstico de Influenza y VSR en las personas internadas en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) o fallecidas, y en las Unidades Centinela de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG). Adicionalmente, los pacientes internados menores de 5 años continúan siendo estudiados para otros virus respiratorios (panel de inmunofluorescencia, *FilmArray*, PCR).

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ARGENTINA¹⁸

Según se refleja en el Boletín Epidemiológico Nacional (BEN), entre las semanas epidemiológicas (SE) SE01-44 de 2023 se registraron 977.608 casos de ETI (Enfermedad Tipo Influenza), 158.402 casos de Neumonía, 206.896 casos de Bronquiolitis en menores de dos años y 17.051 casos de Infección respiratoria aguda internada (IRAG).

✓ La positividad calculada para la SE45/2023 en las Unidades de Monitoreo Ambulatorio (UMAs) entre las muestras analizadas por rt-PCR es de 3,16% para SARS-CoV-2 y de 1,72% para influenza, sin detecciones de VSR.

✓ Entre los casos hospitalizados, para la SE45/2023 el porcentaje de positividad calculado para SARS-CoV-2 fue de 4,37%, para influenza fue de 3,96%, sin detecciones de VSR.

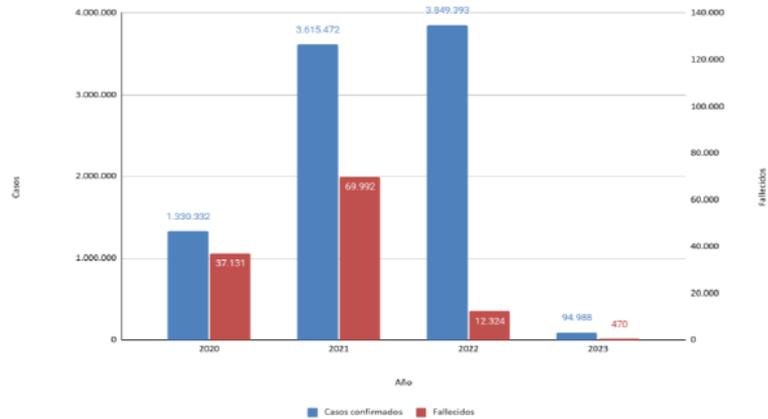
✓ En el periodo analizado, además de SARS-CoV-2, se detecta circulación de parainfluenza, metapneumovirus, VSR, adenovirus e influenza.

✓ Entre las SE 01-45 del año 2023, se registraron 102 personas fallecidas con diagnóstico de influenza.

INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE ¹⁸

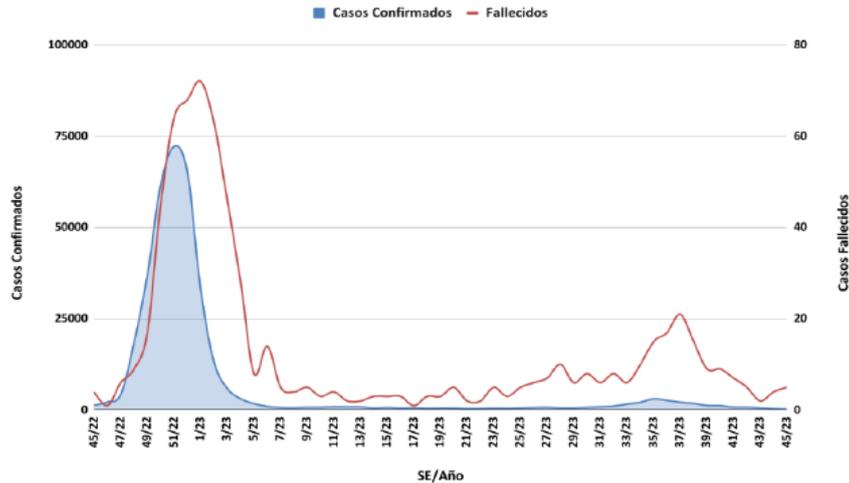
Los casos acumulados de COVID-19 hasta la semana 42 del año 2023 se encuentran muy por debajo de lo registrado para el mismo período de los años previos. Se observa lo mismo para los fallecidos.

Gráfico 1. COVID-19: Casos y fallecidos acumulados SE.1 a SE.45, según año. 2020-2023. Argentina.



Fuente: Elaboración propia de la Dirección de Epidemiología en base a datos del SNVS^{2.0}.

Gráfico 2. COVID-19: Casos confirmados y fallecidos por semana epidemiológica. SE 45/2022 a SE 45/2023. Argentina.



Fuente: Elaboración propia de la Dirección de Epidemiología en base a datos del SNVS^{2.0}.

NUEVAS VARIANTES DEL SARS-COV-2 ¹⁸

A nivel mundial, del 28 de agosto al 24 de septiembre de 2023 (28 días) se reportaron a GISAID (#) 21.773 secuencias de SARS-CoV-2. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) está monitoreando 3 variantes de interés (VOI), XBB.1.5, XBB.1.16 y EG.5 y siete variantes bajo seguimiento (VUM) y sus linajes descendientes, BA.2.75, BA.2.86, CH.1.1, XBB, XBB.1.9.1, XBB.1.9.2 y XBB.2.3.17

En Argentina, la situación actual de variantes de SARS-CoV-2 se caracteriza por una circulación exclusiva de la variante ómicron. En relación a los linajes de ómicron, se verifica un predominio de la variante XBB* con algunas detecciones de EG.5* y BQ.1*.

Notificación de Variantes de Interés al Sistema Nacional de Vigilancia SNVS2.0

Las 3 variantes de interés (VOI) actualmente reconocidas como tales por la Organización Mundial de la Salud se encuentran incorporadas las categorías en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, dentro del listado de resultados de laboratorio en el Evento “Vigilancia genómica de SARS-CoV-2”:

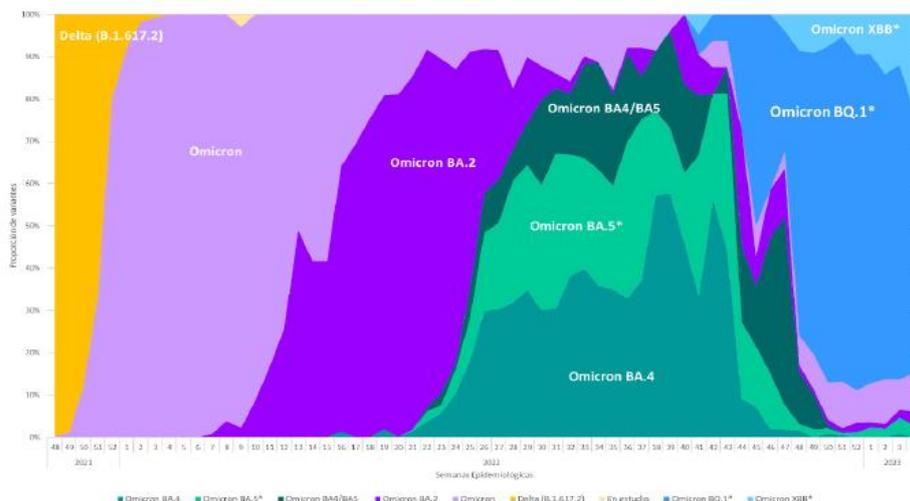
- XBB.1.5*
- XBB.1.16*
- EG.5*

* Incluye linajes descendientes.

Se recuerda que la notificación de todos los linajes descendientes de XBB que sean diferentes a las VOI especificadas previamente, deberá incluirse dentro de la categoría XBB*.

(#) GISAID es una iniciativa de ciencia global y la fuente primaria establecida en 2008 que proporciona acceso abierto a datos genómicos del virus influenza y el coronavirus responsable de la pandemia de COVID <https://gisaid.org/>

Figura 1 Distribución porcentual de variantes de COVID identificadas según SE de fecha de toma de muestra. SE48/2021- SE04/2023.Total país



Fuente: Dirección Nacional de Epidemiología e Información estratégica – Sistema

VACUNAS PARA COVID-19¹⁹⁻²⁰

- **Vacunas originales monovalentes** Las primeras vacunas contra la COVID-19 se denominan "originales" porque fueron diseñadas para proteger contra la cepa ancestral que causa la COVID-19 (cepa Wuhan-Hu 1)
- **Vacunas bivalentes:** incluyen como antígeno tanto a la cepa ancestral de la COVID-19 como contra las variantes BA.4 y BA.5 de ómicron. La transición de una serie primaria y refuerzos con vacuna monovalente al uso de vacunas bivalentes para las poblaciones con mayor riesgo de enfermedad grave permite que el programa de vacunación contra la COVID-19 progrese hacia recomendaciones más simples, más flexibles y basadas en la evidencia.
- **Vacunas actualizadas o mejoradas:** Son aquellas dirigidas a la variante en circulación. Pueden ser monovalentes o bivalentes.

RESPUESTA INMUNE A LAS VACUNAS COVID

Los objetivos de la vacunación para el SARS CoV-2 son: prevenir la infección grave, reducir la mortalidad y prevenir el COVID prolongado.

Las vacunas contra la COVID-19 no generan una inmunidad esterilizante. Sin embargo, presentan una extraordinaria eficacia para prevenir la infección severa y la mortalidad asociada a la misma. Este fenómeno estaría mediado, centralmente, por la respuesta de las células T, la memoria inmunológica persiste durante más tiempo que la respuesta humoral ²⁰

Por otra parte, las vacunas frente a SARS-CoV-2 no presentan una alta efectividad para prevenir la infección y la transmisión, en el escenario de la circulación de ómicron y sus diferentes linajes, aún con sucesivas dosis de refuerzo y formulaciones que incluyan las secuencias de ómicron. La capacidad de ómicron para evadir la respuesta inmune humoral es muy importante mientras que la capacidad para evadir la respuesta T es prácticamente nula. Hay, entonces, un gran contraste en cómo el virus evade la respuesta inmune mediada por anticuerpos y cómo lo hace con la respuesta T. La respuesta inmune humoral y la celular están íntimamente relacionadas debido a que los anticuerpos neutralizantes requieren de la actividad de los linfocitos T foliculares. Es más compleja la medición de la respuesta T (celular) que la respuesta B (humoral).

Las vacunas bivalentes generan mayores niveles de anticuerpos respecto a la vacuna monovalente con la variante original (3-6 veces más). Es una diferencia significativa en los niveles de anticuerpos, aunque en individuos previamente infectados la diferencia es menor. En la actualidad la evidencia científica muestra la enorme importancia de las dosis de refuerzo con una efectividad mayor al 70% para evitar formas graves y muerte.²¹

La infección previa por SARS CoV 2 y la inmunidad híbrida proporcionan una protección mayor y más sostenida contra la variante ómicron que la vacunación en forma aislada. La inmunidad híbrida tuvo la mayor magnitud y durabilidad de protección contra todos los resultados ²¹

CONDICIONES DE INMUNOCOMPROMISO

Las personas inmunocomprometidas tienen mayor probabilidad de enfermarse, presentar formas graves a causa del SARS-CoV 2 o que la enfermedad se prolongue por más tiempo. Los riesgos y beneficios para los pacientes inmunocomprometidos que reciben una vacuna contra SARS-CoV-2 deben evaluarse caso por caso, teniendo en cuenta la incidencia de infección en la comunidad y el grado de inmunocompromiso. Es fundamental estratificar a la población según el riesgo de enfermedad grave y de muerte. ²²⁻²³ La amplia gama de afecciones consideradas como generadoras de inmunocompromiso ha dado lugar a diferentes categorizaciones²⁴

Siguiendo la propuesta de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), algunas afecciones o tratamientos que pueden generar inmunodepresión moderada a grave incluyen, entre otros ²⁵

- El tratamiento activo para tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas.
- Enfermedades hematológicas malignas asociadas a una baja respuesta a las vacunas contra la COVID-19 independientemente del estado actual de tratamiento (por

ejemplo, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia aguda).

- Recepción de un trasplante de órgano sólido o un trasplante de islotes y terapia inmunosupresora.
- Recepción de terapia de linfocitos T con receptores quiméricos de antígenos (CAR) o trasplante de células hematopoyéticas (HCT) (dentro de los 2 años posteriores al trasplante o la terapia de inmunosupresión).
- Inmunodeficiencia primaria moderada o grave (por ejemplo, la enfermedad de inmunodeficiencia común variable, la inmunodeficiencia combinada grave, el síndrome de Di George, el síndrome de Wiskott-Aldrich).
- Infección avanzada o no tratada por VIH (personas con VIH con un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/mm³, historial de una enfermedad marcadora de sida sin reconstitución inmunológica o manifestaciones clínicas del VIH sintomático).
- La definición de tratamiento inmunosupresor incluye:
 - Glucocorticoides (GC) en dosis equivalentes a ≥ 20 mg/día de prednisona o 2 mg/kg/día de peso corporal por un tiempo ≥ 2 semanas.
 - Metotrexato (MTX) en dosis $\geq 0,4$ mg/kg/ semana.
 - Azatioprina (AZA) en dosis ≥ 3 mg/kg/día.
 - 6 mercaptopurina en dosis $\geq 1,5$ mg/kg/día.
 - Mofetil micofenolato (MMF).
 - Ciclosporina.
 - Ciclofosfamida.
 - Agentes biológicos (inhibidores del TNF α , abatacept, rituximab, tocilizumab, belimumab, canakinumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, rizankizumab, guselkumab).
 - Agentes sintéticos dirigidos (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib).

ESQUEMA DE VACUNACIÓN PRIMARIO Y DOSIS DE REFUERZO

Resulta difícil definir el momento óptimo para repetir la vacunación en personas inmunosuprimidas.²⁶ Se debe considerar el nivel actual o esperado de inmunosupresión del paciente, su edad, comorbilidades y el tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna, la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2 en la comunidad y si el paciente tiene intención de viajar²⁷.

El 28 de septiembre de 2023, el Grupo Asesor Estratégico de Expertos (SAGE, por su sigla en inglés) en inmunizaciones de la OMS actualizó su Hoja de Ruta para la vacunación contra COVID-19 ²⁸

- Para las personas inmunocomprometidas, se mantiene la recomendación de que reciban una serie primaria de 2 o 3 dosis contra COVID-19.
- Las personas en los grupos de riesgo de alta prioridad tienen las mayores posibilidades de enfermarse gravemente o morir.
- Cualquier disminución en la eficacia de la vacuna, por pequeña que sea, aumenta el número de personas que padecen enfermedad grave o mueren, por lo tanto, se recomienda la revacunación con dosis de refuerzo.
- Se recomienda usar las vacunas actualizadas o mejoradas como esquema primario para personas que aún no se hayan vacunado.

SEGURIDAD

La relación riesgo-beneficio se tuvo en cuenta en la recomendación de la OMS a fin de no recomendar más dosis de refuerzo durante 2023 en personas fuera del grupo de alta prioridad. No se mostró ningún aumento en el riesgo de eventos adversos después de las dosis de refuerzo adicionales de la vacuna COVID-19, en los estudios disponibles. El perfil de seguridad de los refuerzos bivalentes de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 es comparable al de los refuerzos originales de la vacuna de ARNm monovalente ²⁹⁻³⁰

VACUNACIÓN DE CONTACTOS CERCANOS

Se debe sugerir a todos los miembros del hogar y contactos cercanos de pacientes inmunosuprimidos que se vacunen contra la COVID-19 lo antes posible y tengan sus dosis de refuerzo al día como estrategia de protección indirecta.³¹

COADMINISTRACION

Es importante remarcar que las vacunas contra la COVID-19 se pueden coadministrar con otras vacunas de calendario.

PROPUESTA DEL GRUPO DE TRABAJO

Con la finalidad de facilitar y acompañar las decisiones de vacunación COVID-19, frente a la heterogeneidad de los grupos de personas con inmunocompromiso, se plantea la siguiente propuesta ³²⁻³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸

Personas viviendo con VIH

Las personas viviendo con VIH que tengan su esquema primario completo deberán recibir una dosis de refuerzo si han pasado 6 meses o más desde su última dosis (independientemente del número de dosis aplicadas y del antecedente de infección por COVID-19)

CD4/ CV	PERIODICIDAD DE LOS REFUERZOS
> 200/mm ³ y Carga Viral (CV) no detectable (ND)	12 meses
> 200/mm ³ y CV detectable	6 meses*
< 200/mm ³ y CV ND	6 meses*
< 200/mm ³ y CV detectable	6 meses*

*Una vez que se logra la mejoría del estatus inmunológico los refuerzos pueden ser anuales.

Personas con enfermedad reumatológica/ autoinmune

TRATAMIENTO	MOMENTO DEL REFUERZO RESPECTO AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	PERIODICIDAD DE LOS REFUERZOS
Hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina, esteroides menor o igual a 20 mg/día de prednisona	Cualquiera	12 meses
Metotrexato en monoterapia Micofenolato monoterapia	Pausar 1 semana después de la vacunación	12 meses
Esteroides > 20 mg/ día con cualquier medicación asociada.	Cualquiera	6 meses
Inhibidores de TNF, IL-6, IL-17, IL12/23, belimumab	Pausar 1 semana después de la vacunación	6 meses

Abatacept subcutáneo, Jakinibs	Pausar la medicación 1 semana luego de la vacunación	6 meses
Abatacept IV	Vacunar 4 semanas luego de la infusión y posponer la infusión 1 semana luego de la vacunación.	6 meses
Rituximab	Vacunar 4 semanas previas a la infusión de RTX, y posponer la infusión de RTX 2 a 4 semanas luego de la vacunación	6 meses

Pacientes trasplantados (órgano sólido) y en lista de trasplante

ÓRGANO	MOMENTO DEL REFUERZO	PERIODICIDAD DE LOS REFUERZOS
Hígado, riñón, corazón, pulmón, páncreas y combinados	6 meses	6-12 meses*

*Según el tiempo transcurrido posterior al trasplante y el tratamiento inmunosupresor recibido

Pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

Los pacientes que recibieron esquema de vacunación pre-TCPH deben recibir nuevamente el esquema primario post-TCPH, de acuerdo a lo especificado en el siguiente cuadro:

TIPO DE TRASPLANTE	INICIO DE VACUNACION (esquema primario)	PERIODICIDAD DE LOS REFUERZOS
Autólogo	3* meses posteriores al TCPH	6 meses
Autólogo en TAMDEM	6 meses posteriores a la última perfusión planificada de células madre.	6 meses
Alogénico sin EICH grave, sin anticuerpos anti-CD20	3-6* meses posteriores al TCPH	6 meses
Alogénico haploidentico, con depleción de cel T o Ciclofosfamida post TCPH	3-6* meses posteriores al TCPH, preferible con recuento de cel B >50 y LT CD4 >100	6 meses

Alogénico con EICH crónico leve y/o 0,5 mg/kg de prednisona (o equivalente).	3-6*meses posteriores al TCPH	6 meses
Alogénico con EICH crónico moderado y/o severo con terapia inmunosupresora más intensiva (esteroides a dosis alta >0,5 mg/kg)	Evaluar caso por caso para elegir el mejor momento para la vacunación	
CAR-T cells	3 meses posteriores a la infusión	6 meses
<p>Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> -EICH agudo, severo no controlado Grado III-IV -Receptores que han recibido anticuerpos anti-CD20 durante los últimos seis meses. • Pacientes con aplasia de células B secundaria a la administración de CAR-T Cells. • Terapia reciente con ATG o alemtuzumab. 	<p>Posponer la vacunación</p> <p>En pacientes que reciben anti CD20 lo ideal es vacunar a los 6 meses de finalizado el tratamiento. Sin embargo, si hay aumento de casos de COVID en la comunidad y el paciente debe recibir esta medicación a intervalos más frecuentes y por tiempo no establecido, se puede vacunar antes ya que, aunque la tasa de respuesta humoral es baja, existe respuesta celular. En esos casos, se recomienda vacunar lo más alejado posible de la última dosis de rituximab (luego del primer mes de recibirlo) y esperar un mes post vacunación para la siguiente dosis de rituximab.</p>	

* Evaluar de acuerdo a circulación viral: con baja circulación vacunar a los 6 meses y con alta circulación vacunar a los 3 meses post TCPH

- Vacunación del donante: no se recomienda la vacunación de los donantes para la inmunidad pasiva.
- Cuidadores: considerar en forma prioritaria su inmunización.

Pacientes recibiendo quimioterapia

Consideraciones Generales

- Pacientes que no han iniciado aún el tratamiento inmunosupresor: idealmente vacunar \geq de 2 semanas antes de iniciar la inmunosupresión.
- No se posponen los tratamientos quimioterápicos en las enfermedades hemato-oncológicas por administrar vacunas.
- Se debe tener en cuenta, en forma individualizada, el tipo de quimioterapia, el estado del paciente, el recuento de glóbulos blancos /linfocitos y la epidemiología local de circulación de SARS-CoV2 para seleccionar el mejor momento para administrar las vacunas.
- El esquema primario deberá hacerse con 2 a 3 dosis y refuerzos cada 6 meses.
- Pacientes con quimioterapia intensiva citotóxica: retrasar la vacunación hasta recuperación de neutrófilos (vacunar entre ciclos de quimioterapia y con evidencia de reconstitución de linfocitos*).
- Pacientes que completaron quimioterapia: vacunar luego de completar el tratamiento citotóxico y con evidencia de reconstitución de linfocitos*.
- Pacientes que han recibido terapias que causan depleción de linfocitos (rituximab, obinutuzumab, blinatumomab, globulina anti timocito, alemtuzumab): Considerar posponer la vacunación hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento o hasta que haya evidencia de reconstitución de linfocitos*. Sin embargo, en caso de aumento de casos de COVID-19 en la comunidad, los pacientes que reciben tratamiento anti CD20 pueden recibir antes la vacunación ya que, aunque la tasa de respuesta humoral es baja, existe respuesta inmune celular. En caso de vacunación durante los 6 meses de haber recibido terapias anti CD20 considerar revacunar luego de 6 meses de suspendida la misma.
- Aplasias de células B: es muy probable que estos pacientes no alcancen una buena respuesta inmune humoral. Sin embargo, debido a que la vacunación para la COVID-19 genera memoria de células T que puede ofrecer al menos una protección parcial, es razonable ofrecerles la vacunación.
- Pacientes que requieren cirugía oncológica: vacunar en cualquier momento.

CONDICIÓN ESPECÍFICA	MOMENTO DEL REFUERZO	PERIODICIDAD DE LOS REFUERZOS
LMA (leucemia mieloide aguda)	No indicar durante la fase de inducción. Indicar en consolidación. Considerar la vacunación en caso de recaída.	6 meses
LMC (leucemia mieloide crónica) en tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa (con o sin remisión)	En cualquier momento	6 meses

Mieloma con terapias que causen linfopenia	Puede indicarse en cualquier momento. En caso de TCPH o CAR-T ver TCPH y terapias con depleción de linfocitos.	6 meses
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	No retrasar el inicio de la inducción por la vacunación. Durante la fase de mantenimiento, con evidencia de recuperación medular y aumento del recuento de leucocitos. Considerar durante la inducción con regímenes menos intensos (esteroides más ITK)	6 meses
Leucemia linfocítica crónica (LLC)	Pacientes asintomáticos**: retrasar terapias que deplecionan células B hasta 1 mes después de completar la vacunación para COVID. Pacientes sintomáticos**: - Si el esquema incluye anticuerpos anti CD20 (obinutuzumab, rituximab) ver apartado: depleción de células B. - Con terapia de pequeñas moléculas: vacunar y considerar revacunación luego de suspendido y con evidencia de recuperación de las células B [±] . -Terapia crónica: considerar la vacunación (respuesta T).	
Linfomas	No retrasar el tratamiento de inducción por la vacunación. Vacunar luego de finalizado el tratamiento y con evidencia de recuperación de células B [±] . Ver apartado: depleción de células B (tratamiento con rituximab).	
Síndromes mielodisplásicos	Indicar la vacunación .	6 meses

Tumores sólidos	<p>Pacientes en tratamiento activo (quimioterapia, radioterapia, terapias hormonales, tratamientos dirigidos, inmunoterapia, corticoides, cirugía oncológica): vacunar en cualquier momento.</p> <p>En pacientes que reciben terapia de Check point diferir la vacunación 48-72 hs. posteriores a la infusión.</p>	6 meses
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

* evidencia de reconstitución de linfocitos: ALC \geq 1,0 (rango normal: 1,3 – 4,0 x 10³ células/microlitro)

** Síntomas en relación a la enfermedad de base.

≠ evidencia de recuperación de células B: (ALC \geq 1,0, recuento de células B \geq 50 células /linfáticas por citometría de flujo).

Pacientes recibiendo quimioterapia (Tumores sólidos)

CONDICIÓN	MOMENTO DEL REFUERZO	PERIODICIDAD
Pacientes adultos con tumores sólidos con quimioterapia con expectativa de neutropenia mayor al 40%	Dos semanas previas al inicio del tratamiento oncológico (si lo recibió previamente, en algunos de los intervalos inter quimioterapia).	6 meses
Pacientes adultos con quimioterapia por tumores sólidos con expectativa de neutropenia menor al 40%	Dos semanas previas al inicio del citostático o en cualquier momento.	6 meses
Pacientes adultos con tumores sólidos recibiendo quimioterapia oral o drogas contra blancos moleculares o inmunoterapia	Dos semanas previas al inicio de la droga oncológica o en cualquier momento.	6 meses

Pacientes con inmunodeficiencias primarias

Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) o Errores Innatos de la Inmunidad (EII) son un grupo muy heterogéneo de enfermedades genéticas, en las que existe uno o más defectos en el funcionamiento del sistema inmune. Más de 450 diferentes genes han sido identificados.

Frecuentemente, la presentación clínica y el grado de compromiso inmunológico varían ampliamente entre diferentes defectos genéticos, diferentes variantes en el mismo gen, e incluso casos dentro de la misma familia. Esto hace difícil definir el riesgo de padecer COVID-19 severo hasta dentro de una misma familia, además de poder saber cuál será la respuesta inmunológica que el paciente con IDP va a desarrollar frente a la vacunación para la COVID-19.

La falta de respuesta a la vacunación en algunos grupos se puede predecir, como en casos extremos como inmunodeficiencias combinadas severas o agammaglobulinemia. Sin embargo, en la mayoría de los demás defectos inmunitarios, el grado de respuesta y el nivel de protección resultante puede ser muy variable y difícil de predecir, de ahí que nuestra recomendación ofrecerá la vacunación a todos estos pacientes.

A continuación, detallamos las categorías de IDP (según Clasificación IUIS 2022) que deben recibir refuerzo cada 6 meses por su riesgo de padecer COVID severo.

CONDICIÓN	MOMENTO DEL REFUERZO	PERIODICIDAD DE LOS REFUERZOS
1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad humoral y celular 2. Inmunodeficiencias combinadas con hallazgos sindrómicos 3. Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos 4. Inmunodeficiencias con desregulación inmune 5. Defectos congénitos del fagocito 6. Defectos en inmunidad innata. 7. Fallos medulares 8. Fenocopia COVID-19 severo, autoanticuerpos contra IFN tipo 1	Cualquiera	6 meses

Nota: Subgrupos como Deficiencia selectiva de IgA e hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia y algunas categorías como Síndromes autoinflamatorios y Deficiencias de complemento, podrían recibir refuerzo cada 12 meses. Estos y algunos pacientes en situaciones especiales deberán ser evaluados por el especialista inmunólogo, quien decidirá el momento y la periodicidad del refuerzo de acuerdo al estatus inmunológico y tratamiento que reciban.

Pacientes con insuficiencia renal crónica (ERC) en diálisis

GRUPO	MOMENTO DEL REFUERZO	PERIODICIDAD DE LOS REFUERZOS
ERC estadio 1-4	cualquiera	6 meses
ERC estadio 5 (sin tto sustitutivo)	cualquiera	6 meses
Estadio 5 D (tto Sustitutivo renal: HD/DP)	cualquiera	6 meses

MENSAJES CLAVE - Perspectivas

- Los huéspedes inmunocomprometidos son un grupo con alto riesgo de enfermedad grave, hospitalización y muerte.
- El objetivo de la vacunación contra la COVID-19 es disminuir las formas graves hospitalizaciones y muertes por esta enfermedad.
- Es imprescindible fortalecer los sistemas de vigilancia para conocer la situación epidemiológica.
- El grado de inmunocompromiso es fundamental para definir la periodicidad de los refuerzos. En los grupos de mayor riesgo, el refuerzo se propone cada 6 meses.
- Se requiere priorizar a los pacientes con alto riesgo de enfermedad grave para definir la periodicidad de los refuerzos y utilizar, de preferencia, vacunas de plataforma ARNm (monovalente o bivalente). Las vacunas proteicas recombinantes también son recomendables como dosis de refuerzo.
- No se recomienda utilizar la plataforma de vacunas inactivadas para refuerzos.
- La indicación de vacunación debe ser individualizada dada la heterogeneidad de la población, sus características clínicas y su variación a lo largo del tiempo en función de la evolución de la enfermedad de base y de los tratamientos.
- Es necesario reforzar la confianza en las vacunas en el equipo de salud y en la comunidad y llevar adelante estrategias de comunicación efectiva (tanto en los medios de comunicación como en la práctica diaria).
- Debido a la complejidad para medir la respuesta inmune a las vacunas en la población inmunocomprometida, sería importante llevar a cabo un estudio multicéntrico que permita medir (idealmente) la inmunidad humoral y celular.

- La vacunación de convivientes de los pacientes inmunocomprometidos es muy importante como medida de protección indirecta.
- Las recomendaciones son dinámicas y la situación puede cambiar en el caso de nuevas variantes más transmisibles y con mayor capacidad de evadir la inmunidad previa.

ANEXO

VACUNACIÓN COVID: RECOMENDACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES

SAGE –OMS

Riesgo	Población objetivo	Serie primaria	Refuerzo a los 6 meses	Refuerzo a los 12 meses
Grupos de alta prioridad	Huéspedes inmunocomprometidos desde 6 meses en adelante	2-3 dosis	1 dosis	
	Adultos desde los 75 años o más	1 dosis	1 dosis	
	Adultos desde 60 a 74 años con comorbilidades	1 dosis	1 dosis	
	Mujeres embarazada y personas gestantes	1 dosis	1 dosis	
	Adultos desde 18 a 59 años con comorbilidades	1 dosis		1 dosis
	Adultos de 60 a 74 años sin comorbilidades	1 dosis		1 dosis
	Personal de Salud	1 dosis		1 dosis

Fuente: diseño propio con base en la Hoja de ruta actualizada del SAGE TALKING POINTS SOBRE LAS RECOMENDACIONES DE LA OMS PARA LA VACUNACIÓN CONTRA COVID-19- 4 de octubre 2023

WHO Interim recommendations for the use of mRNA COVID-19 vaccines Interim guidance 19 July 2023 WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/mRNA/2023.1WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. Geneva: World Health Organization; 30 March 2023 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Roadmap>.

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)

Se recomiendan las vacunas actualizadas contra el COVID-19 para 2023-2024 de Pfizer-BioNTech, Moderna o Novavax para evitar enfermarse gravemente a causa del COVID-19.

Todas las personas de 6 meses de edad o más con inmunodepresión moderada o grave necesitan al menos **1 dosis de la vacuna contra el COVID-19 actualizada para 2023-2024**. Según la cantidad de dosis que haya recibido, es posible que necesite más de 1 dosis de la vacuna actualizada

- Si no recibió ninguna vacuna contra el COVID-19 (no se vacunó), debería recibir 2 a 3 dosis de la vacuna contra el COVID-19 actualizada.
- Si ya recibió 1 vacuna de Pfizer-BioNTech o Moderna contra el COVID-19, debería recibir 1 a 2 dosis de la vacuna contra el COVID-19 actualizada.
- Si ya recibió 2 o más vacunas contra el COVID-19, debe darse 1 vacuna actualizada contra el COVID-19.

A partir de septiembre de 2023, se recomienda que todos los residentes de EE. UU. desde los 6 meses en adelante reciban una dosis de la vacuna de ARNm actualizada de Pfizer-BioNTech (Comirnaty) o Moderna (Spikevax). Esta recomendación se aplica a todas las personas, independientemente de su historial previo de vacunación contra el COVID-19.

Fuente: Vacunas contra el COVID-19 para personas con inmunodepresión moderada o grave CDC 18 de octubre del 2022 Centers for Disease Control and Prevention. People who are immunocompromised. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-who-are-immunocompromised.html>
<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>

Comité Nacional de inmunizaciones (NACI) Canadá

A partir del otoño de 2023, para las personas previamente vacunadas contra el COVID-19, se recomienda una dosis de la nueva formulación de la vacuna contra el COVID-19 para las personas en el grupo etario autorizado si han pasado al menos 6 meses desde la dosis anterior de la vacuna contra el COVID-19 o la infección conocida por SARS-CoV-2 (lo que ocurra más tarde).

La inmunización es particularmente importante para las personas con mayor riesgo de infección por COVID-19 o enfermedad grave, por ejemplo

- Adultos de 65 años o más.
- Residentes de hogares de atención a largo plazo y otros entornos de vivienda colectiva.
- Personas con afecciones médicas subyacentes que las ponen en mayor riesgo de COVID-19 grave.
- Personas embarazadas.
- Personas de las Primeras Naciones o, Comunidades mestizas e inuit*

- Miembros de comunidades racializadas y otras comunidades merecedoras de equidad (*).
- Personas que prestan servicios comunitarios esenciales.

(*Los Pueblos Indígenas deben tomar decisiones autónomas con el apoyo de los socios sanitarios y de salud pública, de conformidad con la Declaración de las Naciones Unidas sobre los Derechos de los Pueblos Indígenas.

Fuente: Orientación sobre el uso de vacunas COVID-19 en el otoño de 2023 An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) July 11, 2023
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-guidance-use-covid-19-vaccines-fall-2023.html>

Entidad	Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiCEi) Ministerio de Salud Argentina
Población	<p>De alto riesgo de enfermedad grave</p> <p>Personas de 50 años o mayores.</p> <p>Personas gestantes en cualquier trimestre del embarazo.</p> <p>Personas con VIH independientemente del recuento de CD4 y niveles de carga viral.</p> <p>Personas en lista de espera para trasplante de órganos sólidos y trasplantadas de órganos sólidos.</p> <p>Personas con enfermedad oncológica y/o oncohematológica con diagnóstico reciente o enfermedad "ACTIVA".</p> <p>Personas con Enfermedades Reumáticas Inflamatorias Crónicas Autoinmune (ERICA) y aquellas que reciben tratamientos inmunosupresores.</p> <p>Personas con inmunodeficiencias primarias.</p> <p>Personas receptoras de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en los últimos 2 años o en tratamiento inmunosupresor.</p> <p>Personas que reciben tratamiento activo con corticosteroides en dosis altas o medicación inmunosupresora</p>
Periodicidad	Dosis de refuerzo con intervalo de 6 meses desde la última dosis y continuidad de dosis de refuerzos cada 6 meses

Fuente: Lineamientos Técnicos : Resumen de las recomendaciones vigentes para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles Ministerio de Salud de la Nación -5 de junio de 2023

Actualización de Vacunas contra COVID19 Reunión de la Comisión Nacional de Inmunización (CoNaiN) | 3 de agosto de 2023 <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/conain/actas-informes>

BIBLIOGRAFÍA

- (1) “Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa”. *who.int*. Organización Mundial de la Salud consultado 23/11/2023
- (2) Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody response to 2- dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021;325(21):2204–2206. 5 Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, et al. Safety
- (3) <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inmunodepresion>
- (4) Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons. Geneva: World Health Organization; 26/10/2021.
- (5) Shmuel Shoham,a,* Carolina Batista,b,c Yanis Ben Amor,d Onder Ergonul,e Mazen Hassanain,f Peter Hotez,g Gagandeep Kang,h Jerome H. Kim,iBhavna Lall,j Heidi J. Larson,k Denise Naniche,l Timothy Sheahan,m Nathalie Strub-Wourgaft,l,n Samba O. Sow,o,p Annelies Wilder-Smith,k,qPrashant Yadav,r,s,t and Maria Elena Bottazzi,g on behalf of the Lancet Commission on COVID-19 Vaccines and Therapeutics Task Force Vaccines and therapeutics for immunocompromised patients with COVID-19 *eClinicalMedicine* 2023;59: 101965 Published Online 12 April 2023 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101965>
- (6) Sun J , Zheng Q , Madhira V, et al. Asociación entre la disfunción inmune y la infección irruptiva por COVID-19 después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 en los EE. UU. *Médico Interno JAMA*. 2022;182(2):153–162. doi:10.1001/jamainternmed.2021.7024
- (7) Yek C, Warner S, Wiltz JL, Sun J, Adjei S, Mancera A, Silk BJ, Gundlapalli AV, Harris AM, Boehmer TK, Kadri SS. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 7;71(1):19-25. doi: 10.15585/mmwr.mm7101a4. PMID: 34990440; PMCID: PMC8735560.
- (8) Eficacia teórica, eficacia real y protección de las vacunas <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>
- (9) Ranzani OT, Hitchings MDT, Leite de Melo R et al. Effectiveness of an Inactivated Covid-19 Vaccine with Homologous and Heterologous Boosters against Omicron in Brazil. *Nat Comm*. Sept 2022. Doi: 10.1038/s41467-022-33169-0
- (10) Soledad González, Santiago Olszewicki, Alejandra Gaiano, Martín Salazar, Lorena Regairaz, Ana Nina Varela Bano, Erika Bartel, Teresa Varela, Veronica V. González Martínez, Santiago Pesci, Lupe Marín, Juan Ignacio Irassar, Leticia Ceriani, Enio Garcia, Nicolás Kreplak, Elisa Estenssoro, Franco Marsico,Protection of homologous and heterologous boosters after primary schemes of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19 and BBIBP-CorV during the omicron outbreak in adults of 50 years and older in Argentina: a test-negative case–control study,*The Lancet Regional Health - Americas*,Volume 27,2023,100607,ISSN 2667-193X,<https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100607>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X23001813>
- (11) Ainsley Ryan Yan Bin Lee, et al Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2022;376:e068632<http://dx.doi.org/10.1136>
- (12) Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2 <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications>
- (13) situación-actual-relativa-variante-ómicron <https://www.paho.org/es/noticias/1-12-2021-oms->
- (14) Yair Goldberg, Ph.D., Micha Mandel, Ph.D., Yinon M. Bar-On, M.Sc., Omri Bodenheimer, et al. Fuente: *N Engl J Med* 2022; 386:2201-2212 Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2
- (15) Declaración provisional de TAG-CO-VAC sobre la composición de las vacunas COVID-19 actuales Declaración provisional sobre las consideraciones relativas a la toma de decisiones para el uso de las vacunas COVID-19 adaptadas a las variantes <https://www.paho.org/es/noticias/17-6-2022-declaraciones-sobre-vacunas-covid-19-actuales-actualizadas>
- (16) Estrategia de vigilancia y control integral de COVID-19 y otras infecciones respiratorias agudas Ministerio de Salud Argentina 2022 <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/vigilancia>

- (17) Unidades de Monitoreo de SARS COV-2 y OVR Normativa de vigilancia e Instructivo de Notificación al SNVS 2.0 Abril 2022 https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-04/Instructivo_UMAs_19_04_22.pdf
- (18) Boletín Epidemiológico Nacional N°678, SE 45, Año 2023 <https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud/soporte/boletines-epidemiologicos/>
- (19) Vacunas COVID-19 actualizadas para su uso en los Estados Unidos a partir del otoño de 2023 FDA 16/06/2023 <https://www.fda.gov/media/169591/download?attachment>
- (20) FDA Takes Action on Updated mRNA COVID-19 Vaccines to Better Protect Against Currently Circulating Variants 11 de septiembre de 2023 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-updated-mrna-covid-19-vaccines-better-protect-against-currently-circulating>
- (21) Galmiche, Set al. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review/ Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 163e177 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.036>
- (22) Ruiz-Romero, Alfonso, Quijano-Castro, Félix O., López-Romero, Ricardo, Chavarría-Arriaga, Xiaomei, Torres, Michelle, & Salcedo, Mauricio. (2022). Inmunidad y vacunas contra la COVID-19. Revisando las bases. *Gaceta médica de México*, 158(5), 327-333. Epub 18 de noviembre de 2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.22000092>
- (23) Yair Goldberg, Ph.D., Micha Mandel, Ph.D., Yinon M. Bar-On, M.Sc., Omri Bodenheimer, et al. Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2 N Engl J Med 2022; 386:2201-2212
- (24) Definición de los subgrupos clínicos de mayor riesgo ante la infección comunitaria por SARS-CoV-2 al considerar el uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes (nMAB) y medicamentos antivirales: informe del grupo asesor independiente Departamento de Salud y Atención Social del Reino Unido. 2023 <https://www.gov.uk/government/publications/higher-risk-patients-eligible-for-covid-19-treatments-independent-advisory-group-report-march-2023/defining-the-highest-risk-subgrupos-clinicos-sobre-infección-comunitaria-por-sars-cov-2-cuando-se-considera-el-uso-de-anticuerpos-monoclonales-neutralizantes>
- (26) Centers for Disease Control and Prevention. People who are immunocompromised. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-who-are-immunocompromised.html>
Vacunas contra el COVID-19 para personas con inmunodepresión moderada o grave CDC 18 de octubre del 2022 <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>
- (27) Andrea Antinori and Mary Bausch-Jurken The Burden of COVID-19 in the Immunocompromised Patient: Implications for Vaccination and Needs for the Future https://academic.oup.com/jid/article/228/Supplement_1/S4/7236704 by guest on 04 September 2023
- (28) Actualización de las recomendaciones de la OMS para la vacunación contra COVID-19 Grupo Técnico Asesor de Expertos (SAGE) 28 de septiembre de 2023 <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-recomendaciones-oms-para-vacunacion-contra-covid-19-infografia-actualizado>
- (29) Dan Yamin*, Matan Yechezkel*, Ronen Arbel*, Tanya Beckenstein, Ruslan Sergienko, Hadar Duskin-Bitan, Shlomit Yaron, Alon Peretz*, Doron Netzer*, Erez Shmueli Safety of monovalent and bivalent BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine boosters in at-risk populations in Israel: a large-scale, retrospective, self-controlled case series study Lancet Infect Dis 2023; 23: 1130–42 June 20, 2023 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00207-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00207-4)
- (30) Información regional y global consolidada sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) contra la covid-19 y otras actualizaciones OPS xlv informe washington, dc actualización: 29 de septiembre de 2023
- (31) Recomendaciones clínicas para las vacunas COVID-19 El Grupo Asesor Técnico Australiano sobre Inmunización (ATAGI). <https://www.health.gov.au/our-work/covid-19-vaccines/advice-for-providers/clinical-guidance-recommendations>
- (32) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- (33) Javierre Miranda AP, Herce PA, Marco JJG. ¿Está justificada la cuarta dosis para el SARS-CoV-2? Entre la necesidad y la evidencia [Is the fourth dose justified for SARS-CoV-2? Between

necessity and evidence]. *Aten Primaria*. 2022 Dec;54(12):102517. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102517. PMID: 36496254; PMCID: PMC9727668.

(34) Vacunación COVID-19 en población inmunodeprimida *The Journal of Infectious Diseases* Suplemento Volumen 228, Suplemento Número 1, 1 de agosto de 2023

(35) An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Guidance on the use of COVID-19 vaccines in the fall of 2023 11/7/2023

<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccinesimmunization/national-advisory-committee-immunization-guidance-use-covid-19-vaccines-fall-2023/statement.pdf>

(36) Shmuel Shoham Vaccines and therapeutics for immunocompromised patients with COVID-19 *eClinicalMedicine* 2023;59: 101965 Published Online 12 April 2023

<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101965> Appendix A. Supplementary data Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101965>

(37) Orientación sobre el uso de vacunas COVID-19 en el otoño de 2023 An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) July 11, 2023 <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-guidance-use-covid-19-vaccines-fall-2023.html>

(38) Eficacia de las vacunas covid-19 en pacientes inmunocomprometidos: revisión sistemática y metanálisis *BMJ* 2022 ; _ 376 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068632> (Publicado el 2 de marzo de 2022) Citar esto como: *BMJ* 2022;376:e068632