

Lineamiento para el Plan de Vacunación contra COVID-19 dosis de refuerzo en mayores de 65 años y personas con inmunosupresión (>12 años)

Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud

Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública

Gerencia Institucional de la Gestión del Plan Nacional de Vacunación

Octubre, 2021

Antecedentes

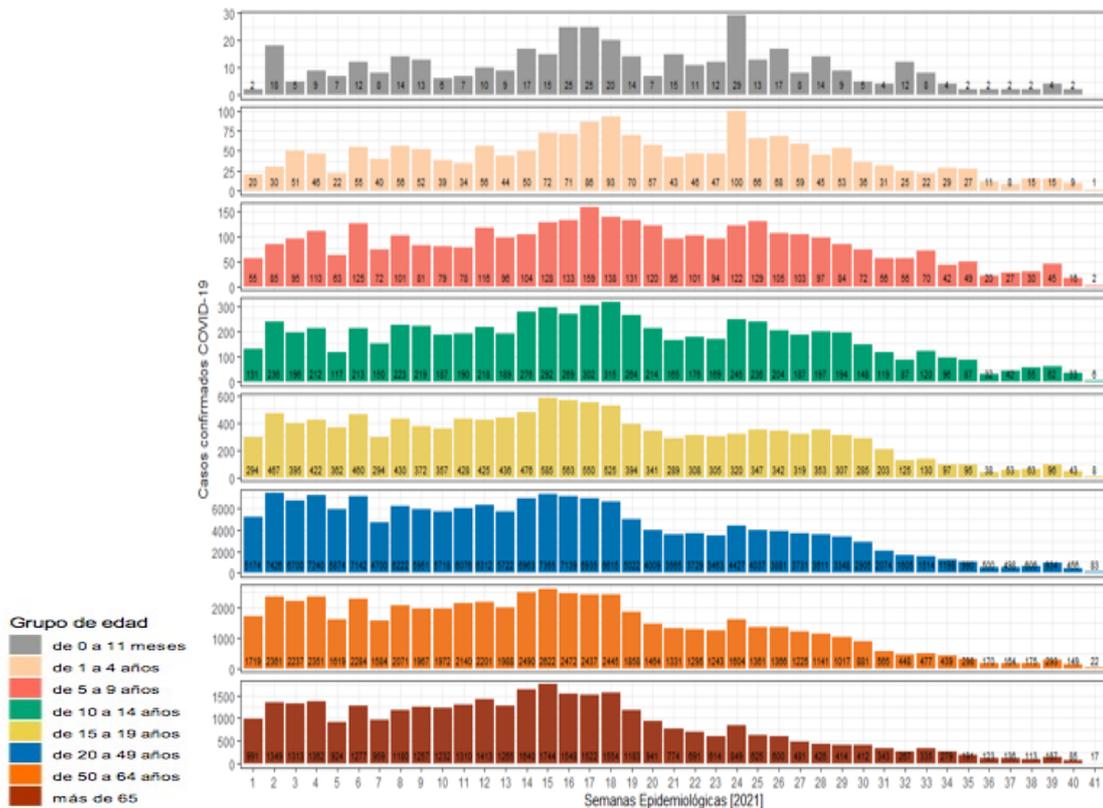
La pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19) fue ocasionada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Hasta la fecha, se han producido 4'935.634 muertes y 242'867.421 casos a nivel mundial¹. En el Ecuador, se reportan desde el mes de febrero del 2020 hasta octubre del 2021: 32.937 muertes y 514.087 casos confirmados de coronavirus². En los últimos 28 días en el Ecuador se han producido 217 muertes y 6.229 casos con una disminución significativa a meses anteriores¹.

En este escenario, la vacunación contra la COVID-19 se ha convertido en una prioridad a nivel mundial, particularmente en aquella población con mayor riesgo, susceptible de padecer complicaciones y morir por la infección³. Adicionalmente, la vacunación ha sido uno de los pilares fundamentales para reactivar la economía y superar el confinamiento obligatorio por la pandemia⁴.

En diciembre del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó en la Lista para Uso en Emergencias (EUL) la vacuna *Comirnaty COVID-19 ARNm* de Pfizer/BioNTech en adultos⁵; y en marzo del 2021 lo hizo para la vacuna de AstraZeneca/Oxford⁶.

Ilustración 1

Casos confirmados por COVID-19, según grupo de edad y por semana epidemiológica en Ecuador (escala por grupo etario)



Número de casos confirmados por COVID-19 por grupo de edad y por semana epidemiológica en el año 2021.

Fuente y elaboración: Ministerio de Salud Pública⁷

Para mayo del 2021, la *Administración de Alimentos y Medicamentos* de los Estados Unidos (FDA), incluyó adolescentes entre 12 a 15 años y en agosto se indicó la necesidad de una tercera dosis en personas mayores de 12 años con inmunosupresión. El 22 de

septiembre del presente año la FDA autorizó aplicar dosis de refuerzo en mayores de 65 años y personas con alto riesgo de contraer enfermedad grave por COVID-19, con un intervalo de seis meses después de la última dosis⁸.

En Ecuador, se inició el proceso de vacunación desde enero del 2021. A partir de mayo, comenzó el Plan Nacional de Vacunación 9/100 en donde se logró inmunizar con esquema completo a más de 9 millones de personas en menos de 100 días⁹. Este plan se desarrolló en diferentes fases; inicialmente priorizando a la población más vulnerable como personal de salud y de primera línea, adultos mayores, inmunodeprimidos y personas vulnerables que viven y atienden a población cautiva¹⁰.

Tabla 1

Coberturas por rango de edad en Ecuador entre enero a octubre del 2021

Grupo de Edad	Primera dosis (%)	Segunda dosis (%)
80 años y más	100,00	100,00
70 a 79 años	89,55	86,56
60 a 69 años	89,34	86,02
50 a 59 años	87,57	84,59
25 a 49 años	84,87	81,04
18 a 24 años	79,58	74,94
12 a 17 años	69,43	26,18
5 a 11 años	5,91	0,00

Se describe el porcentaje de coberturas por grupo de edad en el Ecuador con corte al 20 de octubre del 2021.

Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador⁹

Elaboración: Gerencia Institucional de la Gestión del Plan Nacional de Vacunación (GIGPNV), 2021

Gracias al éxito de la vacunación en el Ecuador, luego de lograr coberturas adecuadas en poblaciones de riesgo, se incluyó en el plan a otros grupos etarios (niños y adolescentes), y a partir del 18 de octubre del 2021 se inició con la aplicación de dosis de refuerzo en el personal de salud¹¹.

En el país hasta el momento existen 4 tipos de vacunas aceptadas y utilizadas para la inmunización contra COVID-19:

Tabla 2

Vacunas disponibles en el Ecuador al 22 de octubre del 2021

VACUNA	DOSIS	INTERVALO
Pfizer/BionTech	2 dosis	21 a 84 días
AstraZeneca	2 dosis	28 a 84 días
CoronaVac/SinoVac	2 dosis	14 a 42 días
Cansino/Convidecia	1 dosis	Dosis única

Fuente y elaboración: GIGPNV, 2021.

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), es el ente rector del Plan Nacional de Vacunación y el organismo encargado de elaborar todas las directrices y lineamientos operativos en referencia al esquema de vacunación regular y contra el virus SARS-Cov2. Todos los planes y lineamientos operativos del Plan Nacional de Vacunación, se encuentran publicados en medios digitales oficiales del MSP (<https://www.salud.gob.ec/documentos-normativos-coronavirus-ecuador/>).

Objetivo

Prevenir la transmisión y morbimortalidad de la COVID-19 en mayores de 65 años y personas con inmunosupresión por medio de la administración de una dosis de refuerzo.

Consideraciones Generales

Las dosis de refuerzo son administradas para aquellas poblaciones en las que se ha completado el esquema de vacunación, pero que, con el tiempo, la protección clínica y la inmunidad han ido disminuyendo; su objetivo es restaurar la protección inmune y preservar la efectividad contra la infección por el virus. Las dosis adicionales son necesarias cuando el esquema completo es insuficiente; como es el caso de las personas inmunocomprometidas¹². Para los fines de este lineamiento, a menos que esté explícito, se usará el término de dosis de refuerzo de manera indistinta para referirse a dosis adicionales y refuerzos propiamente dichos.

Las recomendaciones de la OMS para dosis de refuerzo refieren que deben ser indicadas sólo cuando la evidencia científica pueda demostrar que la protección contra la COVID-19 es insuficiente¹². En este sentido, la aproximación para determinar ese problema se la puede hacer a través de estudios poblacionales, análisis de anticuerpos neutralizantes o extrapolación de ambos tipos de análisis.

Los estudios de neutralización de anticuerpos se correlacionan adecuadamente con la predicción de protección clínica¹³; por ejemplo, tras el aumento de casos de COVID-19 en

adultos mayores en Israel, se realizó un estudio prospectivo longitudinal con 4.868 pacientes para analizar la respuesta inmunitaria humoral; obteniendo como resultado que, después de 6 meses de recibir el esquema completo, la respuesta humoral decrece significativamente, particularmente en mayores de 65 años y en personas con inmunosupresión¹⁴. Estos resultados son similares a otros resultados preliminares¹⁵.

La disminución de la inmunidad en esta población parece tener una relación temporal importante, por ejemplo, en resultados no publicados¹⁶, aquellos mayores de 60 años que recibieron su segunda dosis en marzo del 2021 tuvieron 1,6 y 1,7 veces mayor protección frente a la infección y enfermedad severa respectivamente, en comparación con aquellos pares que recibieron su segunda dosis en enero del 2021.

El 7 de octubre del 2021, se publicó un análisis comparativo del impacto de la dosis de refuerzo (al menos 5 meses después de la segunda dosis) en adultos mayores a 60 años de Israel; se encontró que los casos de COVID-19 confirmados fueron sustancialmente menores en aquellos que recibieron una dosis de refuerzo versus los que no¹⁷. Adicionalmente, otros estudios, aún no publicados¹⁸, sobre el tema en adultos mayores en Israel (6 meses tras la segunda dosis), encuentran una elevación considerable de anticuerpos contra COVID-19 en comparación con los que no la recibieron. Estos resultados parecen coincidir con datos preliminares del Reino Unido y Catar^{15,19}.

Por otro lado, es importante destacar que la OMS, recomienda el uso de las vacunas contra COVID-19 disponibles en el país²⁰. En este sentido, los estudios clínicos y la evidencia muestran un adecuado perfil de seguridad y efectividad de la vacuna AstraZeneca con un 100% de protección contra enfermedad grave, 73% para prevenir COVID-19 sintomático y 80% de probabilidad de hospitalización. De la misma manera, la efectividad frente a la variante *Delta* ha sido analizada, siendo 92% efectiva para prevenir muerte y hospitalización luego de segunda dosis y 67% efectiva para infección sintomática. Cuando se administra con un intervalo entre dosis de al menos 12 semanas la eficacia se incrementa en un 80%²¹.

Adicionalmente, los resultados de los estudios clínicos demuestran que los esquemas heterólogos que incorporan las vacunas tipo ARNm (Pfizer-BionTech) y de virus inactivados, que luego reciben refuerzo con vacunas de vector de adenovirus (AstraZeneca), producen fuerte respuesta celular y humoral, comparable a los esquemas homólogos^{22,23}.

Los datos iniciales de reactogenicidad y seguridad muestran que los esquemas heterólogos tienen más probabilidades de desarrollar eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación (ESAVI). Sin embargo, no se han reportado hospitalizaciones debido a estos síntomas, y, la mayor parte de estos se presentaron durante las primeras 48 horas posteriores a la inmunización²²⁻²⁴.

Para aquellas personas con inmunosupresión, la efectividad de la vacuna tras la primera dosis de Pfizer es del 15,9 % y de 43,9 % para la vacuna AstraZeneca. Luego de la segunda dosis

la efectividad de la vacuna es del 73 % y 76,4 % para las vacunas Pfizer y AstraZeneca respectivamente; lo que demuestra la necesidad de aplicación de dosis adicionales²⁵.

Datos científicos preliminares proporcionan evidencia de disminución de la protección contra la infección sintomática del SARS-COV2 a partir de la décima semana luego de aplicada la segunda dosis para las vacunas de ARNm y vector de adenovirus. A la semana 20, para la vacuna AstraZeneca la efectividad es del 47 % y para la vacuna Pfizer es del 69,7 %. La protección contra la hospitalización disminuyó en el grupo de adultos mayores con riesgo clínico para la vacuna AstraZeneca y la efectividad a las 20 semanas llegó al 60% y 70% para la vacuna Pfizer. Sin embargo, la protección contra la hospitalización entre los adultos mayores de 65 años que no estaban en un grupo de riesgo clínico sigue siendo cercana al 95% y 80% con Pfizer y Astrazeneca respectivamente¹⁵.

En este estudio¹⁵ se proporciona evidencia de disminución significativa frente a la enfermedad sintomática, pero una disminución leve frente a la enfermedad grave durante un período de al menos 5 semanas después de la administración de segundas dosis. La disminución pareció ser mayor en los grupos de mayor edad y en individuos de grupos de riesgo; todo esto evidencia la necesidad de dosis refuerzo a los grupos de adultos mayores con riesgo clínico y personas inmunosupresión.

Lineamiento para la administración de dosis de refuerzo:

- La inmunización contra COVID-19 es universal, gratuita y constituye la principal estrategia de prevención para poner fin a la pandemia de COVID-19.

- Diversos estudios clínicos han demostrado que existe disminución significativa de la efectividad de la vacuna en personas mayores de 65 años, pero también en aquellos con estados de inmunosupresión.
- AstraZeneca es una vacuna de tipo vector de adenovirus, en la que se añade el gen de la proteína *spike* para producir inmunidad contra el SARS-CoV-2.
- **La vacunación de refuerzo para mayores de 65 años** se realizará con vacuna AstraZeneca (*vector viral no replicante*) a dosis 0,5 ml, por vía intramuscular (deltoides / aguja 23G) a un intervalo de 6 meses de colocada la segunda dosis; independientemente del esquema recibido (Pfizer/Sinovac/Astrazeneca).
- **La vacunación adicional en personas mayores de 12 años con inmunosupresión** se realizará con un *esquema homólogo*; es decir, con la misma vacuna que recibieron anteriormente (Pfizer/Sinovac/AstraZeneca). El intervalo de aplicación de la dosis adicional también será 6 meses después de la última dosis recibida.
- Para la vacunación en personas mayores de 12 años con inmunosupresión, se debe contar con el certificado médico del especialista, el cual debe contener la condición del paciente.
- Las patologías que incluyen estados de inmunodepresión que requieren una dosis adicional de vacuna contra COVID-19 son:

Tabla 3

Patologías con inmunodepresión moderada a severa

1. Tratamiento activo o reciente para tumores sólidos o neoplasias hematológicas. (radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal)
2. Recepción de trasplante de órgano sólido (corazón, pulmones, riñón, hígado, páncreas).
3. Recepción de terapia de células T con receptor de antígeno quimérico o trasplante de células madre hematopoyéticas (dentro de los 2 años posteriores al trasplante o la terapia de inmunosupresión).
4. Inmunodeficiencia primaria moderada a grave (p. Ej., Síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich).
5. Etapa 3 de VIH o VIH no tratado y personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
6. Condiciones crónicas asociadas con diversos grados de déficit inmunológico Enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal, asplenia, entre otros.
7. Tratamiento activo con terapias inmunosupresoras: <ol style="list-style-type: none"> a. Terapias anti-células B (anticuerpos monoclonales dirigidos a CD19, CD20 y CD22) b. Corticoides sistémicos a dosis alta (equivalente de prednisona ≥ 2 mg/kg/día o 20 mg/día si pesa > 10 kg, durante ≥ 14 días) c. Anti-metabolitos (ciclofosfamida, leflunomida, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetilo) d. Inhibidores de la calcineurina (Tacrolimús, Ciclosporina, Sirolimus) e. Inhibidor JAK (baricitinib, Tofacitinib, upadacitinib) f. Anti-TNF (Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, infliximab) g. Anti-inflamatorios (Sulfasalazina) h. Anti-CD20 (Rituximab, Ocrelizumab) i. Anti-IL6 (Tocilizumab) j. Anti-IL17 (secukinumab) k. Bloqueador selectivo de célula T coestimulación (fingolimod) l. Antagonista de la integrina (Vedolizumab)

Fuentes: Subsecretaría de Salud Pública de Chile²⁶, CDC²⁷, Ministerio de Salud de Canadá²⁸, NACI²⁹.

Elaboración: GIGPNV, 2021

- Antes de aplicar la vacuna, se debe verificar qué esquema se va a utilizar (homólogo o heterólogo) según lo estipulado en estos lineamientos.
- Antes de preparar y después de colocar la vacuna, se debe realizar un adecuado lavado de manos, manipular los insumos con técnica aséptica y revisar los *correctos* (administración de medicamentos), administrar, registrar la vacuna en el aplicativo o parte diario y entregar el carné de vacunación con todos los datos correctamente llenos.
- Se deben cumplir con los lineamientos previamente emitidos sobre uso de las diferentes vacunas en cuanto a su almacenamiento, transporte, preparación, aplicación, registro, insumos, desechos y técnica para vacunación segura.
- Se debe almacenar la vacuna a temperatura entre + 2 °C y + 8 °C. Minimizar la exposición a la luz ambiental, solar directa y ultravioleta, y considerar las políticas de frasco abierto para cada una de las vacunas. Al momento de apertura del vial, se debe registrar la fecha y hora.
- Se debe disponer de los insumos, medicamentos y talento humano capacitado para atender una reacción anafiláctica u otro ESAVI. Los ESAVI normalmente son leves y se resuelven de manera espontánea en las primeras 48 horas. Dentro de los más frecuentes encontramos: reacciones locales (sensibilidad, dolor, calor, prurito)

y reacciones sistémica cefalea, náusea, mialgias, artralgias, fatiga, pirexia, escalofrío, vómito; reacciones raras: linfadenopatía, hiporexia, somnolencia, dolor abdominal, prurito y rash; muy raro: (1/10.000) síndrome de trombosis con trombocitopenia, miocarditis. Los beneficios de la vacunación superan los riesgos de COVID-19.

- Las contraindicaciones absolutas para la administración de las diferentes vacunas son:

Tabla 4

Contraindicaciones absolutas de las vacunas de AstraZeneca, Pfizer y Sinovac

AstraZeneca	Pfizer	Sinovac
<p>Antecedente conocido de alergia a cualquier componente de la vacuna. Fiebre mayor de 38 grados Enfermedad aguda grave. Síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) tras la vacunación. Antecedente de síndrome de fuga capilar.</p>	<p>Reacción alérgica grave después de la primera dosis, alergia a cualquier componente de la vacuna.</p>	<p>Antecedente conocido de alergia a cualquier componente de la vacuna. Pacientes febriles > 38°, enfermedad aguda o enfermedad crónica reagudizada. Enfermedades neurológicas graves (Mielitis transversa, Guillain- Barré, enfermedad desmielinizante)</p>

Fuente: Organización Mundial de la Salud³⁰⁻³².

Elaboración: GIGPNV, 2021

- El proceso de vacunación de refuerzo en adultos mayores de 65 años y personas con inmunosupresión se lo realizará en los diferentes establecimientos de salud y centros de vacunación distribuidos a nivel nacional.

- Se debe eliminar correctamente los desechos generados en el proceso de vacunación, no recapsular la jeringa, realizar la rotulación correcta del vial y respetar el nivel de llenado de las fundas y recipientes (75 %).
- El registro de la información se realizará en los aplicativos correspondientes. De no estar disponible se debe utilizar la matriz digital o parte diario físico.
- El carné de vacunación debe ser entregado con datos claros y precisos, llenando todos los espacios del formulario incluyendo el número de lote de la vacuna administrada y vacunador/a.
- Todos los ESAVI y en especial aquellos graves y casos que requieran hospitalización deben ser reportados según la norma vigente correspondiente (ver anexos).

Disposición

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), basado en la evidencia mundial y las recomendaciones internacionales, toma la siguiente decisión:

- **La vacunación de refuerzo para mayores de 65 años** se realizará con vacuna AstraZeneca a dosis de 0,5 ml por vía intramuscular, independientemente del esquema recibido inicialmente (Pfizer/Sinovac/Astrazeneca).

- **La vacunación de dosis adicional en personas mayores de 12 años con inmunosupresión**, se realizará con un *esquema homólogo*, es decir, con la misma vacuna que recibieron anteriormente (Pfizer/Sinovac/AstraZeneca) y debe realizarse solo en los casos en que se certifique la condición del paciente.
- Para dosis de refuerzo y adicional, el intervalo de aplicación de ambas será 6 meses después de la última dosis recibida.
- Antes de colocar la dosis de refuerzo se debe verificar qué esquema se utilizará (homólogo o heterólogo), según lo estipulado en estos lineamientos.
- Todos los ESAVI, y en especial aquellos graves y casos que requieran hospitalización deben ser reportadas según la norma vigente correspondiente.

	Responsables	Cargo	Firmas
Aprobado	Dr. Francisco Pérez	Subsecretario Nacional de Vigilancia de la Salud Pública	
Revisado	Dra. Especialista Cristina Aldaz	Gerente Institucional de la Gestión del Plan Nacional de Vacunación	
Elaborado	Dra. Gabriela Santacruz	Especialista en Enfermedades Infecciosas con potencial Endémico y Pandémico	

Referencias

1. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. 2021 [citado 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Situación epidemiológica nacional COVID-19, Ecuador (Desde 29 febrero 2020 hasta 18 octubre 2021) [Internet]. 2021 [citado 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/informes-de-situacion-sitrep-e-infografias-covid-19-desde-26-07-2021/>
3. Abecassis A. Five priorities for universal COVID-19 vaccination. *The Lancet*. 24 de julio de 2021;398(10297):285-6.
4. OECD. COVID-19 in Latin America and the Caribbean: An overview of government responses to the crisis [Internet]. 2020 [citado 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/covid-19-in-latin-america-and-the-caribbean-an-overview-of-government-responses-to-the-crisis-0a2dee41/>
5. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica su primera validación para uso en emergencias de una vacuna contra la COVID-19 y hace hincapié en la necesidad de un acceso mundial equitativo [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
6. Organización Mundial de la Salud. La OMS incluye en su lista de uso en emergencias dos vacunas adicionales contra la COVID-19 y aprueba su despliegue a través de COVAX [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/15-02-2021-who-lists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax-roll-out>
7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Sistema de Vigilancia Epidemiológica (VIEPi+COVID-19-PCR). 2021.
8. Administración de Medicamentos y Alimentos. La FDA autoriza una dosis de refuerzo de la vacuna contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech para determinadas poblaciones [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-autoriza-una-dosis-de-refuerzo-de-la-vacuna-contra-el-covid-19-de-pfizer-biontech-para>
9. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Vacunómetro [Internet]. 2021 [citado 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjg4ODQyZDI0MTZiYi00ZjhmLWI0MzEtYWJl>

NzAxZDcwNWZliwidCI6IjcwNjIyMGRiLTliMjktNGU5MS1hODI1LTl1NmIwNmQyNjlmMyJ9&pageName=ReportSection5e050ac003d0b042a320

10. Ministerio de Salud Pública. Plan Nacional de Vacunación contra la COVID - 19 [Internet]. Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2021. Disponible en: Plan Nacional de Vacunación e Inmunización contra el COVID – 19
11. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Lineamiento para el Plan de Vacunación contra la COVID 19: Dosis de Refuerzo Personal Sanitario [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/documentos-para-servicios-de-salud-durante-la-pandemia-por-covid-19/>
12. Organización Mundial de la Salud. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/04-10-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination>
13. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med. julio de 2021;27(7):1205-11.
14. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. N Engl J Med. 6 de octubre de 2021;0(0):null.
15. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK (PREPRINT). 2021;
16. Goldberg Y, Mandel M, Freedman L, Haas E, Milo R, Alroy-Preis S, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel (PREPRINT). medRxiv [Internet]. 30 de agosto de 2021 [citado 22 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262423v1>
17. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. N Engl J Med. 7 de octubre de 2021;385(15):1393-400.
18. Pan H, Wu Q, Zeng G, Yang J, Jiang D, Deng X, et al. Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial. medRxiv. 25 de julio de 2021;2021.07.23.21261026.

19. Dolgin E. COVID vaccine immunity is waning — how much does that matter? *Nature*. 17 de septiembre de 2021;597(7878):606-7.
20. Organización Mundial de la Salud. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process [Internet]. 2021. Disponible en: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf
21. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*. 26 de junio de 2021;397(10293):2461-2.
22. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 4 de septiembre de 2021;398(10303):856-69.
23. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 12 de agosto de 2021 [citado 22 de octubre de 2021];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00357-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00357-X/fulltext)
24. Yorsaeng R, Suntronwong N, Phowatthanasathian H, Assawakosri S, Kanokudom S, Thongmee T, et al. Immunogenicity of a third dose viral-vectored COVID-19 vaccine after receiving two-dose inactivated vaccines in healthy adults [Internet]. 2021 sep [citado 22 de octubre de 2021] p. 2021.09.16.21263692. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.16.21263692v1>
25. Whitaker H, Tsang R, Byford R, Andrews N, Sherlock J, Pillai G, et al. PfizerBioNTech and Oxford AstraZeneca COVID19 vaccine effectiveness and immune response among individuals in clinical risk groups (PREPRINT). 2021;
26. Subsecretaría de Salud Pública de Chile. Dosis de refuerzo de vacuna contra SARS-CoV-2 en pacientes inmunocomprometidos. 2021.
27. CDC. Who Is Eligible for a COVID-19 Vaccine Booster Shot? [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>
28. Ministry of Health of Canada. COVID-19 Vaccine Third Dose Recommendations. 2021.

29. NACI. National Advisory Committee on Immunization (NACI) rapid response: Additional dose of COVID-19 vaccine in immunocompromised individuals following 1- or 2- dose primary series [Internet]. 2021 [citado 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/statement-september-10-2021-additional-dose-covid-19-vaccine-immunocompromised-following-1-2-dose-series.html>
30. Organización Mundial de la Salud. COMIRNATY® (Tozinameran), COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Pfizer Europe MA EEIG; 2021.
31. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 Vaccine ChAdOx1-S [recombinant]. Oxford University, AstraZeneca; 2021.
32. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated, CoronaVac® [Internet]. Sinovac Life Sciences Co., Ltd; 2021 [citado 18 de agosto de 2021]. Disponible en: file:///C:/Users/ximena.chimborazo/Downloads/21221_Sinovac-vaccine-explainer.pdf

Anexo 1: Hoja blanca de reporte de Sospecha de Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización

REPORTE DE SOSPECHA DE EVENTOS ADVERSOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLE A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)

1. INFORMACIÓN DEL PACIENTE						
NOMBRE O INICIALES DEL PACIENTE	EDAD	SEXO	PESO	TALLA	ZONA	
		MASCULINO _____ FEMENINO _____	_____ kg	_____ cm	# HISTORIA CLÍNICA	
2. INFORMACIÓN SOBRE EL ESAVI.						
TIPO DE ESAVI		Fecha de notificación: ____/____/____		MEDICACIÓN CONCOMITANTE		
Asociado a la vacuna		Fecha de vacunación: ____/____/____				
Asociado a la vacunación		Fecha del ESAVI: ____/____/____				
DESCRIPCIÓN DEL ESAVI (incluyendo su duración)			CONDICIONES MÉDICAS RELEVANTES PREVIAS A LA VACUNACIÓN			
			Alergias (medicamentosas, alimenticias)			
			Diabetes			
			Hepatopatías			
			Insuficiencia Renal			
			Epilepsia (y otras enfermedades neurológicas)			
			Inmunosupresión. HIV-Neoplasia			
			Tratamiento corticoideo			
			Enfermedades autoinmunes			
			Desnutrición			
			Otras _____			

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS POST ESAVI (Laboratorio, Rx, EEG, etc.) (Con resultado)		RESULTADO DEL ESAVI		
		Requirió tratamiento		
		Recuperación ad-integrum		
		Secuela		
		Hospitalización		
		Riesgo de vida		
		Muerte		
DATOS DE LA VACUNA				
Tipo de vacuna	Sitio aplicación	Dosis	Laboratorio/Productor	N° de lote/serie
¿Recibió otras dosis previamente del mismo tipo de vacuna?		¿Recibió otras vacunas en las 4 últimas semanas?		
Si ____	Cuando: ____/____/____	Si ____	Cuando: ____/____/____	
No ____	____/____/____	No ____	____/____/____	
¿Recibió al mismo tiempo otras vacunas?		Tiene antecedentes familiares de reacciones a vacunas ¿Hermanos, padres, abuelos?		
Si ____	Cuando: ____/____/____	Si ____	Cuales: _____	
No ____	____/____/____	No ____	_____	

¿Recibió otras dosis previamente del mismo tipo de vacuna?		¿Recibió otras vacunas en las 4 últimas semanas?				
Si ____	Cuando: ____/____/____	Si ____	Cuando: ____/____/____			
No ____	____/____/____	No ____	____/____/____			
¿Recibió al mismo tiempo otras vacunas?		Tiene antecedentes familiares de reacciones a vacunas ¿Hermanos, padres, abuelos?				
Si ____	Cuando: ____/____/____	Si ____	Cuales: _____			
No ____	____/____/____	No ____	_____			
LUGAR DE VACUNACIÓN		MARCO DE APLICACIÓN DE LA VACUNA				
Hospital		Durante una campaña de vacunación				
Centro de atención primaria		Calendario de vacunación				
Centro o Sub-centro de Salud		Indicación médica				
Otro _____		Otros (brote, etc.)				
Nombre del Establecimiento de salud		Dirección del establecimiento de salud				
3. INFORMACIÓN DEL NOTIFICADOR						
NOMBRE	DIRECCIÓN	PROFESIÓN	LUGAR DE TRABAJO	TELÉFONO	MAIL	FIRMA

El Centro Nacional de Farmacovigilancia agradece por su reporte y le recuerda que los datos proporcionados son confidenciales.

Anexo 2. Ficha de notificación y cierre de caso para ESAVI grave

SIVE - ALERTA EPI 1 - Individual		MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA NOTIFICACIÓN Y CIERRE DE CASO				SEMANA EPIDEMIOLÓGICA ____
I. Datos Notificación	1. Institución: MSP IESS FFAA POLI JBG MEC DRS PRIV ONG	2. Nombre Unidad que notifica: _____				
	3. Ubicación Unidad: _____	Zona	Provincia	Cantón	Parroquia	Area-Distrito
	4. Fecha de atención: _____	5. Fecha de notificación del caso: _____				
	6. Nombre de quien notifica: _____	7. Cargo: _____				
	8. Nombre del paciente: _____					
	9. N° documento identidad: _____					
	10. N° Expediente/Historia Clínica: _____					
II. Datos del Caso	11. Nacionalidad: _____		12. Sexo: H M		13. Ocupación: _____	
	14. Fecha de nacimiento: _____		15. Edad en: _____		16. Autoidentificación: _____	
	17. Nombre del representante: _____					
	18. Doc. Ident. del representante: _____					
	19. Lugar de Residencia: _____					
	20. Dirección exacta: _____					
	21. Teléfono: _____					
	22. Lugar probable de exposición: _____					
	23. Dirección exacta: _____					
	24. Antecedente de viaje: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
25. Lugar de desplazamiento: _____						
26. Fecha de viaje: _____						
III. Datos Clínicos	27. Fecha de inicio de Síntomas: _____			28. Diagnóstico Inicial: _____		
	29. Antecedente Vacunal: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Desconoce <input type="checkbox"/>			30. Es un ESAVI grave? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
	31. Tipo de Vacuna: _____		32. N° dosis Aplicada: _____		33. Fecha de última dosis: _____	
	34. Embarazada: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		35. Semanas de Gestación: _____			
	36. Muestra de Laboratorio: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
IV. Muestra para laboratorio	37. Tipo de muestra		Fecha de toma de muestra		Fecha de envío de la muestra	
	38. Nombre y ubicación del laboratorio: _____		1.	2.	3.	4.
V. Laboratorio	39. Tipo de muestra enviada		Fecha de recepción		Muestra adecuada	
	40. Resultado: Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Indeterminado: <input type="checkbox"/>		41. Resultado agente: 1. _____		2. _____	
	42. Observaciones: _____					
	43. Se realizó investigación: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
VI. Investigación	44. Fecha de Investigación: _____				45. N° de contactos sintomáticos: _____	



VII. Evolución del caso	46. Evolución del caso:	Ambulatorio <input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/> UCI <input type="checkbox"/>	47. Condición final del caso:	Vivo <input type="checkbox"/> Muerto <input type="checkbox"/> Discapacidad <input type="checkbox"/>
	48. Fecha de Fallecimiento:	_____ día _____ mes _____ año		
VIII. Cierre del caso	49. Clasificación final del caso:	Confirmado: <input type="checkbox"/> Descartado: <input type="checkbox"/> NO concluyente: <input type="checkbox"/>	50. Diagnóstico final _____	
	51. Confirmado por:	Laboratorio <input type="checkbox"/> Clínica <input type="checkbox"/> Nexo epidemiológico <input type="checkbox"/>	52. Tipo:	Importado: <input type="checkbox"/> Autóctono: <input type="checkbox"/> No aplica <input type="checkbox"/>
	53. Exposición:	con riesgo <input type="checkbox"/> sin riesgo <input type="checkbox"/>	54. Describa los factores de riesgo de Hepatitis B o C: _____	
	55. Clasificación final del ESAVI grave:	Relacionado con la vacuna <input type="checkbox"/> Relacionado con un defecto de la vacuna <input type="checkbox"/>	Relacionado con un error programático <input type="checkbox"/> Por estrés <input type="checkbox"/>	Coincidente <input type="checkbox"/> No hay suficiente información <input type="checkbox"/>
	56. Fecha cierre caso:	_____ día _____ mes _____ año	57. Nombre responsable epidemiólogo: _____	
OBSERVACIONES:				
1. Formulario con 3 copias una original y dos copias químicas con la siguiente distribución: Original para seguimiento de epidemiólogo. Copia 1 funciona como pedido de laboratorio, copia 2 Historia Clínica.				
2. En el aplicativo informático estos datos son generados automáticamente por el sistema, al momento del ingreso de datos.				

III. Datos clínicos del caso

23 Criterios de notificación: Muerte Amenaza de la vida Hospitalización Prolongación de la hospitalización Discapacidad significativa Anomalia Congénita Aborto Muerte fetal

24 En caso de ser mujer y estar en edad fértil: Esta embarazada SI NO Edad gestacional al recibir la vacuna: Edad gestacional al inicio de síntomas:

25 ¿En caso de haber recibido la vacuna presento alguna complicación en el embarazo, parto o el puerperio, o complicaciones neonatales o anomalías congénitas? SI NO Diagnóstico de la complicación _____
Describe la complicación: _____
¿El establecimiento de salud realizó monitoreo una vez confirmado el estado de gestación? SI NO

26 Comorbilidad SI NO Especifique cual: _____

27 Recibió tratamiento: SI No Clínico: Quirúrgico: Especifique cual: _____

28 Lugar donde recibió tratamiento: Domicilio Farmacia Unidades de Salud del MSP Otras Unidades de sector Público Unidades de Salud Privadas

29 Evolución: Mejoró Iguales condiciones Empeoró

30 Atenciones médicas ambulatorias: SI No Cuántas Atenciones: _____

31 Nombre de la unidad de salud ambulatoria: _____ 32 Fecha de atención

33 Hospitalizado: SI No Fecha de hospitalización: día mes año Servicio: _____

34 Nombre del hospital: _____

35 Ingreso a UCI SI No Fecha de ingreso a UCI: día mes año

Condición clínica: Crítico: Pronóstico reservado: Evolución favorable:

36 Antecedente vacunal: SI No Desconoce

Vacunas	Dosis 1°, 2°, 3° o ref.	Vía Aplic	Sitio o lugar	Fecha Aplic	Fabricante	N° de lote	Fecha Expiración

Otras: _____

37 Fuente de información: Carnet de vacunación: Registro unidad de Salud

38 Fecha de la investigación día mes año

39 Signos y síntomas previos a la inmunización (últimas 72 horas): SI NO Especifique: _____

40 Antecedentes patológicos previos a la vacunación:
Enfermedades Neurológicas: (epilepsia, convulsiones, parálisis cerebral, otras especifique) _____
Alergias (medicamentos, alimentos (huevo de gallina), otras, especifique): _____
Inmunodeficiencias (neoplasias, VIH/sida, otras): _____
Uso de medicamentos (corticoides, medicina alternativa, otras): _____
¿Ha presentado evento adverso anterior? SI NO Ignorado
Describe la característica más relevante: _____
¿Con cuál vacuna? _____

41 Vacuna sospechosa del ESAVI grave actual: _____

42 Fecha de última dosis de la vacuna sospechosa día mes año 43 N° de dosis recibidas 44 Vía de Administración IM ID VO SC

IV. Datos epidemiológicos del caso

V. Laboratorio	45	Nombre del diluyente usado:	_____	casa comercial:	_____	Fecha de caducidad:	_____	
	46	Tipo de Jeringa utilizada:	Jeringa descartable: <input type="checkbox"/>	Jeringa autodestruible:	<input type="checkbox"/>			
	47	Edad de aplicación de la vacuna sospechosa:	_____					
	48	¿Recibió alguna vacuna en los 30 días previos al inicio del ESAVI?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Especifique cual?	_____		
	49	Nombre de la unidad donde se aplicó la vacuna:	_____			50	N° de lote:	_____
	51	Nombre de la persona que aplica la vacuna:	_____			52	Fabricante:	_____
	53	El vacunatorio cumple con los estándares de calidad:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Indique el problema encontrado:	_____		
	54	El personal de salud esta capacitado en inmunizaciones:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Indique si el profesional es estudiante, interno, rural, otros:	_____		
	55	Evidenció algún problema en el biológico:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Indique el problema encontrado	_____		
	56	Se realizo búsqueda de casos con similar sintomatología y que recibió la vacuna:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Indique el número de casos:	_____		
	57	Se realizo búsqueda de casos con similar sintomatología sin antecedente de la vacuna:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Indique el número de casos:	_____		
	58	Se tomó muestra de laboratorio:	SI <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Fecha:	____	____	____
	59	Tipo de muestra:	_____					
	60	Resultado de laboratorio:	_____					
VI. Clasificación final	61	ESAVI:	Relacionado con la vacuna <input type="checkbox"/>	Relacionado con un error programático <input type="checkbox"/>	Coincidente <input type="checkbox"/>	No concluyente <input type="checkbox"/>		
			Relacionado con defecto de la vacuna <input type="checkbox"/>	Por estrés <input type="checkbox"/>	No hay suficiente evidencia <input type="checkbox"/>	otros <input type="checkbox"/>		
62	Este evento es parte de un:	Grupo de personas / cluster <input type="checkbox"/>	Es un caso aislado <input type="checkbox"/>					
Desenlace final	63	Condición egreso:	Vivo <input type="checkbox"/>	Muerto <input type="checkbox"/>	59	Fecha fallecimiento	____	
			No recuperado <input type="checkbox"/>	En recuperación <input type="checkbox"/>	Recuperado completamente <input type="checkbox"/>	Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/>	Desconocido <input type="checkbox"/>	
VIII. Responsable	64	Responsable	Nombre: _____			Teléfono: _____		
	65	Fecha:	____	____	____	Correo electrónico: _____		
			día	mes	año			