

Monodosis

LAS CONSIDERACIONES SOBRE LAS DOSIS DE REFUERZO Y UNA TERCERA DOSIS DE LA VACUNA FRENTE A LA COVID-19

A principios de septiembre se publicó una revisión en la que participaron expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Norteamericana del Medicamento (FDA, por sus siglas en inglés) en la que se realizaba un promedio de los resultados informados de los estudios observacionales, cuyo resultado era que la vacunación tenía una eficacia del 95% contra la enfermedad grave tanto de la variante Delta como de la variante Alfa, y más del 80% de eficacia en la protección contra cualquier infección por estas variantes (Krause *et al.*, 2021). Este trabajo concluía que, como la efectividad de las actuales vacunas era tan elevada, por el momento, no era necesaria una dosis de refuerzo para el conjunto de la población en esta etapa de la pandemia. Aunque el estudio sí que reconoce que pueden existir grupos de población –por ejemplo, aquellos que han recibido vacunas con baja eficacia o aquellos pacientes inmunodeprimidos–, en los que puede ser apropiado recibir una tercera dosis, dado que su primovacunación podría no haber inducido una protección adecuada. Es relevante distinguir entre terceras dosis, para personas trasplantadas o inmunocomprometidas, y dosis de refuerzo, que se refiere a personas con un sistema inmune normal, es decir, en la población general.

Por otro lado, a principios de octubre, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) publicó una serie de recomendaciones respecto a la administración de dosis de refuerzo y terceras dosis. Basándose en dos estudios con pacientes

que han sido receptores de trasplantes de órganos, la EMA concluye que en pacientes inmunodeprimidos se podrá administrar una dosis adicional (tercera dosis), mínimo 28 días después de recibir la segunda, de Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) o Spikevax® (Moderna). En receptores de trasplantes de órganos sólidos se ha observado una respuesta inmune débil a dos dosis de vacuna y también casos graves de COVID-19 en receptores que habían recibido las dos dosis. En este ensayo (N=101), con la vacuna Comirnaty® (Kamar *et al.*, 2021), las dos primeras dosis se administraron con 1 mes de diferencia y la tercera dosis se administró 61 ± 1 días después de la segunda dosis. La prevalencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 fue del 0% (IC_{95%} 0-4) antes de la primera dosis, 4% (IC_{95%} 1-10) antes de la segunda dosis, 40% (IC_{95%} 31-51) antes de la tercera dosis, y 68% (IC_{95%} 58-77) 4 semanas después de la tercera dosis. Este estudio mostró que la administración de una tercera dosis a los receptores de trasplantes de órganos sólidos mejoró significativamente la inmunogenicidad de la vacuna, sin que se notificaran casos de COVID-19 en ninguno de los pacientes.

Otro ensayo (Hall *et al.*, 2021), también en receptores de trasplantes de órganos (N=120), doble ciego, aleatorizado (1:1) y controlado de una tercera dosis de Spikevax® (Moderna) en comparación con el placebo, administrada dos meses después de la segunda dosis, muestra, en el cuarto mes, que el 55% de los pacientes a los que administró la tercera dosis presentaban un nivel de anticuerpos anti-RBD de al menos 100 U por mililitro, frente al 18% de los pacientes que habían recibido placebo (RR=3,1; IC_{95%} 1,7-5,8; p < 0,001). Aunque no hay evidencia científica de que la capacidad de producir estos anticuerpos proteja más eficazmente frente a la COVID-19, se espera que la

tercera dosis aumente su protección, al menos, en algunos casos.

Respecto a las dosis de refuerzo en la población general, la EMA ha evaluado datos de Comirnaty® que muestran un aumento en los niveles de anticuerpos cuando se administra una dosis de refuerzo aproximadamente 6 meses después de la segunda dosis en personas de 18 a 55 años y ha concluido que estas dosis de refuerzo podrían considerarse al menos 6 meses después de la segunda dosis en adultos. En cuanto a Spikevax®, se siguen evaluando los datos presentados.

En Israel, a finales de julio se aprobó la administración de dosis de refuerzo de Comirnaty® para personas de 60 años o más que habían recibido una segunda dosis de la vacuna al menos 5 meses antes. Se ha publicado un estudio de cohortes (Bar-On *et al.*, 2021) basado en 1.137.804 de personas mayores de 60 años que habían recibido las dos dosis al menos hace 5 meses. Doce días después de administrar la dosis de refuerzo, la tasa de infección confirmada fue 11,3 veces menor en el grupo de pacientes que habían recibido esta dosis que en el grupo que no la había recibido (IC_{95%} 10,4-12,3) y la tasa de enfermedad grave 19,5 veces menor (IC_{95%} 12,9-29,5).

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.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2114255.

European Medicines Agency (EMA). Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters. 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>

Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385(13): 1244-1246. DOI: 10.1056/NEJMc2111462.

Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients.

N Engl J Med. 2021; 385(7): 661-662. DOI: 10.1056/NEJMc2108861.

Krause PR, Fleming TR, Peto R, Longini IM, Figueroa JP, Sterne JA *et al.* Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. The Lancet. 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8.

UNA NUEVA ERA EN LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA

La migraña es el tipo de cefalea primaria más frecuente en la práctica clínica habitual –supone algo más del 50% de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea–. Se define como un trastorno paroxístico con gran carga genética y se caracteriza por la aparición de crisis de dolor de cabeza recurrente e intenso que suelen durar entre 4 y 72 horas si no se tratan o se tratan sin éxito. El dolor asociado a esta enfermedad neurológica suele ser, de forma característica, unilateral (localizado habitualmente en un lado o mitad de la cabeza), aunque a veces tiene localización bilateral, de intensidad moderada-grave, de carácter pulsátil (“latido dentro de la cabeza”), que empeora con el esfuerzo físico, se asocia a náuseas y vómitos, y se acompaña de fotofobia y fonofobia (hipersensibilidad a la luz y al ruido, respectivamente); de forma más infrecuente también puede aparecer dolor cervical, intolerancia a los olores y dificultad para pensar con claridad.

Uno de los objetivos del tratamiento de la migraña es prevenir la recurrencia de las crisis. Los fármacos más comúnmente empleados en el tratamiento preventivo son: antiiepilépticos (topiramato o valproato), betabloqueantes (propranolol, metoprolol), antidepressivos (amitriptilina), calcioantagonistas (flunarizina), la toxina botulínica tipo A y, desde que se comercializaran los primeros hace dos años, los anticuerpos monoclonales específicamente diseñados para unirse al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) que se administran por vía subcutánea, como son erenumab, fremanezumab y galcanezumab. En la actualidad, existen

un nuevo grupo farmacológico, los *gepantes*, que también son antagonistas del CGRP, que se encuentra en investigación tanto para el tratamiento sintomático de la migraña como para el tratamiento preventivo y que presentan una gran ventaja respecto a los anticuerpos monoclonales, se administran por vía oral. Alguno de estos principios activos, como ubrogepant y rimegepant, ya se encuentran autorizados por la FDA para el tratamiento agudo de la migraña.

En el caso de rimegepant se han publicado datos de un ensayo multicéntrico (N=695), de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron adultos con historial de migraña al menos desde hace un año (Croop *et al.*, 2021). Fueron tratados con rimegepant 75 mg por vía oral (n=348) o con placebo (n=347) en días alternos durante 12 semanas. El cambio durante el período de observación en el número medio de días con migraña por mes, durante las semanas 9-12, fue de -4,3 días (IC_{95%} -4,8 a -3,9) con rimegepant y -3,5 días (IC_{95%} -4,0 a -3,0) con placebo (p = 0,0099).

Recientemente se ha publicado un ensayo de fase 3 (N=873), doble ciego, aleatorizado (1:1:1) en el que se evalúa la reducción del número medio de días de migraña por mes durante las 12 semanas al administrar atogepant, otro fármaco del mismo grupo terapéutico (antagonista del CGRP) que se administra también por vía oral (Ailani *et al.*, 2021). Los pacientes incluidos en el ensayo fueron tratados con atogepant oral una vez al día -10 mg (n=214), 30 mg (n=223), o 60 mg (n=222)- o placebo (n=214) durante 12 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el valor inicial en el número medio de días de migraña por mes durante las 12 semanas. Al inicio del estudio, los días de migraña por mes oscilaban entre 7,5 y 7,9 en los cuatro grupos. A las 12 semanas, las diferencias en la reducción de los días por mes con respecto al valor inicial fueron de -3,7 días con atogepant 10 mg (IC_{95%} -4,3 a -3,1), -3,9 días con

atogepant 30 mg (IC_{95%} -4,4 a -3,3), -4,2 días con 60 mg de atogepant (IC_{95%} -4,8 a -3,7) y -2,5 días con placebo (p <0,001). En cuanto al perfil de seguridad de atogepant, los eventos adversos más comunes fueron estreñimiento (6,9 a 7,7% en función de la dosis) y náuseas (4,4 a 6,1%).

Los *gepantes* pueden ser capaces de reducir el número de días con migraña al mes durante un periodo de 12 semanas, como han demostrado en ensayos clínicos dos de los fármacos que forman parte de este grupo (rimegepant y atogepant), pudiendo situarse como una alternativa más para el tratamiento preventivo de la migraña, con la gran ventaja, respecto a los anticuerpos monoclonales de reciente autorización y comercialización, de administrarse por vía oral.

Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L *et al.* Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. N Engl J Med. 2021; 385(8): 695-706. DOI: 10.1056/NEJMoa2035908.

Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM *et al.* Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021; 397(10268): 51-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32544-7.

EL RIESGO DE REINGRESO POR COVID-19 SE MANTIENE BAJO

La Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha publicado los resultados de un estudio de cohortes multicéntrico realizado en España que determina la proporción de pacientes con COVID-19 que reingresaron en el hospital y las causas y factores más comunes asociados con este reingreso. Un mayor conocimiento de la magnitud y de las características (causas y factores más comunes) de este problema pueden ayudar a reconocer a aquellos pacientes con alto riesgo de reingreso y de esta manera, ayudar en la toma de decisiones relacionadas con la estancia hospitalaria inicial, el momento del alta y el seguimiento clínico tras la misma.