



Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño-invierno en España

Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 15 de diciembre de 2022.

Elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.

1. Introducción

El 18 de diciembre de 2020 la Comisión de Salud Pública (CSP) aprobó la *Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España*¹. En ella se recogían los criterios de priorización, los grupos de población por orden de priorización y los aspectos que deberían considerarse para que la vacunación se realizase de la mejor manera posible en función de la disponibilidad de vacunas. El 27 de diciembre de 2020, se inició la vacunación frente a COVID-19 en España. El objetivo inicial de la Estrategia fue reducir la morbimortalidad por COVID-19, teniendo en cuenta la limitada disponibilidad de vacunas y la evolución continua del conocimiento sobre aspectos fundamentales de esta enfermedad. Así, se priorizó a la población más vulnerable con más alto riesgo de enfermedad grave², continuando con los grupos de población esenciales con mayor exposición³. Posteriormente, considerando la edad como el principal factor de riesgo de enfermedad grave y muerte, se acordó completar la vacunación por franjas de edad, alcanzando coberturas de casi el 93% de la población mayor de 12 años con la pauta de primovacunación completa^{4,5}. Además, a finales de diciembre de 2021 se comenzó con la vacunación de la población infantil entre 5 y 11 años⁶.

Debido al descenso de la protección conferida por el esquema de vacunación a lo largo del tiempo, a partir de septiembre de 2021 se recomendó la administración de una dosis adicional para completar la primovacunación a las personas de muy alto riesgo y de una dosis de recuerdo a las personas de 70 y más años de edad y a personas internas en centros residenciales de mayores. Posteriormente, se amplió la recomendación de administrar una dosis de recuerdo a toda la población de 18 y más años de edad⁷. En personas de alto riesgo se recomendó una dosis de recuerdo en febrero de 2022⁸. A 25 de noviembre de 2022, el 55,4% de la población general y el 92,4% de las personas con 60 o más años de edad ha recibido una dosis de recuerdo tras la primovacunación⁹.

Desde marzo de 2022, se ha seguido estrechamente la situación epidemiológica de COVID-19 en la población más vulnerable (a partir de 60 años), con la intención de actualizar las recomendaciones de vacunación en relación a la administración de una nueva dosis de recuerdo. Así, el 21 de julio de 2022 la CSP acordó las [Recomendaciones provisionales de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España](#), en las que se planteó la administración de una dosis de recuerdo frente a COVID-19 en el otoño-invierno a la población de 60 y más años de edad, a las personas internas en residencias de mayores y a aquellas con condiciones de riesgo, independientemente del número de dosis recibidas y del número de infecciones previas, al menos 5 meses desde la última dosis de vacuna. También se recomendó la administración de una dosis de recuerdo al personal sanitario y sociosanitario¹⁰.

Por otro lado, en julio de 2022, y como todos los años, se publicaron las [Recomendaciones de vacunación frente a la gripe temporada 2022-2023](#). La experiencia en las Comunidades Autónomas (CCAA) sobre la administración conjunta de vacunas frente a COVID-19 y a gripe fue positiva en la temporada pasada 2021-2022. Las publicaciones disponibles muestran que no se ha observado una diferencia en las respuestas inmunes de ambas vacunas tras su administración conjunta o por separado. Respecto al perfil de seguridad, tampoco se han observado diferencias significativas en cuanto a la reactividad local y sistémica^{11,12}.

A continuación, se actualizan las recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para este otoño 2022.

2. Situación epidemiológica, nuevas variantes y protección de la vacunación frente a COVID-19

La información epidemiológica disponible a partir de SIVIES (25 de noviembre de 2022), indica un ligero aumento en los indicadores de gravedad con respecto a la situación en septiembre 2022 tanto en la tasa de ocupación hospitalaria como en ingresos en UCI en personas con 60 o más años. La letalidad en personas de esta edad es similar a la observada en septiembre 2022¹³.

Con respecto a las cepas circulantes, la variante ómicron sigue siendo la dominante en España. Esta variante se caracteriza por una mayor capacidad de escape inmune respecto a variantes previas, un incremento en la transmisibilidad y una menor gravedad de los casos. Según el último informe semanal, publicado el 12 de diciembre, sobre la actualización de variantes¹⁴ mediante secuenciación de muestras aleatorias en la semana 47 de 2022 (21 a 27 de noviembre), el porcentaje de ómicron se sitúa en 100%. Los linajes BQ.1 y derivados de este, incluyendo BQ.1.1, que han demostrado un rápido ritmo de crecimiento en otros países europeos y presentan mutaciones clave en la espícula adicionales a las de BA.4/5, en la semana 47, suponen el 78,4%.

Los cribados aleatorios mediante PCR específica en las CCAA que han cribado un número de muestras superior a 30 en la semana 48 (28 de noviembre a 4 de diciembre) han detectado, para los linajes BA.4 y BA.5 porcentajes que oscilan entre el 87% y el 96,3% y para el linaje BA.2, entre el 0% y el 39,9%. Hasta el momento no se han observado diferencias en la gravedad de los casos para ninguno de ellos. El 20 de octubre de 2022, el ECDC designó el linaje BQ.1 y sus sublinajes, incluyendo BQ.1.1, como variantes de interés. Son los linajes que están creciendo a mayor ritmo en los países europeos y su prevalencia en las dos últimas semanas de noviembre supera el 40%. El 8 de diciembre se designó también como variante de interés al linaje recombinante XBB¹⁴.

Las mutaciones que definen tanto este nuevo linaje BQ.1 como otros nuevos linajes (como XBB), detectados todavía en porcentajes mucho menores, se han relacionado con el grado de evasión a la respuesta inmune y por el momento no existen indicios de que se relacionen con una mayor gravedad de los casos¹⁴.

Aunque algunos artículos muestran un descenso de la efectividad frente a la hospitalización con el paso del tiempo, los últimos informes sobre la efectividad vacunal en España mostraban, en octubre de 2022, una alta efectividad, ligeramente inferior a informes previos, tanto frente a hospitalización (superior al 70% en mayores de 80 años) como frente a defunción (superior al 80% en mayores de 70 años), si bien aún no se puede observar el impacto de la dosis de recuerdo de otoño¹⁵.

En un reciente estudio basado en la vigilancia centinela de IRAG en España que ha estimado la efectividad frente a hospitalización por COVID-19 en periodos de circulación de las variantes alfa, delta y ómicron, se ha observado una menor efectividad en el periodo de circulación de la variante ómicron relacionada con una pérdida de efectividad con el tiempo desde la vacunación. Los resultados muestran el beneficio de las dosis de recuerdo frente a COVID-19 grave, especialmente en los primeros meses tras la vacunación (89-92%)^{16,17}.

Otros estudios de efectividad realizados en países de nuestro entorno, como Reino Unido, también muestran la alta efectividad de las dosis de recuerdo en la protección frente a hospitalización por los sublinajes BA.4 y BA.5¹⁸. En Estados Unidos (EE.UU.), en un estudio realizado durante el periodo de circulación de BA.4/BA.5 y sus sublinajes, han observado una protección adicional frente a infección sintomática de las vacunas bivalentes frente a haber recibido 2, 3 o 4 dosis de vacuna monovalente. Además, los datos procedentes de la vigilancia epidemiológica también apuntan a que todos los grupos de población vacunados con dosis de refuerzo de vacunas bivalentes tienen tasas de defunción más

bajas que aquellos que habían sido vacunados pero que no habían recibido dosis de refuerzo con vacunas bivalentes^{19,20}.

En relación con el papel de la inmunidad híbrida (por vacunación y por inmunidad postinfección) hay que considerar que las personas que han tenido una infección por SARS-CoV-2 se pueden beneficiar de la vacunación, ya que se ha observado que la respuesta inmunológica en futuras exposiciones al SARS-CoV-2 es más robusta y también más amplia comparada con la que se alcanza en personas que han recibido vacuna o que solo han pasado la infección, y con mejor protección frente a nuevas variantes y subvariantes²¹.

3. Vacunas frente a COVID-19 y vacunación en otoño-invierno

Las autoridades regulatorias mundiales reconocen que las vacunas monovalentes de ARNm (Comirnaty y Spikevax), vacunas de vectores de adenovirus (Vaxzevria y Jcovden - vacuna de Janssen) y una vacuna de proteínas recombinante (Nuvaxovid), todas autorizadas tanto para primovacuna como para dosis de recuerdo continúan ofreciendo protección frente a la enfermedad grave, la hospitalización y el fallecimiento, recomendando, por tanto, su uso en series primarias y dosis de recuerdo.

A lo largo de los meses de septiembre y octubre de 2022 se han autorizado en la Unión Europea cuatro vacunas adaptadas a las nuevas variantes de ómicron circulantes^{22,23,24}. Estas vacunas adaptadas son vacunas de ARNm bivalentes frente a la cepa original y la variante BA.1 y frente a la cepa original y la variante BA.4/BA.5 de las vacunas de Comirnaty y Spikevax.

Estas nuevas vacunas bivalentes de ARNm autorizadas para su utilización como dosis de recuerdo en personas de 12 y más años (salvo Comirnaty original/BA.4/5 que también está autorizada como dosis de recuerdo para personas entre 5 y 11 años), indican que pueden potenciar y ampliar la respuesta inmune y, por consiguiente, la protección frente a todas las manifestaciones clínicas^{25,26}. Con los datos clínicos y preclínicos existentes se puede concluir que cualquiera de estas cuatro vacunas son alternativas adecuadas y no hay evidencia para favorecer a una u otra.

Con respecto a vacunas de proteínas, la vacuna Nuvaxovid (Novavax), vacuna de proteína S obtenida por técnicas de recombinación genética, está autorizada tanto para primovacuna en personas de 12 y más años como para dosis de recuerdo en personas de 18 y más años que recibieron primovacuna con vacunas de ARNm o de vectores de adenovirus²⁷. Asimismo, el 10 de noviembre de 2022 la Comisión Europea ha autorizado la vacuna VidPrevtyn Beta (Sanofi/GSK), vacuna de proteína S de la variante beta obtenida por recombinación de ADN y con adyuvante AS03, para su utilización como dosis de recuerdo frente a COVID-19 en personas de 18 y más años que hayan recibido primovacuna con vacunas de ARNm o de vectores de adenovirus^{28,29}. Estas vacunas ofrecen protección cruzada frente a ómicron y algunas de sus subvariantes^{29,30,31,32}.

En España, en el momento actual están disponibles para el otoño - invierno 2022-2023 las vacunas Spikevax original/ómicron BA.1, Spikevax original/ómicron BA.4-5, Comirnaty original/ómicron BA.4-5 y VidPrevtyn Beta, además de algunas vacunas ARNm monovalentes. Estas vacunas ofrecen protección tanto frente a las variantes BA.1 y BA.4/5 como frente a las variantes que circularon con anterioridad^{25,26}.

4. Vacunación en población infantil de 6 a 59 meses de edad^a

El pasado 20 de octubre de 2022 la Comisión Europea autorizó la utilización de las vacunas frente a COVID-19, Comirnaty, de Pfizer/BioNTech, en población infantil de 6 meses a 4 años y Spikevax, de Moderna, en población infantil entre 6 meses a 5 años³³. La vacuna de Comirnaty se ha autorizado con una pauta 3 dosis de 3 µg (intervalo de 3 semanas entre la 1ª y la 2ª dosis y de 8 semanas entre la 2ª y la 3ª dosis), especificando que la eficacia puede ser menor en personas inmunocomprometidas, y la vacuna Spikevax con una pauta de 2 dosis, de 25 µg cada dosis (intervalo de 4 semanas entre dosis) para población infantil general y de 3 dosis para población con alto grado de inmunosupresión (3ª dosis con un intervalo de al menos 8 semanas tras la 2ª dosis). Ambas vacunas son monovalentes de la cepa Wuhan. Estas vacunas han demostrado niveles de eficacia y seguridad comparables a los obtenidos en los grupos de población de 18 a 25 años. En EE.UU. casi un millón de niños han recibido estas dos vacunas, observándose un perfil de seguridad similar al observado en ensayos clínicos³⁴. Actualmente en España solo está disponible la vacuna de Comirnaty.

En general, la población infantil tiene una incidencia baja de hospitalización por infección por SARS-CoV-2 así como de ingreso en UCI y fallecimiento. La probabilidad de que la COVID-19 evolucione hacia la gravedad es inferior en la población infantil a partir de los 6 meses de vida en comparación con los adolescentes y adultos^{35,36,37,38}.

Teniendo en cuenta la epidemiología de la COVID-19 en la población entre 6 meses y 59 meses y las características de las vacunas frente a COVID-19 autorizadas en este grupo de población, se recomienda la vacunación frente a COVID-19 en población infantil de 6 a 59 meses con condiciones de muy alto riesgo que inducen alto grado de inmunosupresión, como trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, fallo renal crónico, infección por VIH con bajo recuento de CD4, algunas inmunodeficiencias primarias y ciertas terapias inmunosupresoras^b (Anexo 2).

5. Personas con alto grado de inmunosupresión que no responden adecuadamente a la vacunación

Apartado actualizado en el siguiente enlace:

https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld_Cambios.pdf

Algunas personas con condiciones de muy alto riesgo por inmunosupresión grave (incluidas en el grupo 7 de la Estrategia de la vacunación) o por tratamientos inmunosupresores, no responden adecuadamente a la vacunación, bien tras la dosis adicional como tras la primera dosis de recuerdo, lo que les hace especialmente susceptibles a padecer cuadros clínicos graves tras una infección por SARS-CoV-2^{39,40,41,42}.

^a Recomendaciones elaboradas por el Grupo de trabajo vacunación COVID-19 en población infantil, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones formado por: Aurora Limia Sánchez, Carmen Olmedo Lucerón y Laura Sánchez-Cambronero Cejudo (DG Salud Pública, MS); José Antonio Navarro Alonso (Consultor Honorario Permanente de la DGSP); Ángel Hernández Merino (Asociación Española de Pediatría/FACME); David Moreno Pérez (Andalucía); Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria (Sociedad Española de Infectología Pediátrica); Antonio Soriano Arandes (COPEDICAT); Federico De Montalvo Jaaskelainen y Vicente Bellver Capella (Comité de Bioética de España); Pablo Cabrera Álvarez (Sociólogo. Universidad Essex); Celia Díaz Catalán (Sociólogo. UCM); Agustín Portela Moreira y Ana Sagredo Rodríguez (AEMPS, MS); M. José Sierra Moros (CCAES, MS); Amparo Larrauri Cámara y Susana Monge (CNE, ISCIII).

^b Estos mismos grupos se incluyeron bajo la misma denominación en documentos anteriores (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Historico_NotasCOVID-19/docs/Administracion_de_dosis_adicionales_en_personas_que_han_recibido_una_pauta_completa_de_vacunacion_frente_a_COVID-19_7_sept.2021.pdf) y (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion9_EstrategiaVacunacion.pdf).

En un estudio recientemente publicado se observó que la respuesta a la vacunación frente a COVID-19 (respuesta humoral) en pacientes adultos con enfermedades inflamatorias inmunomediadas, en tratamiento con terapias inmunosupresoras, era mayor tras recibir 4 dosis de vacuna frente a COVID-19 que tras recibir 3 dosis. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Asimismo, los pacientes que habían sufrido una infección tras recibir 3 dosis desarrollaron mayor respuesta humoral que los que recibieron 4 dosis. Esto sugiere que la respuesta humoral puede mejorar tras la administración de dosis de recuerdo y que la inmunidad híbrida puede jugar un papel en la protección de este tipo de pacientes⁴³.

En estos grupos de población con alto grado de inmunosupresión la inmunización pasiva mediante la administración de fármacos con indicación de uso para profilaxis preexposición puede ser una estrategia complementaria a la vacunación para proporcionar protección frente a una posible infección por el virus SARS-CoV-2.

En el momento actual solo hay un fármaco, Evusheld® (combinación de los anticuerpos monoclonales, cilgavimab y tixagevimab), autorizado para profilaxis preexposición^{44,45} que ha mostrado eficacia frente a la variante ómicron^{45,46,47,48,49,50}. Frente a las nuevas subvariantes circulantes, BQ.1 y BQ.1.1, derivados de BA.5 se ha observado que Evusheld® pierde su actividad de neutralización *in-vitro* en algunos casos hasta más de 2000 veces^{50,51,52,53}. Asimismo, un estudio recientemente publicado indica que la combinación de cilgavimab/tixagevimab pierde totalmente su actividad neutralizante *in-vitro* frente a BQ.1.1⁵⁴. Frente a otras nuevas subvariantes como B.7 y XBB se ha observado una reducción en su actividad neutralizante *in-vitro* del orden de 5000 y 476 veces respectivamente, o incluso pérdida de actividad neutralizante en el caso de XBB^{50,54,55,56}.

Si bien la evidencia actual muestra que posiblemente este fármaco no proporcione protección frente a las nuevas variantes circulantes (incluyendo B.7 y BQ1.1)⁵⁷, no debe descartarse la posible circulación posterior de variantes que pudieran ser susceptibles a Evusheld® como ocurrió cuando empezó a circular la variante BA.2.

La experiencia de uso previo con este fármaco muestra que, frente a variantes susceptibles, el uso de Evusheld® se asocia con protección frente a infección por SARS-CoV-2 en la población con alto grado de inmunosupresión^{58,59,60,61}.

Dada la evidencia reciente, basada en datos de estudios *in-vitro*, la decisión sobre el uso de Evusheld® debe tener en cuenta no solo el riesgo individual de infección y de desarrollar enfermedad grave de COVID-19, sino también la información sobre las características de las variantes circulantes y los patrones de sensibilidad a las mismas. Se recomienda consultar la información disponible al respecto: <https://covdb.stanford.edu/home/susceptibility-data/> o <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>.

Personas candidatas a recibir Evusheld®

Son potenciales candidatas a recibir la combinación de anticuerpos monoclonales de Evusheld® para profilaxis preexposición las personas de 12 y más años que pesen al menos 40 kg con las siguientes condiciones:

1. Receptores de trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) o de terapias celulares CART-T, en tratamiento inmunosupresor o que tengan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) independientemente del tiempo desde el TPH.
2. Receptores de trasplante de órgano sólido.
3. Inmunodeficiencias primarias combinadas y de células B.

4. Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos, en particular fármacos tales como los anti-CD20 (en los seis meses anteriores a la última dosis de vacuna recibida), abatacept, belimumab o micofenolato.
5. Cáncer de órgano sólido o hematológico en tratamiento con quimioterapia citotóxica u otros tratamientos (inhibidores de kinasas de Bruton, por ejemplo) que conllevan elevado riesgo de progresión a formas graves de COVID-19 (que requieran hospitalización o causen el fallecimiento).
6. Personas con muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2 (grupo 7 y personas en tratamiento con terapias inmunosupresoras) y que tienen contraindicada la vacunación frente a COVID-19 por presentar alergia grave (incluyendo anafilaxia) a alguno de los componentes de las vacunas o que han desarrollado reacciones adversas graves asociadas a la administración de una dosis de vacuna frente a COVID-19 y que, a criterio médico, no pueden completar la pauta de vacunación.

Además, cualquier persona con alto grado de inmunosupresión, ya sea debido a una patología o a un tratamiento, puede también ser candidata teniendo en cuenta el criterio clínico individualizado.

Selección de personas candidatas

En el momento actual, no se considera necesario realizar serología para determinar si la persona candidata ha respondido o no adecuadamente a la vacunación. Si bien se puede realizar una prueba serológica, prevalecerá la valoración clínica individualizada para determinar si la persona es candidata a profilaxis preexposición con Evusheld®, incluyendo las características del paciente en cuanto a su grado de inmunosupresión y el riesgo individual de infección y de desarrollar enfermedad grave de COVID-19. Esta estrategia está en línea con las recomendaciones de otros países de nuestro entorno como Francia⁶² o Italia⁶³.

En personas con reciente inmunosupresión se puede vacunar antes de inducir la inmunosupresión con la pauta recomendada para su grupo de edad. Se valorará el beneficio-riesgo de manera individualizada en función de las características de la inmunosupresión.

Las personas descritas en el punto 6 del apartado anterior, en las que no es posible completar la pauta de vacunación y que tienen muy alto riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2, serán seleccionadas directamente, sin necesidad de valorar su grado de inmunosupresión. Si han pasado la infección recientemente, podrán recibir Evusheld® al menos 6 meses tras la infección.

Revisión de la posología

La evidencia disponible hasta la fecha sugiere que la dosis actualmente aprobada para profilaxis preexposición 300 mg (150 mg de tixagevimab/ 150 mg de cilgavimab) podría no haber sido suficiente para proteger frente a variantes BA.1 y BA.1.1⁶⁴. Asimismo, en un estudio llevado a cabo cuando las variantes dominantes eran B.1.1.529, BA.2 y BA.2.12.1 en EE.UU. se observó que una dosis más alta de 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab) proporcionaba una mayor protección frente a infección que la dosis actualmente aprobada para prevención⁶⁵.

Además, una reciente revisión sistemática (en fase *pre-print*) sugiere que una dosis más alta de 600mg (300 mg tixagevimab/ 300 mg cilgavimab), podría reducir la posibilidad de resistencia de esta combinación de anticuerpos monoclonales frente a variantes de ómicron⁶¹.

Por todo ello, y dada la menor, e incluso falta de capacidad de neutralización observada en ensayos *in vitro* frente a los nuevos sublinajes circulantes (BQ.1 y BQ.1.1) y en línea con las recomendaciones de

otros países de nuestro entorno como EE.UU.⁶⁶, Francia⁶⁷, Alemania⁶⁸ o Canadá,⁶⁹ se revisa la posología de administración de Evusheld®. Esta recomendación no está incluida en la ficha técnica.

La revisión de posología de administración de Evusheld® para profilaxis preexposición se detalla a continuación:

- Nuevos pacientes que aún no han recibido Evusheld®, se les administrará 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab).
- Pacientes que han recibido hasta la fecha Evusheld® según las recomendaciones anteriores, es decir 300 mg (150 mg de tixagevimab/150 mg de cilgavimab)
 - o Si han pasado ≤ 3 meses desde la dosis inicial: se les administrará 300 mg (150 mg de tixagevimab/ 150 mg de cilgavimab)
 - o Si han pasado > 3 meses desde la dosis inicial: se les administrará 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab)
- Se administrará 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab) a los 6 meses de haber recibido la última dosis de este fármaco.

Otras consideraciones

Dado que se desconoce el grado y duración de protección que confiere Evusheld®, si tras recibir este fármaco la persona desarrolla síntomas compatibles con COVID-19, se debe realizar una prueba diagnóstica para descartar infección. Si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo, la persona puede recibir cualquiera de los tratamientos disponibles para COVID-19 siempre que cumplan los criterios e indicación para ello.

La administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en las personas que reciben Evusheld® se realizará según valoración médica individualizada.

La evidencia reciente sugiere que la vacunación y la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales no son excluyentes una con la otra y se recomienda administrar anticuerpos monoclonales a partir del día 15 tras la vacunación^{70,71,72}. Las vacunas COVID-19 pueden administrarse en cualquier momento después de la administración de Evusheld®^{71,73}.

Es importante recordar a las personas con alto grado de inmunosupresión que es fundamental mantener las medidas de protección que han demostrado eficacia en la prevención del contagio de SARS-CoV-2, como son el uso de mascarilla, el distanciamiento social, la higiene de manos y la ventilación de espacios cerrados.

Para más información consultar:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Actualizacion_recomendaciones_uso_Evusheld.pdf

6. Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19

Sigue siendo un objetivo prioritario lograr una alta cobertura en los grupos más vulnerables, independientemente de su historial de infección, ya que las dosis de recuerdo están asociadas con una mayor protección contra la variante ómicron y algunas de sus subvariantes⁷⁴.

a) Iniciar o completar la pauta de primovacunación frente a COVID-19

Es importante recordar a la población que inicie o complete, cuanto antes y según cada caso, la pauta de primovacunación recomendada para su edad⁷⁵. Esto es especialmente importante en personas con alto riesgo de infección o de padecer COVID-19 grave como es el caso de personas con inmunosupresión.

Se podrán utilizar las vacunas de ARNm monovalentes. Además, como se especifica en un reciente informe emitido desde la EMA⁷⁶, se puede también utilizar las vacunas de ARNm bivalentes (original/ómicron BA.4-5) en personas de 12 y más años, así como vacunas de proteínas, como VidPrevtyn Beta en personas de 18 y más años (también podría utilizarse Nuvaxovid si estuviera disponible en personas de 12 y más años). De la misma manera, se podrán utilizar vacunas de ARNm bivalentes (original/ómicron BA.4-5) en población infantil de 5 a 11 años.

Las vacunas de proteínas se utilizarán para personas de 18 y más años de edad que no se han podido vacunar o que han recibido primovacunación incompleta por reacciones adversas graves a las vacunas de ARNm, por antecedentes de alergia a alguno de sus componentes, por otras indicaciones médicas que recomiendan evitar la vacunación con estas vacunas u otras circunstancias.

b) Vacunación con dosis de recuerdo frente a COVID-19 en otoño-invierno

Se realizan las siguientes recomendaciones en las poblaciones más vulnerables a padecer enfermedad grave por COVID-19:

1. Se recomienda la administración de una dosis de recuerdo frente a COVID-19 a la **población de 60 y más años de edad, a las personas internas en residencias de mayores y otros centros de discapacidad y a aquellas con condiciones de riesgo (ver tabla en Anexo 1)**.

La dosis de recuerdo se administrará independientemente del número de dosis recibidas con anterioridad, al menos 5 meses desde la última dosis administrada.

La infección reciente no es una contraindicación ni una precaución para la vacunación frente a COVID-19. Se ha observado una mejor respuesta a la vacunación cuando se respeta un intervalo de tiempo entre la infección previa y la vacunación^{77,78}.

Por ello, en el caso de una infección reciente (con diagnóstico registrado) en personas de 80 y más años de edad, residentes en centros de mayores y personas con alto grado de inmunosupresión^c se recomienda la administración de la dosis de recuerdo respetando un periodo de 3 meses tras la infección. En el resto de personas de este grupo el intervalo será de al menos 5 meses tras la infección. Esto incluye a las personas con síntomas prolongados posteriores a la COVID-19.

En las personas convivientes con aquellas que tienen alto grado de inmunosupresión^c se recomienda la administración de una dosis de recuerdo.

2. También se recomienda la administración de una dosis de recuerdo frente a COVID-19 al personal de los centros, servicios y establecimientos sanitarios, tanto de atención primaria como hospitalaria, pública y privada, personas que trabajan en los servicios de emergencias sanitarias en contacto con pacientes y personal de residencias de mayores o de atención a la discapacidad

^cPersonas con alto grado de inmunosupresión: en general se refiere a trasplantados de progenitores hematopoyéticos, trasplantados de órgano sólido, fallo renal crónico, infección por VIH con bajo recuento de CD4 (< 200 cel/ml), algunas inmunodeficiencias primarias) y aquellas sometidos a ciertas terapias inmunosupresoras. Estos mismos grupos se incluyeron bajo la misma denominación en documentos anteriores (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Historico_NotasCOVID-19/docs/Administracion_de_dosis_adicionales_en_personas_que_han_recibido_una_pauta_completa_de_vacunacion_frente_a_COVID-19_7_sept.2021.pdf y https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion9_EstrategiaVacunacion.pdf).

(haciendo énfasis especialmente en aquel personal en contacto con personas de los grupos de riesgo que se muestran en el Anexo 1), por su mayor exposición y posibilidad de transmisión a personas altamente vulnerables, y por la necesidad de garantizar el funcionamiento del sistema sanitario y sociosanitario, sobre todo en los momentos de mayor sobrecarga asistencial. Se administrará la dosis de recuerdo al menos 5 meses desde la última dosis de vacuna recibida o desde la última infección.

3. Se priorizará la vacunación en residencias de mayores y otros centros de atención a la discapacidad y la población de 80 y más años.
4. En las personas menores de 60 años con las condiciones de riesgo consideradas en el Anexo 1 también se recomienda la administración de una dosis de recuerdo frente a COVID-19 en otoño-invierno.

Además, se podrá vacunar a las personas menores de 60 años sin factores de riesgo que lo soliciten por razones administrativas o por otros motivos, no existiendo contraindicación.

5. Se recomienda **la administración conjunta de las vacunas frente a COVID-19 y gripe**. Además, estas vacunas se podrán administrar también conjuntamente con otras, como las vacunas frente a neumococo, en función de la factibilidad.
6. En los menores entre 5 y 11 años de edad con condiciones de riesgo (Anexo 1) se utilizará una dosis de recuerdo de vacunas infantiles.
7. La dosis de recuerdo de esta campaña de otoño-invierno se realizará preferentemente con las nuevas vacunas de ARNm bivalentes. Estas vacunas generan protección frente a las subvariantes de ómicron, incluidas BA.4 y BA.5, así como frente a otras variantes que circularon con anterioridad.

Las vacunas de proteína (como, por ejemplo, VidPrevtyn Beta) se podrán utilizar en las siguientes situaciones:

- Como dosis de recuerdo tras haber recibido primovacuna con vacunas de ARNm, de vectores adenovíricos o de proteínas (como Nuvaxovid).
- Para completar pauta de primovacuna con cualquier vacuna frente a COVID-19 administrada previamente (incluyendo vacunas de proteínas, como Nuvaxovid).

Esta campaña de vacunación comenzó el 26 de septiembre de 2022.

c) Vacunación en población infantil de 6 a 59 meses de edad

Se recomienda la **vacunación a los niños y niñas entre 6 y 59 meses con condiciones que inducen alto grado de inmunosupresión**, como: trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, fallo renal crónico, infección por VIH con bajo recuento de CD4, algunas inmunodeficiencias primarias y aquellas sometidas a ciertas terapias inmunosupresoras^d (ver Anexo 2).

La pauta de vacunación de Comirnaty en esta población infantil con condiciones que inducen alto grado de inmunosupresión consta de 3 dosis de 3 µg (intervalo entre dosis de 3 semanas entre la 1ª y la 2ª dosis y de 8 semanas entre la 2ª y la 3ª dosis) y una 4ª dosis al menos 8 semanas después de la 3ª dosis.

^d Estos mismos grupos se incluyeron bajo la misma denominación en documentos anteriores (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Historico_NotasCOVID-19/docs/Administracion_de_dosis_adicionales_en_personas_que_han_recibido_una_pauta_completa_de_vacunacion_frente_a_COVID-19_7_sept.2021.pdf y https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion9_EstrategiaVacunacion.pdf).

En los niños y niñas que cumplan 5 años entre cualquiera de las dosis de su pauta de vacunación, se completará la pauta con las vacunas recomendadas en la población infantil de 5 a 11 años (10 µg/dosis).

En caso de infección por SARS-CoV-2, sintomática o asintomática, tanto si ocurre antes del inicio de la pauta de primovacación como tras recibir alguna dosis, se iniciará o continuará con la pauta al menos 3 meses tras el diagnóstico de la infección, manteniendo los intervalos entre dosis descritos anteriormente.

d) Personas con alto grado de inmunosupresión que recibieron Evusheld®

Apartado actualizado en el siguiente enlace:

https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld_Cambios.pdf

Son potenciales candidatas a recibir Evusheld® las personas con 12 y más años que pesen al menos 40 kg con alto grado de inmunosupresión. También son candidatas aquellas personas con un alto riesgo de padecer enfermedad grave en las que no es posible completar la pauta de vacunación, ya sea por tener contraindicada la vacunación frente a COVID-19 o por haber desarrollado reacciones adversas graves asociadas a la administración de una dosis de vacuna frente a COVID-19 (ver apartado 5 para más detalle).

Si bien la evidencia actual muestra que posiblemente este fármaco no proporcione protección frente a las nuevas variantes circulantes (incluyendo BQ.1, BQ.1.1), no debe descartarse la posible circulación posterior de variantes que pudieran ser susceptibles a Evusheld® como ya ocurrió cuando empezó a circular la variante BA.2.

Dada la evidencia reciente, basada en datos de estudios *in-vitro*, la decisión sobre el uso de Evusheld® debe tener en cuenta no solo el riesgo individual de infección y de desarrollar enfermedad grave de COVID-19, sino también la información sobre las características de las variantes circulantes y los patrones de sensibilidad a las mismas. Se recomienda consultar la información disponible al respecto: <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/> o <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>.

Se seleccionarán las personas candidatas a recibir Evusheld® mediante valoración clínica individualizada, incluyendo las características del paciente en cuanto a su grado de inmunosupresión y el riesgo individual de infección y de desarrollar enfermedad grave de COVID-19.

Se revisa la posología de administración de Evusheld® a 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab) para nuevos pacientes que aún no han recibido Evusheld®. Las personas que han recibido hasta la fecha Evusheld® según las recomendaciones anteriores, es decir 300 mg (150 mg de tixagevimab/150 mg de cilgavimab), se les administrará 300 mg (150 mg de tixagevimab/ 150 mg de cilgavimab si han pasado ≤ 3 meses desde la dosis inicial o 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab si han pasado más de 3 meses desde la dosis inicial.

Las personas que reciben Evusheld® y mantienen la indicación del fármaco deberán recibir otra dosis de 600mg (300 mg de tixagevimab / 300 mg de cilgavimab) a partir de los 6 meses después de la primera administración. Se revisará la necesidad de administración de dosis posteriores.

La administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en las personas que reciben Evusheld® se realizará según valoración médica individualizada. Este fármaco es una medida adicional para la prevención de COVID-19 en poblaciones en riesgo y no debe reemplazar la vacunación, que sigue siendo la estrategia de elección para prevenir complicaciones de COVID-19.

Dado que se desconoce el grado y duración de protección que confiere Evusheld®, si tras recibir este fármaco la persona desarrolla síntomas compatibles con COVID-19, se debe realizar una prueba

diagnóstica para descartar infección. Si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo, la persona puede recibir cualquiera de los tratamientos disponibles para COVID-19 siempre que cumplan los criterios e indicación para ello.

Las vacunas COVID-19 pueden administrarse en cualquier momento después de la administración de Evusheld®. En el caso de que la persona haya recibido recientemente una dosis de vacuna COVID-19, Evusheld® se podrá administrar a partir del día 15 tras esta vacunación.

Es importante recordar a las personas con alto grado de inmunosupresión que es fundamental mantener las medidas de protección que han demostrado eficacia en la prevención del contagio de SARS-CoV-2, como son el uso de mascarilla, el distanciamiento social, la higiene de manos y la ventilación de espacios cerrados.

Para más información consultar:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Actualizacion_recomendaciones_uso_Evusheld.pdf

ANEXO 1 - Condiciones de riesgo consideradas para la vacunación con dosis de recuerdo adicional frente a COVID-19

- Personas menores de 60 años de edad con enfermedades crónicas cardiovasculares, neurológicas o respiratorias, incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma.
- Personas menores de 60 años de edad con:
 - o diabetes mellitus
 - o obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 en adultos, ≥ 35 en adolescentes o ≥ 3 DS en la infancia)
 - o enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico
 - o hemoglobinopatías y anemias
 - o hemofilia, otros trastornos de la coagulación y trastornos hemorrágicos crónicos, así como receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples
 - o asplenia o disfunción esplénica grave
 - o enfermedad hepática crónica, incluyendo alcoholismo crónico
 - o enfermedades neuromusculares graves
 - o inmunosupresión (incluyendo las inmunodeficiencias primarias y la originada por la infección por VIH, por fármacos –incluyendo tratamiento con eculizumab-, en los receptores de trasplantes y déficit de complemento).
 - o cáncer y hemopatías malignas
 - o implante coclear o en espera del mismo
 - o fístula de líquido cefalorraquídeo
 - o enfermedad celíaca
 - o enfermedad inflamatoria crónica
 - o trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras. Se hará un especial énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico periódico o que hayan sido hospitalizadas en el año precedente.
- Personas institucionalizadas de manera prolongada.
- Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación y mujeres durante el puerperio (hasta los 6 meses tras el parto y que no se hayan vacunado durante el embarazo).
- Convivientes de personas con alto grado de inmunodepresión.

ANEXO 2 - Condiciones de riesgo consideradas para la vacunación en población infantil de 6 a 59 meses de edad

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Trasplante de órgano sólido.
- Fallo renal crónico.
- Personas con infección por VIH con bajo recuento de CD4.
- Inmunodeficiencias primarias combinadas y de células B.
- Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos.
- Cáncer de órgano sólido o hematológico en tratamiento con quimioterapia citotóxica u otros tratamientos que conlleven elevado riesgo de progresión a formas graves de COVID-19 (que requieran hospitalización o causen el fallecimiento).

7. Referencias bibliográficas

- ¹ Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Ministerio de Sanidad, diciembre 2020. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_EstrategiaVacunacion.pdf
- ² Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 1. Ministerio de Sanidad, diciembre 2020. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion1_EstrategiaVacunacion.pdf
- ³ Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 3. Ministerio de Sanidad, febrero 2021. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion3_EstrategiaVacunacion.pdf
- ⁴ Ministerio de Sanidad. Datos de vacunación en España. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
- ⁵ Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 8. Ministerio de Sanidad, junio 2021. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion8_EstrategiaVacunacion.pdf
- ⁶ Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 10. Ministerio de Sanidad, diciembre 2021. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion10_EstrategiaVacunacion.pdf
- ⁷ Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 9. Ministerio de Sanidad, octubre 2021. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion9_EstrategiaVacunacion.pdf
- ⁸ Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 11. Ministerio de Sanidad, febrero 2022. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf
- ⁹ Ministerio de Sanidad. Datos de vacunación en España. 25 de noviembre 2022. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20220923.pdf
- ¹⁰ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Propuesta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones en relación a la administración de segunda dosis de recuerdo. Ministerio de Sanidad, julio 2022. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/vacunasCOVID19_Profesionales.htm
- ¹¹ Hause AM, Zhang B, Yue X et al. Reactogenicity of Simultaneous COVID-19 mRNA Booster and Influenza Vaccination in the US. JAMA Netw Open. 2022 Jul 1;5(7): e2222241. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.22241
- ¹² Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. Lancet. 2021 Dec 18;398(10318):2277-2287. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02329-1. Epub 2021 Nov 11.

-
- ¹³ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Actualización nº 647. Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). 25.11.2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_647_COVID-19.pdf
- ¹⁴ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 12.12.2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20221212.pdf
- ¹⁵ Ministerio de Sanidad y Centro Nacional de Epidemiología. Efectividad e impacto vacunas COVID-19. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm
- ¹⁶ Mazagatos C, Pozo F, Delgado-Sanz C, et al. Efectividad vacunal frente a hospitalización por COVID-19, por periodo de circulación de variantes alfa, delta y ómicron; Vigilancia centinela de IRAG en España. Comunicación oral 792 (página 156). Disponible en: <https://www.gacetasanitaria.org/es-vol-36-num-sc-sumario-X021391122X00C10>
- ¹⁷ Mazagatos C, Delgado-Sanz C, Monge S et al. COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalization due to SARS-CoV-2: A test-negative design study based on Severe Acute Respiratory Infection (SARI) sentinel surveillance in Spain. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022 Nov;16(6):1014-1025. doi: 10.1111/irv.13026.
- ¹⁸ Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, et al. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against severe disease with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 Nov 11;23:100537. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100537.
- ¹⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID Data Tracker. Rates of COVID-19 Cases and Deaths by Vaccination Status. [Consultado el 30 noviembre 2022]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#rates-by-vaccine-status>
- ²⁰ Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, et al. Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection — Increasing Community Access to Testing Program, United States, September–November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 22 November 2022. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7148e1>.
- ²¹ Cheng S, Pun Mok Ch, Chan K et al. SARS-CoV-2 Omicron variant BA.2 neutralisation in sera of people with Comirnaty or CoronaVac vaccination, infection or breakthrough infection, Hong Kong, 2020 to 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(18):pii=2200178
- ²² European Medicines Agency (EMA). First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU. 01.09.2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>
- ²³ European Medicines Agency (EMA). Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval. 12.09.2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>
- ²⁴ European Medicines Agency (EMA.) EMA recommends approval of second adapted Spikevax vaccine. 19.10.2022. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-second-adapted-spikevax-vaccine>
- ²⁵ European Medicines Agency (EMA). Product information Comirnaty. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_es.pdf
- ²⁶ European Medicines Agency (EMA). Product information Spikevax. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_es.pdf
- ²⁷ European Medicines Agency (EMA). Product information Nuvaxovid. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_es.pdf
- ²⁸ European Medicines Agency (EMA). EMA recommends approval of VidPrevtyn Beta as a COVID 19 booster vaccine. 10.11.2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-vidprevtyn-beta-covid-19-booster-vaccine>

- ²⁹ European Medicines Agency (EMA). Product information VidPrevtyn Beta. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidprevtyn-beta-epar-product-information_es.pdf
- ³⁰ Bhiman JN, Richardson SI, Lambson BE, et al. Novavax NVX-COV2373 triggers potent neutralization of Omicron sub-lineages. MedRxiv Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.14.500148>
- ³¹ Alves K, Plested J, Galbiati S. Immunogenicity and safety of a 4th homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. MedRxiv Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.18.22282414>
- ³² de Bruyn G, Wang J, Purvis A, et al. Safety and immunogenicity of a variant-adapted SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine with AS03 adjuvant as a booster in adults primed with authorized vaccines. MedRxiv Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.02.22282931>
- ³³ European Medicines Preprint Agency (EMA). EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age. 11.10.2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>
- ³⁴ Hause AM, Marquez P, Zhang B, et al. COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 Months-5 Years - United States, June 18, 2022-August 21, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Sep 2;71(35):1115-1120. doi: 10.15585/mmwr.mm7135a3.
- ³⁵ Smith C, Odd D, Harwood R, et al. Deaths in Children and Young People in England following SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year: a national study using linked mandatory child death reporting data. MedRxiv Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.07.21259779>
- ³⁶ Hamid S, Woodworth K, Pham H, et al. COVID-19–Associated Hospitalizations Among U.S. Infants Aged <6 Months — COVID-NET, 13 States, June 2021–August 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:1442–1448. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7145a3>
- ³⁷ Ward JL, Harwood R, Smith C, et al. Risk factors for intensive care admission and death amongst children and young people admitted to hospital with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year. MedRxiv Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.01.21259785>
- ³⁸ Centro Nacional de Epidemiología. (CNE). Instituto de Salud Carlos III. Informe nº 154. Situación de COVID-19 en España. 11 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202022/Informe%20n%C2%BA%20154%20Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2011%20de%20noviembre%20de%202022.pdf>
- ³⁹ Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. JAMA Network Open. 2021 Nov 1;4(11):e2136030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36030.
- ⁴⁰ Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, et al. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2021 Oct 28;28(2):163–77. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.036.
- ⁴¹ Caillard S, Thauinat O, Benotmane I, et al. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. Ann Intern Med. 2022 Jan 11: L21-0598. doi: 10.7326/L21-0598. Epub 2022 Jan 11.
- ⁴² Parker EPK, Desai S, Marti M, et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. Lancet Global Health. 2022 Mar;10(3):e326-e328. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00593-3.
- ⁴³ Bjørlykke KH, Ørbo HS, Tveter AT, et al. Four SARS-CoV-2 vaccine doses or hybrid immunity in patients on immunosuppressive therapies: a Norwegian cohort study. Lancet Rheumatol. 2022 Nov 16. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00330-7. Epub ahead of print.
- ⁴⁴ European Medicines Agency (EMA). EMA recommends authorisation of COVID-19 medicine Evusheld. 24.03.2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/emarecommends-authorisation-covid-19-medicine-evusheld>
- ⁴⁵ European Medicines Agency (EMA). Evusheld Product Information. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_es.pdf

- ⁴⁶ Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022 Aug;608(7923):593-602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y. Epub 2022 Jun 17. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y>
- ⁴⁷ Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, et al. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *MedRxiv Preprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.21.492554>
- ⁴⁸ Wang Q, Guo Y, Iketani S, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature*. 2022 Aug;608(7923):603-608. doi: 10.1038/s41586-022-05053-w. Epub 2022 Jul 5.
- ⁴⁹ Touret F, Baronti C, Pastorino B, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. *Sci Rep*. 2022 Jul 23;12(1):12609. doi: 10.1038/s41598-022-16964-z.
- ⁵⁰ The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/154701/download>
- ⁵¹ Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, et al. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2022 Nov 18:S1473-3099(22)00733-2. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00733-2. Epub ahead of print.
- ⁵² Planas D, Bruel T, Staropoli I, et al. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6 and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. *MedRxiv Preprint*. 2022 Nov 21:2022.11.17.516888. doi: 10.1101/2022.11.17.516888.
- ⁵³ Cao Y, Jian F, Wang J, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *MedRxiv Preprint*. doi: 10.1101/2022.09.15.507787.
- ⁵⁴ Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med*. 2022 Dec 7. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub ahead of print.
- ⁵⁵ Stanford University. Coronavirus antiviral and resistente Database. Table 1 Virus variants and spike mutation vs monoclonals antibodies. [Consultado 29 noviembre 2022]. Disponible en: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>
- ⁵⁶ Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *MedbioRxiv Preprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.23.517532>
- ⁵⁷ European Medicines Agency (EMA). ETF statement on the loss of activity of anti-spike protein monoclonal antibodies due to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. 09.12.2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2_en.pdf
- ⁵⁸ Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(12):1654 e1- e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.015>
- ⁵⁹ Kertes J, Shapiro Ben David S, Engel-Zohar N, et al. Association Between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2022 Jul 29:ciac625. doi: 10.1093/cid/ciac625. Epub ahead of print.
- ⁶⁰ Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, et al. Tixagevimab/Cilgavimab for Prevention of COVID-19 during the Omicron Surge: Retrospective Analysis of National VA Electronic Data. *MedRxiv Preprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.28.22275716>
- ⁶¹ Suribhatla R, Starkey T, Ionescu MC, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of Tixagevimab/Cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients. *MedRxiv Preprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.07.22281786>
- ⁶² Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale. Note du 28 mars 2022. Adaptation des recommandations de protection des personnes profondément immunodéprimées contre la Covid-19 Disponible en : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_note_du_28_mars_2022_-_adaptation_des_recommandations_de_protection_des_personnes_profondement_immunodeprimees_contre_la_covid-19.pdf
- ⁶³ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La CTS Amplia i Criteri di Prescrizione di Evusheld per la Profilassi Pre-Esposizione Nei Soggetti ad Alto Rischio di Malattia Severa COVID-19. 09.06.2022. Disponible en: <https://www.aifa.gov.it/-/la-cts-amplia-i-criteri-di-prescrizione-di-evusheld-per-la-profilassi-pre-esposizione-nei-soggetti-ad-alto-rischio-di-malattia-severa-covid-19>

-
- ⁶⁴ Focosi D, Casadevall A. A Critical Analysis of the Use of Cilgavimab plus Tixagevimab Monoclonal Antibody Cocktail (Evusheld™) for COVID-19 Prophylaxis and Treatment. *Viruses*. 2022 Sep 9;14(9):1999. doi: 10.3390/v14091999.
- ⁶⁵ Al Jurdi A, Morena L, Cote M, et al. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant*. 2022 Dec;22(12):3130-3136. doi: 10.1111/ajt.17128. Epub 2022 Jul 1.
- ⁶⁶ National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. Prevention of SARS-CoV-2 Infection. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-evusheld-for-prep/>
- ⁶⁷ Haute Autorité de Santé (HAS). EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304020/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab
- ⁶⁸ Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin nº 46 .17.11.2022. Disponible en: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/46/Art_01.html
- ⁶⁹ Government of Canada. Product Monograph Evusheld. Disponible en: <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/evusheld-pm-en.pdf>
- ⁷⁰ Hall E. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). February 4, 2022 Meeting. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-02-04/08-COVID-Hall-508.pdf>
- ⁷¹ Institut national de santé publique du Québec. Intervalle entre l'utilisation du tixagévimab/cilgavimab (EvusheldMC) en prophylaxie préexposition et la vaccination contre la COVID-19. 21.06.2022. Disponible en: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3218-intervalle-evusheld-covid>
- ⁷² Gouvernement of Canada. COVID-19 vaccine: Canadian Immunization Guide. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-26-covid-19-vaccine.html>
- ⁷³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pre-exposure Prophylaxis with Evusheld. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/pre-exposure-prophylaxis.html>
- ⁷⁴ Monge S, Rojas-Benedicto A, Olmedo C, et al. Effectiveness of a second dose of an mRNA vaccine against SARS-CoV-2 Omicron infection in individuals previously infected by other variants. *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 10:ciac429. doi: 10.1093/cid/ciac429. Epub ahead of print.
- ⁷⁵ Ministerio de Sanidad. Guía para personal sanitario sobre vacunación frente a COVID-19 en otoño. Estrategia de vacunación frente a COVID-19. 18 de octubre 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Guia_utilizacion_vacunas_personalsanitario_Otono2022.pdf
- ⁷⁶ European Medicines Agency (EMA). ETF statement on the use of the EMA approved bivalent original/Omicron BA.4-5 mRNA vaccines for primary series. 06.12.2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/etf-statement-use-ema-approved-bivalent-original/omicron-ba4-5-mrna-vaccines-primary-series_en.pdf
- ⁷⁷ Zhong D, Xiao S, Debes AK, et al. Durability of antibody levels after vaccination with mRNA SARS-CoV-2 vaccine in individuals with or without prior infection. *JAMA* 2021; 326 (24): 2524-2526.
- ⁷⁸ Buckner CM, Kardava L, El Merhebi O, et al. Recent SARS-CoV-2 infection abrogates antibody and B-cell responses to booster vaccination. *MedRxiv Preprint* August 31, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.08.30.22279344>