

Actualización 9 modificada

Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España

Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

2 de noviembre de 2021

Este documento técnico está dirigido a gestores del programa de vacunación y personal sanitario y está sujeto a revisión y actualización continua en función de las nuevas evidencias, la disponibilidad de vacunas y la situación epidemiológica

Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

- a) Área de Programas de Vacunación (Subdirección General de Promoción, Prevención y Calidad, Dirección General de Salud Pública –DGSP-, Ministerio de Sanidad –MS-):
 - Aurora Limia Sánchez, Carmen Olmedo Lucerón, Laura Sánchez-Cambronero Cejudo, Sonia Fernández Conde y Elena Cantero Gudino (Tragsatec)
 - José Antonio Navarro Alonso (Consultor Honorario Permanente de la DGSP)
- b) Miembros de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones:
 - Andalucía: David Moreno Pérez
 - Canarias: Amós José García Rojas
 - C. Valenciana: José Antonio Lluch Rodrigo y Eliseo Pastor Villalba
 - Galicia: José Antonio Taboada Rodríguez
 - Madrid: María Dolores Lasheras Carbajo
 - Murcia: Jaime Jesús Pérez Martín
 - País Vasco: José María Arteagoitia Axpe
 - Aragón: Manuel Méndez Díaz
 - Castilla y León: María Jesús Rodríguez Recio
- c) Asociaciones de Profesionales y Sociedades Científicas:
 - SEMFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria): José Javier Gómez Marco (GT PAPPS de Enfermedades Infecciosas)
 - ANENVAC (Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas): Inmaculada Cuesta Esteve
 - AEV (Asociación Española de Vacunología): María Fernández Prada
- d) Comité de Bioética de España:
 - Federico de Montalvo Jaaskelainen
 - Vicente Bellver Capella
- e) Opinión Pública y Sociología: Josep Lobera Serrano (UAM)
- f) Metodología de la investigación sobre evaluación de los programas de vacunación: Javier Díez Domingo (FISABIO)
- g) Expertos de la Administración General del Estado:
 - MS, DGSP, CCAES: M^a José Sierra Moros y Susana Monge Corella
 - AEMPS, MS:
 - Agustín Portela Moreira y Alicia Pérez González (División de Productos Biológicos, Terapias Avanzadas y Biotecnología)
 - Dolores Montero Corominas y Edurne Lázaro Bengoa (División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia)
 - CNE, ISCIII: Amparo Larrauri Cámara
 - MS, DGSP, Salud Laboral: Montserrat García Gómez

Algunos aspectos sobre vacunación en personas con condiciones de riesgo se han realizado en colaboración con la Federación de Asociaciones Científico Médicas (FACME).

La revisión de los aspectos relacionados con vacunación de la población infantil menor de 12 años se está trabajando en el Grupo de Trabajo Vacunación COVID-19 en población infantil de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

Apoyo de labores administrativas: Laura Molinera Gómez

Coordinación del Grupo de Trabajo y del documento: Aurora Limia Sánchez

Participación, revisión y aprobación por la Ponencia de Programa y registro de Vacunaciones: 4 octubre 2021.

Revisado y aprobado por la Comisión de Salud Pública: 28 octubre 2021

Contenido

Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones	2
Contenido.....	3
1. Introducción	4
2. Datos de la vacunación en España	4
3. Dosis adicionales y dosis de recuerdo.....	5
3.1 Población general.....	5
3.1.1 Seguimiento de ensayos clínicos.....	5
3.1.2 Estudios observacionales en la población.....	6
3.1.3 Personas que recibieron vacuna de Janssen	8
3.2 Personas de muy alto riesgo	9
3.2.1 Respuesta inmune con pauta estándar de vacunas de ARNm.....	9
3.2.2 Respuesta inmune tras dosis adicional de vacuna de ARNm.....	11
3.2.3 Recomendaciones en otros países	13
3.3 Residentes en centros de mayores	14
3.4 Recomendaciones	14
4. Vacunación en grupos de población	18
4.1 Embarazadas, puerperio y lactantes.....	18
4.2 Cambios en las recomendaciones de vacunación	19
4.2.1 Vacunación de personas menores de 65 años con infección previa por SARS-CoV-2.....	19
4.2.2 Personas de 12 y más años que permanecen sin vacunar.....	19
5. Vacunación en personas que han recibido una dosis fuera de la UE	20
6. Vacunación de viajeros internacionales.....	21
7. Seguridad de las vacunas tras su autorización.....	22
8. Conclusiones de la Actualización 9 modificada de la Estrategia.....	23
9. Anexos.....	25
I Esquemas de las características de las vacunas disponibles.....	25
II Principales cambios con respecto a la Actualización 9	29
10. Referencias bibliográficas	30

1. Introducción

El pasado 31 de agosto de 2021 se alcanzó la meta del 70% de la población residente en España vacunada con dos dosis, inicialmente establecida desde la Comisión Europea antes del comienzo de la vacunación frente a COVID-19.

El objetivo de la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España es proteger a la población de la enfermedad grave causada por el virus SARS-CoV-2. La evidencia muestra que para ello no es suficiente con vacunar al 70% de la población, sino que debe insistirse en completar la vacunación de todos los grupos de población a partir de los 12 años de edad. Con fecha 14 de octubre, el 87,9% de la población diana ha recibido la pauta completa de vacunación.

La circulación de diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 con diferentes mutaciones, algunas en determinadas regiones de la proteína S, pueden mejorar su capacidad de circulación e infección y, potencialmente, disminuir la efectividad de las vacunas disponibles. En el momento actual, más del 95% de los casos en España están causados por la variante delta, con mayor capacidad de transmisión y de escape al sistema inmune respecto a la cepa original de Wuhan y la variante alfa. Además, se dispone de evidencia de una deficiente respuesta inmune en algunas personas inmunocomprometidas y de una pérdida de la efectividad de las vacunas a medida que pasa el tiempo desde la vacunación, sobre todo en determinados grupos de población.

La **Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España**, como se ha mencionado tanto en el documento técnico original como en las sucesivas actualizaciones, se ha ido modificando a medida que se iban autorizando y recibiendo vacunas en nuestro país y en consonancia con el avance del conocimiento y de los cambios en el contexto de la pandemia. En la [Actualización 9](#) se incorporaron los acuerdos alcanzados en la Comisión de Salud Pública desde que se publicó la [Nota a la Actualización 8](#) (1 julio 2021), que incluían recomendaciones sobre la administración de dosis adicionales y dosis de recuerdo en algunos grupos poblacionales especialmente vulnerables. En esta **Actualización 9 modificada** se añaden las recomendaciones de administrar una dosis de recuerdo a las personas que recibieron una dosis de la vacuna de Janssen y en los casos en que la dosis de recuerdo se administre con Spikevax, se utilizará una dosis de 0,25 ml (la mitad de la dosis habitual utilizada en primovacunación).

2. Datos de la vacunación en España

Entre el 27 de diciembre de 2020 y el 14 de octubre de 2021 se ha notificado al Registro de vacunación COVID-19 del SNS la administración de un total de 70.982.052 dosis. Un 89,9% de la población diana (37.868.453 personas) ha recibido al menos 1 dosis, y el 87,9% de la población diana (37.029.165 personas) ha completado la pauta. El 87,9% de la población mayor de 12 años tiene una pauta completa de vacunación. Las vacunas utilizadas han sido Comirnaty (de Pfizer/BioNTech), Spikevax (de Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford) y Janssen/J&J. Los datos sobre las vacunas administradas están disponibles diariamente en la [página web del Ministerio de Sanidad](#).

Desde el Ministerio de Sanidad, el Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se continúa evaluando la efectividad y la seguridad de la vacunación frente a COVID-19.

El primer informe sobre la efectividad de las vacunas que se publicó resumía los resultados de los estudios realizados para conocer la efectividad de la vacunación en residentes de centros de mayores, en el que se mostró la alta efectividad de la vacunación en esta población tan vulnerable, con una prevención de al menos el 82% de las infecciones, el 71% de las hospitalizaciones y el 82% de los fallecimientos, así como la protección indirecta en las personas no vacunadas en ese entorno^{1,2,3}.

Además de los estudios de efectividad de la vacunación que se están realizando, incluyendo el periodo con circulación predominante de variante delta⁴, otros estudios observacionales muestran también el importante impacto que la vacunación está teniendo en nuestro país^{5,6}.

Por último, desde la oficina regional de la OMS está pendiente de publicarse una comunicación a partir de los datos recopilados de los diferentes países de la región europea, que indica que hasta agosto de 2021 la vacunación ha evitado el 41% de las muertes esperadas en personas 60 y más años, siendo muy superior en países como España (64%), en los que se ha instaurado tempranamente el programa de vacunación⁷.

3. Dosis adicionales y dosis de recuerdo

Se considera importante distinguir entre dosis de recuerdo, para personas que respondieron a la primovacunación, y dosis adicional, para personas con el sistema inmune debilitado que no respondieron adecuadamente a la primovacunación. Las dosis de recuerdo se administrarían a personas vacunadas para restaurar la protección si se pierde con el tiempo. Las dosis adicionales formarían parte de la pauta de primovacunación y se administrarían a personas que, por tener el sistema inmune debilitado, no alcanzan el nivel de protección adecuado a la pauta establecida de vacunación para la población general⁸.

La EMA comunicó, el 25 de octubre, su opinión positiva a la variación solicitada por la compañía Moderna sobre la inclusión de la posibilidad de administrar dosis de recuerdo con la vacuna Spikevax en personas a partir de 18 años de edad. Esta dosis de recuerdo será de 0,25 ml (50 µg de ARNm), es decir, la mitad de la dosis habitual en cada administración de la pauta de primovacunación (cada una de las dos dosis en primovacunación es de 0,5 ml y contiene 100 µg de ARNm)⁹. Recientemente, la FDA se pronunció en el mismo sentido que la EMA, pero además, autorizó el uso de 0,25 ml de Spikevax como dosis de recuerdo heteróloga¹⁰.

A continuación, se muestra la revisión bibliográfica que sirvió de base para acordar las recomendaciones acordadas en la Comisión de Salud Pública los días 7 y 16 de septiembre y 26 y 28 de octubre de 2021^{11,12}.

3.1 Población general

3.1.1 Seguimiento de ensayos clínicos

El análisis de los datos de seguimiento a seis meses de la fase III del ensayo clínico principal de la vacuna Comirnaty ha mostrado que la eficacia a lo largo del periodo fue del 91% (IC 95%: 89-93), aunque descendió al 83,7% (IC95%: 75-90) desde los 4 meses tras la segunda dosis y hasta los 6 meses, por lo que se estima un descenso medio de aproximadamente el 6% bimestralmente. Esta eficacia no varió significativamente en función de la edad (16 a ≥75 años) y se mantuvo en áreas con alta circulación de variantes (VOC), incluida la variante beta¹³.

En cuanto a la vacuna Spikevax se han comunicado datos de persistencia de anticuerpos hasta los seis meses tras la segunda dosis¹⁴. Al analizar los niveles de anticuerpos neutralizantes, la media geométrica de su concentración fue significativamente menor en los de 56 a 70 y en los de 71 o más años, respecto de los de 18 a 55 años. Recientemente, se han publicado los datos definitivos de la fase III del ensayo COVE, que muestran la eficacia a los 6 meses para prevenir enfermedad sintomática (93,2% [IC95% 91,0 – 94,8]) y enfermedad grave (98,2% [IC95%, 92,8 – 99,6]) y también proporciona protección frente a infección asintomática (63,0% [IC95%, 56,6 – 68,5])¹⁵. En relación con la duración de la respuesta inmune y sus efectos sobre las variantes, todos los sueros de los vacunados, a los seis meses tras la segunda dosis, neutralizaban las cepas D614G y las epsilon, pero fueron menos (88%,

96%, 96%, 88%, 85% y 54%) los que neutralizaban las variantes WA1, alfa, delta, iota, gamma y beta, respectivamente¹⁶.

Johnson & Johnson/Janssen ha evaluado las respuestas de células B y T en individuos de menos de 55 años a los 8 meses tras la administración de una dosis única de vacuna y las respuestas de anticuerpos neutralizantes frente a las variantes alfa, kappa, delta, gamma, epsilon y beta. Las respuestas inmunes humorales y celulares decaen mínimamente durante los ocho meses de seguimiento. Adicionalmente, a lo largo del seguimiento, se observó una expansión en la amplitud de los anticuerpos neutralizantes, especialmente los dirigidos a la variante delta y, en menor medida frente a las variantes beta y P.1.¹⁷

3.1.2 Estudios observacionales en la población

Diversos estudios observacionales muestran una caída de la efectividad a medida que pasa el tiempo desde la administración de la segunda dosis, sobre todo desde la circulación de la variante delta:

- Un estudio longitudinal de cohortes en el Reino Unido en adultos de edad media de 63 años analizó la IgG-anti S entre los días 14 y 154 (mediana de 42 días) tras la segunda dosis de Vaxzevria. Se observó una tendencia decreciente significativa con el paso del tiempo en forma de una reducción de los niveles de anticuerpos en cinco veces entre los días 21-41 y 70 o más días tras la segunda dosis¹⁸.
- Recientemente se han publicado varios estudios procedentes de los Estados Unidos. En uno de ellos se ha evaluado en internos de residencias de mayores la efectividad de las vacunas de ARNm frente a la infección en el periodo inmediatamente posterior al inicio de la campaña de vacunación (marzo-mayo 2021) y en el periodo con amplia circulación de la variante delta (junio-agosto 2021). En el primer periodo la efectividad de cualquiera de las dos vacunas de ARNm fue del 74,7% (70-79) para descender en el segundo al 53,1% (49-57)¹⁹. En ese mismo país y en sanitarios, se midió la efectividad de las vacunas de ARNm y de Janssen frente a la infección por SARS-CoV-2 entre diciembre 2020 y agosto 2021. Aunque las diferencias no fueron significativas, la efectividad fue del 85% (68-93) en aquellos en los que habían transcurrido menos de 120 días desde la finalización de la pauta de vacunación, para bajar al 73% (49-86) cuando el tiempo sobrepasaba los 150 días (momento de máxima circulación de la variante delta). La efectividad de las vacunas fue del 91% (81-96) antes del predominio de esa variante y del 66% (26-84) cuando predominaba²⁰. Del mismo modo se ha evaluado la efectividad de las vacunas de ARNm frente a las hospitalizaciones entre los meses de marzo y julio de 2021 en pacientes con mediana de edad de 59 años, incluidos aquellos con patologías crónicas de base o con condiciones de inmunosupresión. Entre las 2-12 semanas tras recibir la pauta completa de vacunación fue del 86% (82-90) y del 84% (77-90) entre las semanas 13 y 24 ($p=0,854$)²¹. Para finales de julio 2021, con el 88% y el 91% de aislamientos de la variante delta respectivamente, las tasas de infecciones y hospitalizaciones en personas no vacunadas fueron de 4,9 y 29,2 veces superiores respecto de las que recibieron la pauta completa de cualquiera de las tres vacunas autorizadas en los Estados Unidos, aunque los valores de los umbrales de ciclo fueron similares entre no vacunados, parcialmente vacunados y completamente vacunados²².
- En un estudio retrospectivo de cohortes²³ llevado a cabo en Israel, analizaron si el tiempo transcurrido desde la segunda dosis de Comirnaty se asociaba con aumento del riesgo de infección (PCR positiva) en vacunados, que tenían una edad media de 47 años. Durante el estudio (mayo y julio de 2021) la mayoría de las infecciones fueron causadas por la variante delta. Se constató una mayor tasa de positividad de la PCR en aquellos que recibieron la segunda dosis al menos 146 días antes de la realización del mismo, en comparación con los que la recibieron con menos de ese intervalo. La OR fue de 3,00 (1,86-5,11) en los de más de 60 años, de 2,29 (1,67-3,17) en los de 40 a 59 años y de 1,37 (1,27-2,37) para los de 18 a 39 años. Un estudio similar en el mismo país se midió el riesgo de infección (PCR positiva) entre

junio y julio 2021) en previamente vacunados con Comirnaty según el momento en el que completaron la pauta (enero-febrero 2021 frente a marzo-abril 2021). Tras el ajuste por comorbilidades, el riesgo aumentó significativamente en un 53% (40-68) en los vacunados en enero-febrero ($p < 0.001$), similar en todos los grupos de edad. Adicionalmente, se encontró que los vacunados en enero 2021 tuvieron un aumento del riesgo de 2,26 (1,80-3,01) respecto de los que recibieron la vacuna en abril 2021²⁴.

- Un estudio en el Reino Unido comparó las infecciones por SARS-CoV-2 entre vacunados y no vacunados entre diciembre 2020 y mayo 2021 (predominio de la variante alfa) y de mayo a agosto de 2021 (predominio de la variante delta). Para las dos vacunas en uso en el país, Comirnaty y Vaxzevria, la protección frente a la infección sintomática descendió de un 97% (96-98) a un 84% (82-86) para la primera y de un 97% (93-98) al 71% (66-74) para la segunda²⁵.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), con fecha 10 de agosto de 2021, consideró que en ese momento no era necesaria esta dosis de refuerzo para toda la población que se encontrara vacunada con la pauta completa, considerando más prioritario alcanzar altas coberturas de vacunación en los grupos de riesgo en todo el mundo. La Unión Europea también espera más información científica que avale esta recomendación antes de tomar esta decisión, si bien están preparados para esta posibilidad²⁶.

De manera conjunta, la EMA (European Medicines Agency) y el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) consideraron en agosto que todavía era muy pronto para confirmar si sería necesaria una dosis de recuerdo en las personas vacunadas, pues no se disponía de información suficiente para conocer la duración de la protección generada por la vacunación²⁷. En un comunicado de 4 de octubre de 2021, la EMA concluyó que una dosis adicional (al menos 28 días después de la segunda) se puede administrar a personas con sistemas inmunes debilitados y que se pueden considerar dosis de refuerzo para personas de 18 o más años (al menos 6 meses después de la segunda dosis), si bien indica que las autoridades de salud pública pueden hacer recomendaciones oficiales acerca de la necesidad de dosis de refuerzo, teniendo en cuenta la nueva evidencia²⁸.

La FDA (*Food and Drug Administration*) y los CDCs (*Centers for Disease Control and Prevention*) publicaron una declaración conjunta el 8 de julio de 2021²⁹ en la que no consideraban necesario el recuerdo en aquel momento. Finalmente, el 27 de septiembre, los CDC (en consonancia con la recomendación de 23 de septiembre de la ACIP) recomienda que las personas de 65 años o más, las personas institucionalizadas y las personas de 50 a 64 años con determinadas condiciones de riesgo, reciban una dosis de recuerdo de Comirnaty al menos 6 meses después de completar la primovacuna. Otros grupos podrían recibir una dosis de recuerdo tras valoración del riesgo individual³⁰.

Varios estudios indican que los anticuerpos aumentan de forma importante tras una tercera dosis, aunque los estudios disponibles no son comparables, y por el momento no están claros los beneficios de administrar dosis de recuerdo a toda la población³¹. Aunque aún no se haya establecido un parámetro subrogado de protección y todavía no esté claramente identificado el papel específico de la inmunidad celular en relación a la protección clínica, quedan pocas dudas de la relación existente entre los títulos de anticuerpos de unión con los neutralizantes y de estos con la protección clínica³².

Los resultados preliminares de los estudios de efectividad de la vacunación en España muestran una caída en la efectividad de la vacunación frente a hospitalización y fallecimiento en las personas internas en centros de mayores, que fueron las primeras que se vacunaron junto con el personal sanitario de primera línea, aunque todavía no se observa este efecto en los diferentes grupos de edad de la población general. Teniendo en cuenta la tendencia observada en las residencias, y con la finalidad de prevenir una tendencia similar en los próximos meses, la Comisión de Salud Pública, el 5 de octubre de 2021, acordó la administración de una dosis de recuerdo con vacunas de ARNm a las personas de 70 y más años de edad. Esta dosis de recuerdo se administrará a partir de los 6 meses de haber completado la pauta de vacunación.

3.1.3 Personas que recibieron vacuna de Janssen

Las personas vacunadas con una dosis de la vacuna de Janssen (vacuna de proteína S vehiculizada en adenovirus 26 de la farmacéutica Janssen -Johnson & Johnson-) muestran, como se contempla en los distintos estudios publicados a nivel internacional de comportamiento en la vida real, por una parte, una efectividad inferior frente a la infección -sintomática o asintomática- y hospitalizaciones, respecto a las vacunas de ARNm, y por la otra, una reducción progresiva de la efectividad según el tiempo transcurrido desde la vacunación. La disminución de la protección en las poblaciones más vulnerables a la infección y a la gravedad, obliga a valorar la administración de una dosis de recuerdo de una vacuna de alto poder inmunógeno como son las de ARNm. En el estudio de efectividad de la vacunación realizado en España, observando los casos de COVID-19 en el mes de agosto de 2021 (circulación mayoritaria de variante delta) en personas de 50 a 59 años (grupo de población que recibió diferentes tipos de vacunas) se observa una menor efectividad de la vacuna de Janssen con respecto a Comirnaty y Spikevax, sobre todo frente a infección sintomática (56% frente a 78 y 89%, respectivamente) y también frente a hospitalización (86% frente a 97 y 98%, respectivamente)³³. En otro estudio realizado en Navarra³⁴ estudiando los casos secundarios de infección por SARS-CoV-2 en contactos estrechos de personas con COVID-19, se observó menor efectividad frente a infección de la vacuna de Janssen con respecto a la pauta de dos dosis de Comirnaty, Spikevax o Vaxzevria, oscilando entre 50% (IC95% 42 a 57) de Janssen y 86% (70 a 93) de la pauta Vaxzevria-Comirnaty; siendo entre 17% (-26 a 45) para Janssen y 68% (48 a 80) para Spikevax en las personas con 60 y más años de edad. La efectividad frente a hospitalización osciló entre 74% (43 a 88) para Janssen y >90% para las otras vacunas.

Hasta hace pocos días solo se habían publicado varios estudios de inmunogenicidad y seguridad de pautas heterólogas (*mix and match*) procedentes de España³⁵, del Reino Unido³⁶, Alemania^{37,38,39,40} y Francia⁴¹ en los que claramente se pone de manifiesto que la respuesta a una pauta mixta de vacuna de adenovirus (Vaxzevria) seguida de una dosis de vacuna de ARNm, desencadena una respuesta inmune humoral y celular similar o incluso superior en algunos parámetros a la pauta homóloga ARNm-ARNm. Sin embargo, muy recientemente se han publicado dos estudios en los que, en algunas de las ramas, los participantes recibían la vacuna de Janssen como primera dosis y una vacuna de ARNm como segunda dosis.

Uno de estos estudios⁴² publicado en *preprint* con datos provisionales, se ha llevado a cabo en los Estados Unidos. Se seleccionaron nueve grupos de aproximadamente 50 individuos de 18 o más años, sin antecedentes de COVID-19 previo, que recibieron una primera dosis de Comirnaty, Spikevax o vacuna de Janssen y una segunda dosis, bien homóloga o heteróloga, doce semanas más tarde. Los efectos locales o sistémicos se concentraron en los primeros tres días y sin un patrón claro de frecuencia en relación a la edad o al tipo de vacuna recibido.

En cuanto a la inmunogenicidad, el aumento de los anticuerpos de unión fue superior en los que recibieron Comirnaty o Spikevax tras la primovacunación con vacuna de Janssen (33 y 56 veces, respectivamente), respecto a la primovacunación y recuerdo con esta última. Una dosis de recuerdo con vacuna de Janssen aumentó los títulos de esos anticuerpos en todos los que recibieron una de las tres vacunas autorizadas en los Estados Unidos, pero los primovacunados con esa vacuna alcanzaron títulos de 7 a 10 veces menores que los que recibieron primovacunación con vacunas de ARNm. Respecto a los anticuerpos neutralizantes, a los 15 días, oscilaron entre 676 y 908 IU50/ml en las personas que recibieron dosis de recuerdo con Spikevax, 341-678 en las que recibieron Comirnaty y 31-382 en las que recibieron vacuna de Janssen. En general, los títulos neutralizantes tras el recuerdo fueron mayores en los primovacunados con Spikevax, seguidos de Comirnaty y vacuna de Janssen, independientemente del tipo de vacuna recibida para el recuerdo. Los mayores títulos de neutralización correspondieron a Spikevax-Spikevax, Comirnaty-Spikevax y Spikevax-Comirnaty y los menores a Comirnaty-Janssen y Janssen-Janssen.

Todos los grupos, con la excepción del régimen homólogo con vacuna de Janssen, alcanzaron tras el recuerdo niveles neutralizantes -IU50/ml- superiores a 100, que es el título que en algunos estudios se correlacionan con una eficacia vacunal del 90,7%⁴³.

Resultados similares se han encontrado en otro estudio⁴⁴, también en fase *preprint*, en el que se reclutaron 115 participantes que recibieron varios regímenes de vacunación frente a SARS-CoV-2: dosis única de Janssen, doble dosis homóloga de Janssen, dosis única de Comirnaty, doble dosis homóloga de Comirnaty y heteróloga de Janssen y Comirnaty, con un intervalo de 56 días (43-71) en la pauta homóloga de Janssen y de 31 días (11-180) para la heteróloga. Se estudió la inmunidad humoral y celular y se observó que con esta última pauta se incrementó la cantidad y la amplitud de la inmunidad específica frente a la proteína S (S1 y S2) tanto humoral (IgG anti-proteína S y anticuerpos neutralizantes) como celular, en todos los que recibieron esta pauta heteróloga Janssen-Comirnaty, siendo su inmunogenicidad superior a la pauta homóloga de Janssen.

Los posibles beneficios del uso de una única dosis de recuerdo heteróloga superan los riesgos conocidos y potenciales de su uso en las poblaciones diana. Por lo tanto, tras la primovacunación con una dosis de Janssen se podría administrar como dosis de recuerdo una dosis de Comirnaty (0,3 ml) o 0,25 ml de Spikevax (la mitad de la dosis habitual en primovacunación).

3.2 Personas de muy alto riesgo

Las personas en situación de gran inmunosupresión por patologías subyacentes (en general, trasplantadas de progenitores hematopoyéticos, trasplantadas de órgano sólido, fallo renal crónico, infección por VIH con bajo recuento de CD4 (<200/ml) y algunas inmunodeficiencias primarias) y aquellas sometidos a ciertas terapias inmunosupresoras podrían tener una respuesta inmune inferior a la de la población general tras las pautas convencionales de las vacunas frente a COVID-19 y por tanto, una menor efectividad de la vacunación^{45,46,47,48} y un incremento del riesgo de clínica grave y fallecimiento^{49,50}. Además, es más probable que transmitan el virus a sus contactos domiciliarios⁵¹. Son ya varias las publicaciones que se hacen eco de esa situación y no son pocas las que abogan por la administración de dosis adicionales de vacunas.

Por otra parte, y tras una infección por SARS-CoV-2, los pacientes inmunodeprimidos muestran una seroconversión disminuida o retrasada, un aumento de la excreción vírica y una disregulación inmune mantenida⁵². Es bastante plausible, por otra parte, que padezcan una infección tras la vacunación (*breakthrough*)⁵³ y que la efectividad de la vacuna sea inferior respecto a los inmunocompetentes⁵⁴.

Además, hay que tener en cuenta que los pacientes inmunodeprimidos en los cuales persiste la infección por SARS-CoV-2 pueden generar nuevas variantes de SARS-CoV-2 más transmisibles o más virulentas^{55,56,57}.

Por tanto, siendo muy razonable que los graves inmunodeprimidos no respondan adecuadamente a una pauta convencional de vacunación y a la vista de la posibilidad de que sean el origen de nuevas variantes, es necesario revisar la pertinencia de administrar una dosis adicional en los grupos específicos de población con mayor vulnerabilidad.

3.2.1 Respuesta inmune con pauta estándar de vacunas de ARNm

Los datos disponibles hasta la fecha proceden de ensayos clínicos llevados a cabo, en gran medida, con vacunas de ARNm en los que se ha determinado que es distinta la respuesta inmune según la condición clínica subyacente (figuras 1 y 2). Claramente es en las personas con trasplante de órgano sólido donde se observa que la respuesta es inferior^{58,59,60,61,62}, aunque ciertos tratamientos inmunosupresores también son capaces de interferir de manera importante y, especialmente, los anti-

CD20 (como rituximab y ocrelizumab)^{63,64,65,66}, los inhibidores de la JAK-quinasa de Bruton⁶⁷ y los inmunomoduladores fingolimod e infliximab^{64,65,68,69}. La respuesta también disminuye, aunque en menor medida, con abatacept, micofenolato⁷⁰, con las dosis altas y prolongadas de esteroides y con metotrexato⁷¹. El impacto no es tan alto con los tratamientos de agentes biológicos anticitoquinas, los inhibidores de la JAK-quinasa y los inhibidores de la calcineurina⁶¹. En definitiva, alrededor de un 40% de los pacientes que recibieron terapia deplecionadora de células B y glucocorticoides no mostraron seroconversión tras vacunación con ARNm⁷².

Al analizar la respuesta inmune a la vacuna Comirnaty frente a las variantes (VOC) en enfermos con enfermedades inflamatorias sistémicas se ha comprobado que solo el 5% de los tratados con rituximab generaron anticuerpos neutralizantes frente a la variante alfa y ninguno frente a la variante delta, mientras que el metotrexato anuló las respuestas celulares a la vacuna. En relación con otros regímenes terapéuticos, la vacuna indujo una menor respuesta humoral respecto a los controles, pero sin afectación de las respuestas celulares T⁷³. En cuanto a los receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos se correlacionó -con títulos potencialmente protectores de IgG anti-S (RBD, de *Receptor Binding Domain*)⁷⁴- el intervalo entre el trasplante y la vacunación, que tuvo lugar al menos doce meses más tarde, y un recuento linfocitario por encima de 1G/l en el momento de la vacunación. Los datos disponibles parecen mostrar que los inmunosupresores afectan principalmente a la inmunidad humoral, pero no necesariamente anulan la respuesta de células T posvacunal^{75,76,77}.

En pacientes con infección por VIH, una dosis de vacuna de Comirnaty indujo respuesta de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor (RBD) en todas las personas vacunadas, aunque inferiores en aquellas con bajo recuento de linfocitos CD4⁺⁷⁸, pero tras una pauta completa con esa misma vacuna la respuesta inmune humoral y celular fue similar a la de personas sanas⁷⁹. Con la vacuna Vaxzevria se constató una respuesta inmune similar⁸⁰. Los pacientes con VIH/SIDA con niveles de CD4 \geq 200 células/ μ l responden adecuadamente a las vacunas COVID-19^{81,82}. Serán aquellos con recuentos inferiores a esa cantidad los candidatos a recibir una dosis adicional.

Aunque, en general, los pacientes en diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) en ausencia de tratamiento inmunosupresor desarrollan una respuesta adecuada a las vacunas de ARNm⁸³, en algunos pueden observarse respuestas inmunes humorales y celulares inferiores a los controles sanos^{60,84}. En un estudio se observó que el 84,1% de los pacientes seroconvirtieron tras dos dosis de Comirnaty y el 41% de los que no seroconvirtieron lo consiguió tras la administración de una tercera dosis⁸⁵.

Los pacientes afectados de una inmunodeficiencia variable común presentaron los niveles más bajos de seroconversión (68%), mientras que los enfermos con linfocitopenia idiopática de células CD4 y otras inmunodeficiencias tienen niveles casi normales de seroconversión (91%) tras dos dosis de Comirnaty. Por sus propias características, la vacuna no generó respuestas IgG en la agammaglobulinemia ligada al X⁸⁶.

Figura 1. Porcentaje de pacientes con respuestas de anticuerpos tras dos dosis de vacunas de ARNm, según patología de base⁸⁷

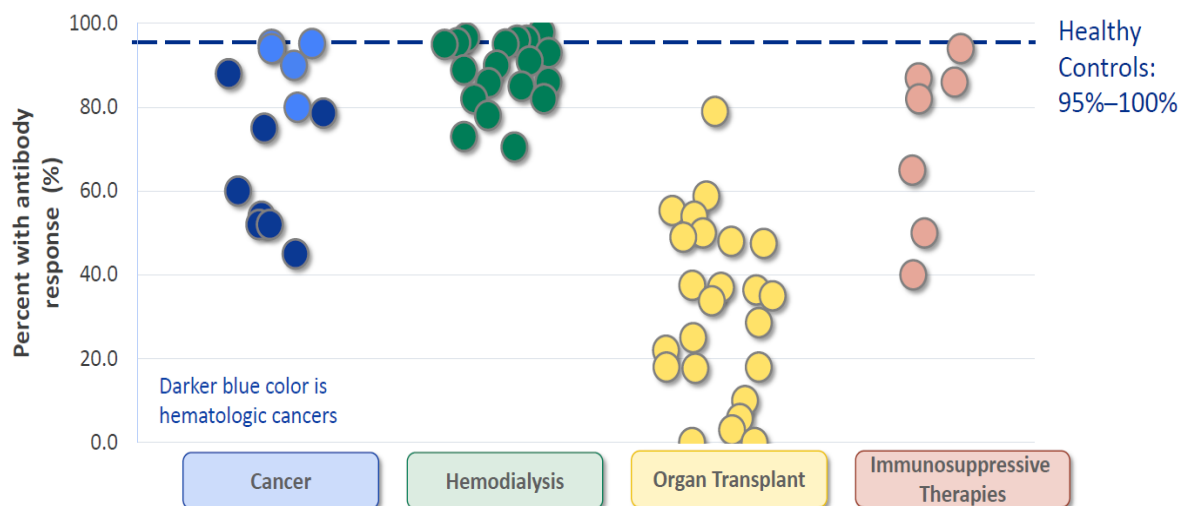
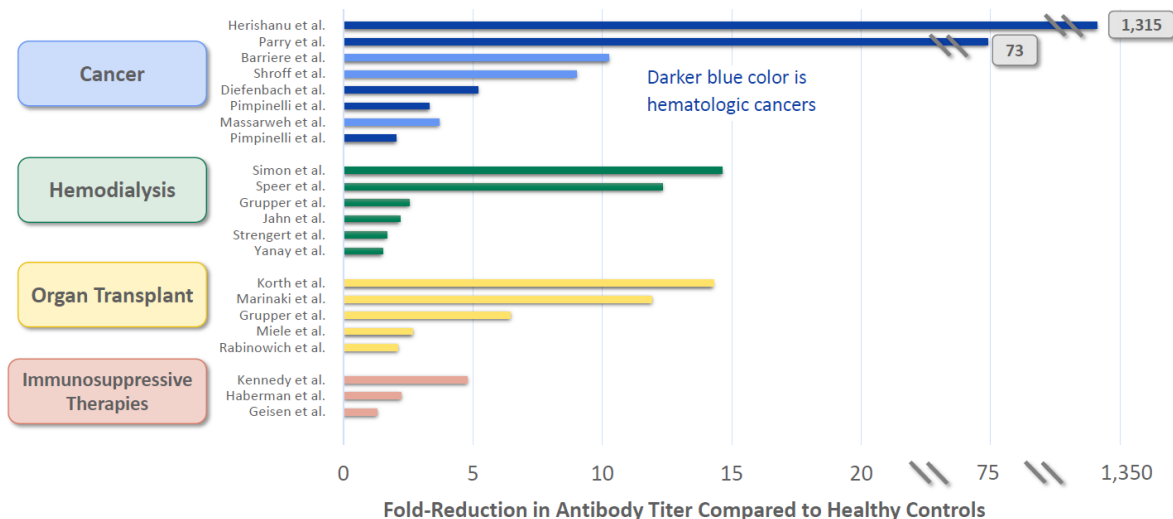


Figura 2. Reducción en los títulos de anticuerpos tras dos dosis de vacunas de ARNm en inmunodeprimidos, en relación con población sana⁸⁷



3.2.2 Respuesta inmune tras dosis adicional de vacuna de ARNm

A la vista de las evidencias de COVID-19 en pacientes trasplantados que habían recibido una pauta completa de vacuna Comirnaty, Spikevax o de vacuna de Janssen^{88,89,90}, son ya varias las experiencias de administración de una tercera dosis de vacuna en personas con trasplante de órgano sólido.

- En uno de los estudios⁹¹ se administró una tercera dosis de Comirnaty a los **61±1 días** tras la segunda dosis a personas con trasplante de riñón (78), hígado (12), pulmón o corazón (8) y páncreas (3) que habían recibido el esquema de dos dosis a los 97±8 meses tras el trasplante y que se encontraban en tratamiento inmunosupresor. La respuesta mejoró de una manera significativa tras esa tercera dosis, sin casos de COVID-19 y sin registrarse efectos adversos graves.
- Un segundo estudio⁹² analizó la respuesta inmune, a los **67 días** (54-81 días) tras la segunda dosis de la pauta de vacunación, tras la administración de una dosis de Spikevax, Comirnaty o de vacuna de Janssen. Los títulos de anticuerpos de esa tercera dosis aumentaron en un tercio

de los pacientes con títulos negativos y en todos los pacientes que tenían títulos bajos tras la segunda dosis. El perfil de reactogenicidad fue aceptable.

- En un estudio prospectivo longitudinal con 61 trasplantados de riñón que recibieron tres dosis de Comirnaty en esquema **0, 21 y 49 días**, a una media de 4,5 años tras el trasplante y en terapia inmunosupresora de mantenimiento, aumentó significativamente el porcentaje de los que seroconvirtieron y la media geométrica de anticuerpos entre la segunda y la tercera dosis. La actividad neutralizante sérica también aumentó con carácter significativo frente a la cepa Wuhan, a la variante alfa, beta y gamma y las reacciones adversas fueron leves⁹³.
- En otro estudio en 159 trasplantados de riñón que recibieron dos dosis de Spikevax, el 49% respondió de los no respondedores sí lo hizo a una tercera dosis recibida a los **51 días** de la segunda (48-59 días). La ausencia de respuesta inmune se asoció a la triple medicación con micofenolato, tacrolimus y esteroides⁹⁴.
- En un estudio observacional longitudinal en 31 trasplantados de órgano sólido con una mediana de edad de 60 años y que habían recibido dos dosis de vacuna de ARNm, una dosis adicional de vacuna de ARNm o de J&J a los **83 días** (62-105) de la segunda incrementó los títulos de anticuerpos frente a S1 y RBD (tras la dosis adicional fueron seropositivos a esos antígenos el 71% y el 77%, respectivamente), aunque con valores inferiores a los de individuos sanos que recibieron dos dosis. Aunque sin significación estadística, se observó una tendencia a mejores respuestas cuando la dosis adicional era de ARNm. Una respuesta similar se constató respecto a la actividad neutralizante del plasma. Esta actividad fue extensiva a las variantes analizadas alfa, beta, gamma y delta⁹⁵.

Las respuestas a una tercera dosis de vacuna de ARNm (Comirnaty) a **los 78 días** (47-114 días) tras la segunda también se midieron en 43 pacientes con leucemia linfocítica crónica, linfoma B no Hodgkin y mieloma múltiple⁹⁶. Las terceras dosis estimularon las respuestas inmunes humorales y celulares en todos los pacientes excepto en aquellos con leucemia linfocítica y/o en los que habían recibido terapia con fármacos anti-CD20 en los doce meses previos.

En personas dializadas (hemodiálisis o diálisis peritoneal), en ausencia de tratamiento inmunosupresor, la seroconversión tras dos dosis de Comirnaty alcanzó el 84,1%. En las que no seroconvirtieron, el 41% lo consiguió tras una tercera dosis administrada **al mes de la segunda**⁹⁷.

En todas las situaciones anteriores la decisión de administrar una dosis adicional se basó en la serología⁹⁸. Los niveles bajos o indetectables podrían sugerir ausencia de protección aunque las células B y T de memoria podrían evitar los cuadros clínicos graves⁹⁹. Por lo tanto, será necesario seguir evaluando la correlación de los resultados observados con la efectividad.

3.2.3 Recomendaciones en otros países

A continuación, se muestran las recomendaciones en países de nuestro entorno (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Recomendación de dosis adicional o de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en países de la UE/EEE (actualizada 28 septiembre 2021)

PAÍS	RECOMENDACIONES
ALEMANIA	Dosis adicional a la población más vulnerable (severamente inmunodeprimida, incluidos los mayores) a partir de septiembre y a los que recibieron pauta homóloga con Vaxzevria o vacuna de Janssen, al menos 6 meses después de haber completado la vacunación.
AUSTRIA	Dosis adicional en > 65 años, residentes de centros asistenciales de mayores, personas con inmunosupresión y enfermedades crónica y en personas vacunadas con Vaxzevria o vacuna de Janssen, personal sanitario, sociosanitario y de centros educativos, con una vacuna de ARNm, a los 6-9 meses de la 2ª dosis en personas de riesgo y a los 9-12 meses en el resto.
BELGICA	3ª dosis a personas con inmunodeficiencias congénitas, en diálisis, pacientes VIH positivos con CD4 <200/mm ³ , con cáncer hematológico o de órganos sólido en tratamiento activo, receptores de trasplante y personas con tratamientos inmunosupresores
DINAMARCA	3ª dosis a personas con inmunosupresión después de valoración individual.
ESLOVENIA	3ª dosis a personas vulnerables, un grupo que incluye receptores de trasplantes de órganos, personas inmunodeprimidas y pacientes con enfermedades crónicas.
ESTONIA	3ª dosis a personas con inmunosupresión (VIH, en tratamiento oncológico, con inmunosupresores, trasplante de órgano sólido y progenitores hematopoyéticos)
FINLANDIA	3ª dosis a personas con inmunosupresión (pendiente de decidir los grupos concretos)
FRANCIA	3ª dosis en pacientes con inmunosupresión, 4 semanas después de la 2ª dosis y a partir de septiembre a personas más ancianas y frágiles. Además vacunarán con una dosis de refuerzo a los > 65 años, así como con comorbilidades, 6 meses después de la vacunación completa.
GRECIA	3ª dosis a personas con inmunosupresión, 4 semanas después de la 2ª dosis y dosis de recuerdo a los > 60 años a los 6-8 meses de la 2ª dosis
HUNGRÍA	3ª dosis al menos 4 meses de haber recibido la última. Se recomienda a los mayores, personas con enfermedades crónicas y con inmunosupresión
ISLANDIA	Dosis de recuerdo para las personas que fueron vacunadas con Janssen y sin antecedente de infección previa por SARS-CoV-2, al menos 28 días después
IRLANDA	3ª dosis a mayores de 80 años; residentes de centros asistenciales mayores de 65 años; trabajadores de la salud; y personas con determinadas afecciones médicas. Los que tienen entre 60 y 79 años son los siguientes en la lista, pero el gobierno ha dicho que aún se están tomando decisiones sobre a quién se le debe ofrecer un refuerzo después del primer grupo.
ITALIA	Dosis de recuerdo a mayores de 80 años y aquellos que vivan en residencias de mayores, a los 6 meses. En personas con inmunosupresión 3ª dosis a los 28 días de la 2ª dosis.
LETONIA	3ª dosis a personas con inmunosupresión causada por enfermedad o tratamientos
LIECHTENSTEIN	Personas severamente inmunocomprometidas en caso de que tengan poco o no tengan anticuerpos, con una vacuna de ARNm. No se recomiendan serologías para la población general
LITUANIA	3ª dosis a pacientes con inmunosupresión (enfermedades oncohematológicas, diálisis, trasplante de órgano sólido) a los 180 días de la 2ª dosis
LUXEMBURGO	3ª dosis en pacientes con inmunosupresión (receptores de trasplante de órganos o de células madre hematopoyéticas y a los pacientes sometidos a quimioterapia linfopénica o terapia inmunosupresora, según un esquema de 1ª-2ª-3ª dosis a las 0, 4 y 12 respectivamente. La 3ª dosis también se puede administrar después de la 12ª semana, en caso de ponerse al día con una vacunación anterior.
MALTA	3ª dosis a inmunosuprimidos y personas en residencias de mayores
NORUEGA	3ª dosis a pacientes con inmunosupresión (trasplante de órganos, inmunodeficiencias, oncológicos, etc)
PAÍSES BAJOS	3ª dosis a personas con un trastorno inmunológico grave: trasplante de órgano sólido, de médula ósea o células madre, paciente oncológicos y oncohematológicos en tratamiento activo, pacientes con tratamiento sustitutivo renal, pacientes con tto inmunosupresor con anti CD-20, micofenolato, ciclofosfamida...
POLONIA	3ª dosis a personas con inmunosupresión
PORTUGAL	3ª dosis a personas con inmunosupresión (trasplantados, oncológicos, VIH, tratamiento inmunosupresor...)
REPÚBLICA CHECA	3ª dosis a los 8 meses de la 2ª, empezando por personal sanitario y personas mayores que viven en residencias. Inscripción voluntaria
RUMANÍA	3ª dosis para personal sanitario y personas vulnerables a los 6 meses de haber recibido la 2ª dosis
SUECIA	<p>UA1:B26na dosis extra de vacuna a aquellas personas con:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trasplante de órgano completo con medicación continua con fármacos inmunosupresores, independientemente del tiempo después del trasplante. -Trasplante de células madre completado con células madre de un donante en los últimos 3 años, o con una enfermedad de injerto contra tos en curso (GVH, una reacción de injerto contra huésped) que requiere tratamiento inmunosupresor. -Pacientes con sistemas inmunitarios gravemente debilitados que se han sometido a terapia con células T con CAR (un tipo de tratamiento contra el cáncer). - Inmunodeficiencia primaria severa. - Tratamiento inmunosupresor actual o recientemente revisado para una enfermedad cancerosa, con un impacto grave continuo en el sistema inmunológico. - Tratamiento actual en curso que reduce en gran medida la respuesta inmunitaria, p. Ej. en enfermedades autoinmunes. - Pacientes en tratamiento de diálisis y pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5. - VIH avanzado. - Personas que, según el médico especialista responsable del paciente, se considere que tienen un impacto grave en el sistema inmunológico y que no están cubiertas anteriormente.

Tabla 2. Recomendación de dosis adicional o de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en otros países fuera de la UE (actualizada 28 septiembre 2021).

PAÍS	RECOMENDACIONES
REINO UNIDO	Etapa 1 se les ofrece una 3ª dosis de vacuna a: adultos de 16 años o más que están inmunosuprimidos y sus contactos domésticos, los que viven en residencias de ancianos y para adultos mayores de 70 años o más o adultos de 16 a 49 años o más que se consideran clínicamente extremadamente vulnerables y sus cuidadores, además de trabajadores sanitarios y de asistencia social de primera línea. Etapa 2. A las siguientes personas se les debe ofrecer una tercera dosis de vacuna de refuerzo COVID-19 tan pronto como sea posible después de la etapa 1,: - todos los adultos mayores de 50 años - adultos de 16 a 49 años que están en un grupo de riesgo de influenza o COVID-19. - contactos domésticos adultos de personas inmunodeprimidas
EEUU	Recomienda que las personas de 65 años o más, las personas institucionalizadas y las personas de 50 a 64 años con determinadas condiciones de riesgo, reciban una dosis de recuerdo de Comirnaty al menos 6 meses después de completar la primovacuna. Otros grupos podrían recibir una dosis de recuerdo tras valoración del riesgo individual
CANADÁ	Los individuos con inmunosupresión moderada a severa que aún no han sido vacunados , deben recibir una serie primaria de tres dosis de una vacuna de ARNm autorizada. Para las personas con inmunosupresión de moderada a grave, que han recibido previamente una serie completa de vacunas COVID-19 con 1 o 2 dosis (con un esquema homólogo o heterólogo que usa ARNm o vacunas de vectores virales), se recomienda una dosis adicional de una vacuna de ARNm. El intervalo mínimo entre la serie primaria y la dosis adicional será de 28 días. Recomiendan además una dosis de recuerdo a las personas que viven en residencias de mayores.
ISRAEL	3ª dosis a toda la población
RUSIA	Ya está administrando vacunas de refuerzo desde julio a las personas vacunadas hace 6 meses o más
INDONESIA	Administrarán una 3ª dosis a los trabajadores sanitarios
TURQUÍA	Administrará una tercera dosis de la vacuna contra el coronavirus a los trabajadores de la salud y a las personas de 50 años o más (independientemente del tipo de vacuna administrada en 1ª y 2ª dosis)
AUSTRALIA	No se recomiendan dosis adicionales

3.3 Residentes en centros de mayores

Existe una amplia evidencia científica de que las personas mayores tienen más riesgo de morbilidad, ingresos hospitalarios y muerte por COVID-19, situación que se agrava si estas personas están institucionalizadas¹⁰⁰.

Por otro lado, el envejecimiento provoca un deterioro del sistema inmunitario o inmunosenescencia, que afecta a todos los elementos de la respuesta inmunitaria, así como al desarrollo de memoria inmunitaria asociada a la vacunación^{101,102,103} y la duración de la misma¹⁰⁴.

Los datos disponibles hasta la fecha obtenidos en la vida real apuntan a que la efectividad de la vacunación es alta en los mayores de 65 años para prevenir la enfermedad grave y la muerte^{2,45,105}. No obstante, estudios más recientes realizados en Israel^{24,106} y Reino Unido²⁵, muestran una caída de la efectividad en mayores y en el periodo en que predomina la circulación de la variante delta. Análisis preliminares de los resultados de los estudios de efectividad en residentes de centros de mayores disponibles en España indican resultados similares a los observados en otros países.

3.4 Recomendaciones

3.4.1. Población general.

- a) Se administrará una dosis de recuerdo con vacunas de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax –la mitad de la dosis habitual en primovacuna–) a las personas de 70 y más años de edad. Esta dosis de recuerdo se administrará a partir de los 6 meses de haber completado la pauta de vacunación (a partir de los 3 meses en caso de haber recibido una dosis de vacuna de Janssen).

Se podrá utilizar cualquier vacuna de ARNm para administrar la dosis de recuerdo, independientemente de la vacuna utilizada en la primovacunación.

b) Personas menores de 70 años que recibieron una dosis de vacuna de Janssen como primovacunación:

- Considerando que la protección generada por la administración de una dosis de vacuna de Janssen parece inferior frente a las nuevas variantes, comparado con la generada por las otras vacunas con pauta de dos dosis (sobre todo con vacunas de ARNm), y a la vista de las evidencias científicas mencionadas en los párrafos anteriores, se recomienda administrar una dosis de recuerdo a todas las personas que recibieron una dosis de vacuna de Janssen. La dosis de recuerdo se realizará con una vacuna de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax), al menos tres meses tras la administración de la vacuna de Janssen y, si es posible, comenzando por aquellas personas en las que el tiempo transcurrido es mayor.
- Debido a la situación epidemiológica actual, y a las variantes predominantes en nuestro medio, no se recomienda la utilización de la vacuna de Janssen para primovacunación.
- Las personas con antecedente de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2, independientemente de la fecha de confirmación, se vacunarán como se especifica a continuación:
 - Si la infección fue antes de que se administrara la vacuna de Janssen y la persona es menor de 65 años, no es necesario administrar dosis de recuerdo.
 - Si la infección fue antes de que se administrara la vacuna de Janssen y la persona tiene entre 65 y 69 años, se administrará la dosis de recuerdo con ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax) al menos tres meses después de haber padecido la infección.
 - Si la infección ocurrió después de la vacunación con Janssen, se administrará la dosis de recuerdo con ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax) al menos tres meses después de haber padecido la infección.

Desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y el Grupo de Trabajo Técnico se continuarán valorando los resultados de los estudios de la efectividad de la vacunación realizados con datos de España para hacer propuestas de recomendaciones de administración de dosis de recuerdo en otros grupos de población.

3.4.2. Personas de muy alto riesgo. Se recomienda la administración de una dosis adicional para completar la pauta de vacunación a las personas con las siguientes condiciones de alto riesgo (Grupo 7 y personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores):

- Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, con primovacunación en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde TPH.
- Receptores de trasplante de órgano sólido, independientemente del tiempo transcurrido.
- Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal).
- Tratamiento quimio y radioterápico en los 6 meses previos por cualquier indicación.
- Inmunodeficiencias primarias.
- Infección por VIH con 200 cel/ml (analítica de los últimos 6 meses).
- Fibrosis quística.
- Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes).
- Tratamiento inmunosupresor:

- Corticoides orales a altas dosis o durante tiempo prolongado y ciertos inmunomoduladores no biológicos:
 - Tratamiento con corticoides orales a altas dosis de manera continuada (equivalente a ≥ 20 mg/día de prednisolona durante 10 o más días consecutivos en los treinta días previos a la vacunación).
 - Tratamiento prolongado con corticoides orales a dosis moderadas (equivalente a ≥ 10 mg/día de prednisolona durante más de cuatro semanas consecutivas en los treinta días previos a la primovacunaación).
 - Altas dosis de corticoides orales (equivalente a > 40 mg/día de prednisolona durante más de una semana) por cualquier motivo en los treinta días previos a la primovacunaación.
 - Tratamiento en los tres meses anteriores a la vacunación con fármacos inmunomoduladores no biológicos, como metotrexato (> 20 mg/semana o > 15 mg/m²/sem, oral o subcutáneo), 6 mercaptopurina ($> 1,5$ mg/kg/día) o azatioprina (> 3 mg/kg/día), ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y sirolimus.
- Inmunomoduladores biológicos. Personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de rituximab) a la primovacunaación terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos:
 - Anticuerpos monoclonales anti TNF o moléculas análogas al receptor de TNF
 - Anticuerpos monoclonales anti-CD20
 - Inhibidores de la proliferación de células B
 - Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T
 - Inhibidores de la interleukina 1 (IL-1)
 - Anticuerpos monoclonales inhibidores de la IL-6
 - Anticuerpos monoclonales IgG1 anti- $\alpha 4\beta 1$ -integrina
 - Anticuerpo monoclonal IgG1 frente a integrina $\alpha 4\beta 7$
 - Anticuerpos monoclonales inhibidores de la IL-12, IL17, IL23
 - Anticuerpos monoclonales anti-CD52
 - Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato
 - Inhibidores de la proteinquinasa.
 - Inhibidores de la familia janus quinasa (JAK)

3.4.2.1. En todas las personas, la vacunación adicional se realizará con vacuna ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,5 ml de Spikevax) y con una separación de al menos 28 días tras la segunda dosis. En las personas que se vacunaron con Vaxzevria o Janssen la dosis adicional se realizará con vacuna ARNm.

3.4.2.2. Recibirán una dosis adicional de vacuna los pacientes que en los dos años anteriores hayan sido receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T siempre que tras el procedimiento hubieran recibido dos dosis de vacunas COVID-19.

En el caso de trasplante reciente, que previo al mismo hubiera recibido dos dosis de vacuna COVID-19, se recomienda comenzar la pauta de vacunación desde el principio e independientemente de las dosis recibidas con anterioridad, comenzando entre dos y seis meses tras el procedimiento.

En el caso de no haber recibido previamente vacunas COVID-19, el esquema de vacunación será de tres dosis

3.4.2.3. En las personas que reciben tratamiento inmunosupresor la dosis adicional puede administrarse durante el tratamiento, a ser posible, 15 días antes del ciclo de medicación que le corresponda. Dada la larga duración y el poder inmunosupresor de algunos de los fármacos, los pacientes se seguirán considerando inmunodeprimidos durante un periodo de 3 meses (6 meses en el caso de recibir Rituximab) posterior a haber recibido la medicación. Las personas que durante este periodo tras el tratamiento hubieran recibido dos dosis de vacuna (y, por tanto, durante el periodo de inmunosupresión explicitado), serán candidatos a recibir una dosis adicional (tercera dosis).

Las personas con antecedente de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2, independientemente de la fecha de confirmación, se vacunarán como se especifica a continuación:

Momento de la infección	Intervalo para administración de dosis adicional
Antes de la primera dosis	A partir de 28 días tras la segunda dosis
Entre la primera y segunda dosis	A partir de 28 días tras la segunda dosis
Después de la segunda dosis	A partir de 28 días tras la segunda dosis, cuando estén completamente recuperadas y haya finalizado el período de aislamiento

3.4.3. **Personas internas en centros residenciales de mayores.** Se administrará una dosis de recuerdo (pudiendo vacunar junto con gripe¹⁰⁷ o adelantarse a ella, en función de la situación epidemiológica y la factibilidad). Para la dosis de recuerdo se utilizará vacuna de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax), a partir de los 6 meses de haber administrado la segunda dosis de primovacuna. Si alguna persona se ha vacunado con Janssen o Vaxzevria, se administrará como dosis de recuerdo una vacuna de ARNm.

Las personas con antecedente de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2, independientemente de la fecha de confirmación, se vacunarán como se especifica a continuación:

Momento de la infección	Intervalo para administración de dosis recuerdo*
Antes de la primera dosis	A partir de los 6 meses tras la segunda dosis
Entre la primera y segunda dosis	A partir de los 6 meses tras la segunda dosis
Después de la segunda dosis	A partir de los 6 meses tras la segunda dosis, cuando estén completamente recuperadas y haya finalizado el período de aislamiento

3.4.4. **Coadministración de vacunas.** Las vacunas de ARNm frente a COVID-19 se pueden administrar de manera concomitante con cualquier vacuna, en lugares anatómicos diferentes^{108,109}, incluida la vacuna frente a gripe¹⁰⁷ y neumococo. No es necesario guardar ningún intervalo temporal entre la administración de vacunas COVID-19 y otras vacunas.

4. Vacunación en grupos de población

4.1 Embarazadas, puerperio y lactantes

Se ha observado un mayor riesgo de COVID grave en las mujeres embarazadas, así como de parto prematuro, preeclampsia y eventos tromboticos, independientemente de las condiciones de riesgo que presente la mujer^{110,111,112}.

Ya en la [Actualización 7 de la Estrategia](#), y dada la evidencia disponible hasta el momento junto con la experiencia de uso en otros países^{113,114,115,116,117}, se acordó recomendar la vacunación a las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia con vacunas de ARNm cuando les corresponda según el grupo de priorización al que pertenezcan. Esta recomendación se realizó tras haberse publicado estudios con amplia población de embarazadas en los que no se encontraron problemas de seguridad relevantes^{118,119,120}. Aunque todavía no se ha establecido el momento idóneo de vacunación para la mayor protección en el recién nacido, las evidencias recientes muestran que no se ha observado incremento en la tasa de abortos espontáneos tras la vacunación^{121,122}. Además, recientemente se ha descrito la presencia de anticuerpos en sangre de cordón, lo que podría indicar protección del neonato¹²³.

Debido a la situación epidemiológica durante la quinta ola, en que se identificó un aumento de la incidencia de infección en embarazadas, con aumento en la hospitalización, ingresos en UCI y casos fatales¹²⁴, además de observar que el riesgo de complicaciones afecta no sólo al tercer trimestre sino también a las fases finales del segundo trimestre¹²⁵, fue especialmente necesario insistir en la recomendación de la vacunación de embarazadas para disminuir el riesgo de complicaciones, tanto para la madre como para el neonato. Así, en el [Acuerdo de la Comisión de Salud Pública del CISNS sobre Vacunación frente a COVID-19 en Mujeres Embarazadas](#) de 3 Agosto 2021, se acordaron las siguientes recomendaciones frente a COVID-19 en embarazadas, elaboradas en colaboración con la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME):

1. Se recomienda la vacunación frente a COVID-19 a las mujeres embarazadas. La vacuna evita complicaciones durante el embarazo, especialmente, si existen factores de mayor riesgo como pueden ser obesidad, edad mayor de 35 años, hipertensión arterial, diabetes o preeclampsia.
2. No existe contraindicación para la vacunación frente a COVID-19 en ningún trimestre del embarazo^{121,122,126}.
3. Se debe facilitar que las mujeres embarazadas lleguen completamente vacunadas al periodo de máximo riesgo de complicaciones en caso de infección por COVID-19 (finales del 2º trimestre y 3º trimestre del embarazo).
4. Se debe priorizar la vacunación de las mujeres embarazadas por su mayor riesgo frente a COVID-19 fomentando estrategias de captación específicas para mujeres embarazadas.
5. Se utilizarán vacunas de ARNm, independientemente de la edad de la gestante. Si la mujer tiene un esquema incompleto con Vaxzevria se completará la pauta con una vacuna de ARNm.
6. Es importante también que las personas del entorno de la embarazada estén correctamente vacunadas frente a COVID-19 y que, tanto embarazadas como convivientes, refuercen las medidas de prevención: Limitar al máximo los contactos; Usar mascarilla; Lavarse las manos; Ventilar los espacios; Mantener la distancia interpersonal; Evitar las aglomeraciones.
7. Si se está planificando un embarazo, es conveniente completar la vacunación antes.
8. Puede consultar el mejor momento para vacunarse con su profesional sanitario.

Respecto a la **vacunación durante la lactancia**, en leche materna no se han encontrado componentes de las vacunas, pero sí anticuerpos que podrían conferir protección a las y los recién nacidos que

reciben lactancia materna de mujeres que han recibido vacunas ARNm¹²⁷, por lo que también se recomiendan estas vacunas para su administración a mujeres en periodo de lactancia y en aquellas que deseen quedarse embarazadas.

Las vacunas de ARNm frente a COVID-19 se pueden administrar de manera concomitante con otras vacunas, en lugares anatómicos diferentes, incluida la vacuna frente a la gripe y dTpa.

4.2 Cambios en las recomendaciones de vacunación

4.2.1 Vacunación de personas menores de 65 años con infección previa por SARS-CoV-2

La [Actualización 8 de la Estrategia](#) plantea la vacunación de personas menores de 65 años con infección previa por SARS-CoV-2 “preferentemente a partir de los seis meses desde la fecha de comienzo de síntomas o la fecha de diagnóstico de la infección”. La evidencia muestra que la gran mayoría de las personas infectadas por SARS-CoV-2 producen anticuerpos neutralizantes además de estimular la inducción de respuesta de células T, que se mantienen al menos doce meses tras la infección¹²⁸. Además, algunos estudios señalan que una dosis de vacuna incrementa los niveles de anticuerpos neutralizantes en estas personas, confiriendo un nivel alto de protección frente a nuevas variantes¹²⁹.

La variante Delta (B.1.617.2) de SARS-CoV-2 es la cepa que de manera predominante está circulando en España. Esta variante, es más transmisible y potencialmente puede reducir la eficacia de los anticuerpos generados frente a otras cepas, así como el poder de neutralización de los mismos (escape inmunológico)^{130,131}.

Teniendo también en cuenta la disponibilidad de vacunas, la Comisión de Salud Pública, a propuesta de la Ponencia de vacunas, acordó (26 de agosto de 2021) adelantar la vacunación de las personas con infección previa por SARS-CoV-2 de 65 o menos años de edad con una sola dosis a partir de las 4-8 semanas después del diagnóstico de la infección, con la finalidad de disponer de protección adicional frente a esta variante lo más precozmente posible. En el caso de tener infección tras haber administrado la primera dosis, se completará la pauta con una segunda dosis cuando estén completamente recuperadas y hayan transcurrido 4-8 semanas de la infección. Esta medida se aplicará a todos los grupos de población (incluyendo a personal sanitario y sociosanitario y a los que trabajan en centros de personas mayores y centros de día), exceptuando las personas residentes en centros de mayores y centros de día (que suelen ser de 65 y más años), grandes dependientes y personas con condiciones de muy alto riesgo incluidas en el grupo 7.

No se recomienda la realización de pruebas serológicas o virológicas antes o después de la vacunación.

4.2.2 Personas de 12 y más años que permanecen sin vacunar

La prioridad actual de la Estrategia en el momento actual es completar la pauta de vacunación, por lo que se vacunará a las personas a partir de 12 años que no se hayan vacunado todavía o no hayan completado la vacunación. La vacunación se realizará con dos dosis de vacuna de ARNm en las personas que no hayan recibido ninguna dosis con anterioridad o una dosis de vacuna ARNm en las personas que hayan pasado la infección o aquellas que hayan recibido una dosis previa, incluyendo Vaxzevria (pauta heteróloga).

5. Vacunación en personas que han recibido una dosis fuera de la UE

En las personas que residen en España que han recibido una dosis de vacunación en otro país y que solicitan la vacunación para completar la pauta, se realizará una valoración individual sobre la vacuna recibida, la fecha en la que se administró y la pauta recomendada. Se plantean tres supuestos:

- Si la primera dosis administrada es de una vacuna autorizada por la Unión Europea y disponible en España, se considerará esa dosis como válida y se administrará la segunda dosis de vacuna de ARNm, dentro del intervalo recomendado o en cuanto sea posible si se excede ese período.
- Si la primera dosis administrada es de una vacuna no autorizada en la Unión Europea y no disponible en España, se considerará como válida la dosis administrada y se le ofrecerá como segunda dosis una vacuna ARNm siguiendo las recomendaciones que se recogen en la tabla 1.
- No se aporta documentación suficiente que permita concluir que se ha recibido vacunación previa. En estos casos, considerando que el interés de la Estrategia es garantizar la protección de las personas mediante vacunación y dado que es muy poco probable que aumenten los riesgos por recibir dosis adicionales de vacunas, se le ofrecerá la pauta de vacunación completa que corresponda de acuerdo con la Estrategia de vacunación en España.

Las personas que hayan recibido la pauta completa de una vacuna autorizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se podrán registrar como tal y, por tanto, no se recomienda que reciban ninguna dosis adicional. Por el contrario, aquellas personas que acudan con pautas completas de vacunas no autorizadas por la OMS, se recomienda administrar una dosis adicional de ARNm.

Por tanto, se considerarán personas con pauta completa de vacunación frente a COVID-19 aquellas que incurran en los siguientes supuestos:

1. Todas aquellas personas que han recibido una pauta completa homóloga de vacunas autorizadas en la UE y disponibles en España, según los esquemas de vacunación recomendados en las [Guías Técnicas](#).
2. Todas aquellas personas que han recibido una pauta heteróloga o mixta de vacunas autorizadas en la UE y disponibles en España, siempre que se respete el intervalo recomendado en las [Guías Técnicas](#) con respecto al tipo de vacuna de la dosis anterior.
3. Todas aquellas personas que han recibido pautas completas de vacunas no autorizadas en la UE ni disponibles en España, según el esquema de la **Tabla 1**.
4. Aquellas personas de 65 años o menos (no pertenecientes al grupo 4 o 7) con antecedente de infección sintomática o asintomática antes de la administración de la primera dosis, e independientemente de la fecha de confirmación, a las que se le ha administrado una sola dosis de vacuna autorizada en la UE y disponible en España. Se considera persona con antecedente de infección aquella que, con fecha anterior a la vacunación, tiene una prueba positiva de infección activa –PDIA- o un resultado positivo de IgG por serología de alto rendimiento (ELISA o CLIA), independiente de la proteína detectada.

Estas definiciones se pueden ver modificadas con la aparición de nueva información científica.

A continuación, se enumeran las vacunas autorizadas (precualificadas) para su uso de emergencia por la OMS¹³²: Comirnaty (Pfizer/BioNtech), Vacuna de Moderna, Vaxzevria (AstraZeneca), Vacuna de Covishield, Vacuna de Janssen, Vacuna de Sinopharm, Vacuna de Sinovac Biotech

Tabla 3. Vacuna a administrar para completar pauta según la vacuna recibida como primera dosis, cuando esta vacuna no está disponible en España (no autorizadas en la UE). Actualizada 28 octubre.

VACUNA	TIPO	PAUTA	RECOMENDACIÓN
Covishield (Institute of India)	Idéntica a Vaxzevria (vector adenovirus de chimpancé con ácido nucleico proteína S de coronavirus)	2 dosis separadas entre 4-12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Si tiene pauta completa no es necesario administrar dosis adicionales. • Si ha recibido una dosis, se completará la pauta con una segunda dosis, a las 8- 12 semanas de haber recibido la primera o cuanto antes si ha pasado más tiempo.
Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	Dos vectores adenovirus (tipos 26 y 5) con ácido nucleico proteína S de coronavirus	2 dosis separadas 3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Si tiene pauta completa, se administrará una dosis adicional de cualquier vacuna autorizada en España. Intervalo mínimo 4 semanas. • Si ha recibido una dosis completar la vacunación con una 2ª dosis de cualquier vacuna autorizada en España a partir de 3 semanas de la dosis anterior.
Sputnik Light (Gam-COVID-Vac)	Vector adenovirus 26 con ácido nucleico proteína S de coronavirus	1 dosis (o como dosis de recuerdo)	Si tiene pauta completa, se administrará una dosis adicional de cualquier vacuna autorizada en España. Intervalo mínimo 4 semanas.
Sinopharm	Coronavirus inactivado	2 dosis (3 en algunos casos), separadas 3-4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Si está vacunado con 1 dosis se administrará una 2ª dosis de cualquier vacuna autorizada en España 4 semanas después de la 1ª dosis. • Si está vacunado con 2 ó 3 dosis no son necesarias dosis adicionales.
Sinovac	Coronavirus inactivado	2 dosis separadas 4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Si está vacunado con 1 dosis se administrará una 2ª dosis de cualquier vacuna autorizada en España 4 semanas después de la 1ª dosis. • Si está vacunado con 2 dosis no son necesarias dosis adicionales.
CanSinoBio	Adenovirus (tipo 5) con ácido nucleico proteína S de	1 dosis	Si está vacunado con 1 dosis se administrará una 2ª dosis de cualquier vacuna autorizada en España 4 semanas después de la 1ª
Covaxin	Coronavirus inactivado	2 dosis separadas 4 semanas	Tanto si tiene pauta completa como incompleta, se administrará una dosis adicional de cualquier vacuna disponible localmente, a partir de los 28 días de la última dosis recibida. *
Abdala	Porción RBD de proteína S de coronavirus	3 dosis separadas 14 días	Tanto si tiene pauta completa como incompleta, se administrará una dosis adicional de cualquier vacuna disponible localmente, a partir de los 14 días de la última dosis recibida.
Soberana 1	Porción RBD de proteína S de coronavirus	2 dosis con separación de 28 días entre dosis y dosis adicional de Soberana plus a los 28 días	Tanto si tiene pauta completa como incompleta, se administrará una dosis adicional de cualquier vacuna disponible localmente, a partir de los 28 días de la última dosis recibida.
Soberana2	Porción RBD de proteína S de coronavirus	2 dosis con separación de 28 días entre dosis y dosis adicional de Soberana plus a los 28 días	Tanto si tiene pauta completa como incompleta, se administrará una dosis adicional de cualquier vacuna disponible localmente, a partir de los 28 días de la última dosis recibida

*Esta vacuna está pendiente de ser incluida en las próximas semanas en la lista de la OMS. En el momento, la recomendación de vacunación en personas con 2 dosis será de no administrar ninguna dosis adicional.

6. Vacunación de viajeros internacionales

En el contexto actual de la Estrategia de vacunación frente a COVID- 19 en España, se prioriza la vacunación en el menor tiempo posible de la población susceptible mayor de 12 años, y ante todo de aquellas personas que carecen de protección frente a la enfermedad, por no haber pasado la infección o no estar aún vacunadas, a este escenario se añade la mayor disponibilidad de dosis, así como la circulación predominante de la variante delta.

Teniendo en cuenta todos estos factores, también la vacunación frente a COVID en el ámbito de los viajeros internacionales ha de extenderse más allá de los viajes considerados de trabajo con unas características específicas (recogidas en el punto 9 de la Actualización 8 de la Estrategia), posibilitando que los Centros de Vacunación Internacional sean puntos complementarios para la administración de vacunas COVID, con motivo de cualquier tipo de viaje internacional.

Así mismo, como el objetivo es la máxima cobertura de vacunación, dejan de ser un criterio para ofertar la vacuna, tanto la duración del viaje como la incidencia acumulada del país de destino.

7. Seguridad de las vacunas tras su autorización

En el último [informe de farmacovigilancia de las vacunas COVID-19](#) (16 de septiembre de 2021) se actualiza la información de los acontecimientos adversos notificados ya identificados para estas vacunas en España y las señales de seguridad que se están evaluando a nivel europeo en el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA. A continuación, se indican las conclusiones principales:

- Vacunas ARNm (Comirnaty y Spikevax):

La evaluación de los casos notificados de miocarditis/pericarditis en adolescentes, que se informó en la [Actualización 8 de la Estrategia](#), concluyó que había una posible asociación causal entre estas patologías y la vacunación. Se han incorporado a la ficha técnica y el prospecto como posibles reacciones adversas muy raras. La mayoría de los casos notificados son en hombres jóvenes, tras la segunda dosis y en los 14 días a la vacunación¹³³. Esta información se ha incluido a la ficha técnica con recomendaciones para profesionales sanitarios y ciudadanos. Además, la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME) ha elaborado un documento dirigido a los profesionales sanitarios para facilitar el diagnóstico, tratamiento y documentación de estos casos. Puede consultarse en este [enlace](#).

- Vacunas de adenovirus (Vaxzevria y vacuna de Janssen):

Se han incorporado a la ficha técnica y al prospecto como posibles reacciones adversas el síndrome de fuga capilar (SFC) y el síndrome de Guillain-Barré. El SFC se ha notificado con una frecuencia muy rara y en la mayoría de los casos en los primeros días después de la vacunación; algunos tuvieron desenlace mortal. En algunos casos eran personas con antecedentes conocidos de SFC, se ha contraindicado la administración de estas vacunas a estas personas. Esta información se ha incorporado a la ficha técnica con recomendaciones para profesionales sanitarios^{134,135}. En cuanto al síndrome de Guillain-Barré, su frecuencia de aparición es también muy rara. En España, hasta el 8 de agosto, se han notificado 32 casos con Vaxzevria y 5 con la vacuna de Janssen. Ninguno de ellos con desenlace mortal. La correspondiente tasa de notificación estimada es 3,3 casos por millón de dosis administrada para Vaxzevria y 2,8 casos por millón de dosis administrada para la vacuna de Janssen. Esta reacción adversa se describe en la ficha técnica y el prospecto de estas vacunas con recomendaciones para profesionales sanitarios y ciudadanos^{136,137}. Asimismo, se ha caracterizado mejor el síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) para Vaxzevria, un riesgo previamente identificado con frecuencia de aparición muy rara, asociado a las vacunas de adenovirus (tal y como se describe en las Actualizaciones 6, 7 y 8 de la Estrategia). Se ha eliminado de la ficha técnica y del prospecto la referencia específica a edad y sexo en la que ocurrían los casos notificados (principalmente en mujeres hasta los 60 años) debido a que la magnitud de las diferencias en estas dos características que se observaban al principio, actualmente son menores. En España no ha habido ningún caso nuevo en personas vacunadas con Vaxzevria y se han notificado un total de 5 casos confirmados o probable en con la vacuna de Janssen.

En la última reunión del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA (en septiembre 2021) se ha identificado trombocitopenia inmune (TPI) como posible reacción adversa de las vacunas de Janssen y Vaxzevria. Además, se ha asociado la vacuna de Janssen con el desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV). Ambas (TPI y TEV) son entidades clínicas diferentes a la trombosis con trombocitopenia, previamente identificado como un riesgo asociado a las vacunas de adenovirus, y tienen una frecuencia de aparición rara. Estas reacciones adversas se van a incorporar a la ficha técnica y al prospecto de la vacuna de Janssen y Vaxzevria (según corresponda) con recomendaciones para profesionales sanitarios y ciudadanos¹³⁸.

Por ahora, ninguno de los acontecimientos adversos notificados ha variado el balance beneficio-riesgo de las diferentes vacunas frente a la COVID-19 como para modificar sus condiciones de autorización.

El perfil de seguridad observado hasta la fecha tras la administración de dosis de recuerdo de las vacunas de ARNm (Comirnaty y Spikevax) en personas que habían recibido ya una pauta completa (dos dosis de la misma vacuna ARNm) es similar al observado cuando recibieron las 2 dosis. Esto está reflejado en sus correspondientes fichas técnicas.

8. Conclusiones de la Actualización 9 modificada de la Estrategia

1. Entre el 27 de diciembre de 2020 y el 14 de octubre de 2021 se ha notificado al Registro de vacunación COVID-19 del SNS la administración de un total de 70.982.052 dosis. Un 89,9% de la población diana (37.868.453 personas) ha recibido al menos 1 dosis, y el 87,9% de la población diana (37.029.165 personas) ha completado la pauta. El 87,9% de la población mayor de 12 años tiene una pauta completa de vacunación. El 31 de agosto de 2021 se alcanzó el hito establecido desde la Comisión Europea de vacunación completa a un 70% de la población en España.
2. La **prioridad de la Estrategia** de vacunación frente a COVID-19 es completar la vacunación en todos los grupos de edad por encima de los 12 años de edad.
3. La pauta completa de primovacuna se realizará, preferiblemente, con la misma vacuna. En aquellas personas que han recibido previamente una dosis de Vaxzevria, se administrará una dosis de una vacuna de ARNm.
4. Administración de **dosis adicionales y dosis de recuerdo**:

4.1 Se administrará una dosis de recuerdo con vacunas de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax - la mitad de la dosis habitual en primovacuna-) a las **personas de 70 y más años de edad**. Esta dosis de recuerdo se administrará a partir de los 6 meses de haber completado la primovacuna. Si alguna persona se ha vacunado con Janssen o Vaxzevria, se administrará como dosis de recuerdo una vacuna de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax).

Las personas de 70 y más años de edad que ya hayan recibido una dosis de recuerdo de Spikevax de 0,5 ml (100 µg de ARNm) se consideran bien vacunadas. No es necesario realizar una vigilancia especial de estas personas.

4.2 Se recomienda administrar una dosis de recuerdo con una vacuna de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax) a las **personas que recibieron una dosis de vacuna de Janssen**. Esta dosis se administrará al menos tres meses tras la administración de la vacuna de Janssen y, si es posible, se comenzará por aquellas personas en las que el tiempo transcurrido es mayor.

Esta recomendación se implantará a partir del 15 de noviembre de 2021, excepto en aquellas personas mayores de 70 años que hayan recibido vacuna de Janssen.

Debido a la situación epidemiológica actual, y a las variantes predominantes en nuestro medio, no se recomienda la utilización de la vacuna de Janssen para primovacuna.

4.3 En **personas de muy alto riesgo** se recomienda la administración de una dosis adicional para completar la pauta de vacunación a las personas con condiciones de alto riesgo, es decir, las personas con condiciones incluidas en el grupo 7 y aquellas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores (ver texto más detallado en apartado 3). En todas ellas la dosis adicional se realizará con vacunas de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,5 ml de Spikevax), a partir de 28 días tras haber completado la primovacuna.

- 4.4** Se administrará una dosis de recuerdo en las **personas internas en centros de mayores**. Se utilizará vacuna de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax), a partir de los 6 meses de haber administrado la primovacunación.
- 4.5** Se podrá utilizar cualquier vacuna de ARNm para administrar la dosis de recuerdo, independientemente de la vacuna utilizada en la primovacunación.
- 4.6** No será necesario recomendar el periodo de espera de 15 minutos tras la administración de la dosis de recuerdo, salvo que la persona tenga antecedentes de reacción alérgica previa.
5. Se recomienda la vacunación frente a COVID-19 en **embarazadas**. Se debe facilitar que las mujeres embarazadas lleguen completamente vacunadas al periodo de máximo riesgo de complicaciones en caso de infección por COVID-19 (finales del 2º trimestre y 3º trimestre del embarazo). También se recomiendan estas vacunas para su administración a mujeres en periodo de **lactancia** y en aquellas que deseen quedarse embarazadas.
6. Las personas de 65 o menos años de edad con infección previa por SARS-CoV-2 se vacunarán con una sola dosis a partir de las 4-8 semanas después del diagnóstico de la infección. En el caso de tener infección por SARS-CoV-2 tras haber administrado la primera dosis, se completará la pauta con una segunda dosis cuando estén completamente recuperadas y hayan transcurrido 4-8 semanas de la infección. No se recomienda la realización de pruebas serológicas o virológicas antes o después de la vacunación.
7. Se aportan recomendaciones para completar la vacunación en personas que han recibido alguna **dosis fuera de España**, tanto de vacunas disponibles en la UE o precualificadas por la OMS como en aquéllas que no lo están. También se tiene en cuenta en la recomendación el poder obtener el Certificado COVID Digital.
8. En los centros de vacunación internacional la vacunación se realizará independientemente del tipo de viaje a realizar o los datos de incidencia de la COVID-19 en el país de destino.
9. Seguridad de las vacunas. Se han actualizado las fichas técnicas de las vacunas autorizadas incluyendo las últimas evaluaciones realizadas desde la EMA. Recientemente (16 de septiembre de 2021) se ha publicado el último [informe de farmacovigilancia](#).
10. Se recomienda seguir las indicaciones que se recogen en las [guías técnicas de las vacunas frente a COVID-19](#).

9. Anexos.

I Esquemas de las características de las vacunas disponibles

Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	
<p>DISTRIBUCIÓN</p> <p><i>Distintos componentes de la vacuna (se mezclan en los centros de vacunación):</i></p> <p>1. Vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cada vial multidosis (0,45 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml tras la dilución. Transportadas directamente desde el fabricante al centro de vacunación (utilizando hielo seco y cajas térmicas de transporte especiales). Cada caja de transporte puede contener entre 1 y 5 bandejas, cada bandeja tiene 195 viales. <p>2. Diluyente: 1,8 ml de solución inyectable de cloruro sódico 0,9% (suero fisiológico)</p> <ul style="list-style-type: none"> Transportadas a los lugares de vacunación a temperatura ambiente (hasta 30°C) <p>3. Caja térmica de transporte, debe devolverse después de su uso.</p>	<p>CENTRO DE ADMINISTRACIÓN</p> <p><i>Almacenamiento:</i></p> <p>A. Congeladores con capacidad de ultracongelación (-90°C a -60°C) Máximo 9 meses</p> <p>B. Congelada (entre -25°C a -15°C) durante 2 semanas.</p> <p>C. Almacenamiento en las cajas térmicas de transporte (-90°C a -60°C):</p> <ul style="list-style-type: none"> Una vez recibida la caja, se debe recargar con hielo seco antes de que transcurran las primeras 24 horas (día 1). Cada 5 días la caja térmica se debe recargar de hielo seco. Cada recarga se realiza con 23 kg de hielo seco. El día 15, las vacunas se trasladan a las neveras (2-8°C). Las vacunas se deberán usar como máximo en 5 días. Las cajas térmicas sólo pueden abrirse 2 veces al día. <p>D. Guardar las dosis recibidas en nevera (2-8°C) y utilizar en 1 mes</p> <p><i>Descongelada pero no reconstituida (2-8°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Debe usarse en periodo máximo de 1 mes (desechar dosis no utilizadas si se supera este tiempo) <p><i>Reconstituida, a temperatura ambiente (máximo 30°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Para descongelar una vacuna ultracongelada (-90 a -60°C), mantener la vacuna 30 minutos a temperatura ambiental (máximo 30°C). Una vez que se ha descongelado la vacuna, debe reconstituirse en un máximo de 2 horas. Si no puede ser, conservar en nevera entre 2-8°C. Debe usarse como máximo 6 horas después de la reconstitución.
<p>DOSIS ASIGNADAS</p> <p><i>Sólo a centros logísticos identificados</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Solicitud mínima de 1 bandeja con 195 viales 	<p>ADMINISTRACIÓN</p> <p><i>Personas ≥12 años de edad</i></p> <p><i>Pauta con 2 dosis de 0,3 ml (intervalo de 21 días entre dosis)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Reconstitución con el diluyente, justo antes de la administración. Las 6 dosis de un vial deben administrarse en las 6 horas siguientes a la reconstitución. Si no se administran durante este tiempo, descartar las dosis. Administración intramuscular (IM). <p><i>Posibilidad de dosis de recuerdo de 0,3 ml</i></p>
<p>EFICACIA</p> <p>La eficacia en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 94,6% (IC95%: 89,9%-97,3%).</p>	<p>SEGURIDAD</p> <p>Los efectos adversos más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (>80%), fatiga o sensación de cansancio (>60%), cefalea (>50%), mialgias y escalofríos (>30%), artralgias (>20%), fiebre e inflamación en el lugar de inyección (>10%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo en pocos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y su frecuencia disminuye con la edad.</p> <p>Además, se han observado casos muy raros de miocarditis y pericarditis</p>

Fuente: Ficha técnica Comirnaty

Spikevax (Moderna)	
DISTRIBUCIÓN Vacuna: <ul style="list-style-type: none"> • Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (-25°C a -15°C). • Viales multidosis (10 dosis de 0,5ml / vial) 	CENTRO DE ADMINISTRACIÓN Almacenamiento: Congelada (-25°C a -15°C) Los viales congelados deben usarse en un periodo máximo de 7 meses. Refrigerada (2 a 8°C) Los viales refrigerados deben usarse en un periodo máximo de 30 días. Para descongelar la vacuna: <ul style="list-style-type: none"> • Descongelar en la nevera, a temperatura entre 2-8°C durante 2,5 horas. Posteriormente, mantener el vial 15 minutos a temperatura ambiente antes de administrar. • Alternativamente, descongelar a temperatura ambiente (15-25°C) durante 1 hora. Después de descongelar, no volver a congelar de nuevo. Temperatura ambiente (máximo 25°C) <ul style="list-style-type: none"> • Desde que el vial se saca de la nevera (temperatura entre 8°C y 25°C) debe usarse como máximo en 24 horas. • Una vez que el vial se ha perforado, la totalidad de dosis deben administrarse en un máximo de 19 horas (entre 2°C y 25°C). • Desechar dosis no usadas si se supera el tiempo.
DOSIS ASIGNADAS Sólo a centros logísticos identificados <ul style="list-style-type: none"> • Solicitud mínima de dosis una caja con 10 viales • Mantener a -20°C 	ADMINISTRACIÓN Personas ≥12 años de edad Pauta con 2 dosis de 0,5 ml (intervalo de 28 días entre dosis) <ul style="list-style-type: none"> • No necesita reconstitución • Agite suavemente el vial antes de retirar una dosis. No agitar vigorosamente. • Administración intramuscular (IM). Posibilidad de dosis de recuerdo de 0,25 ml
EFICACIA La eficacia en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 a partir de 14 días tras la segunda dosis fue del 93,6% (IC95%: 88,5%-96,4%).	SEGURIDAD Los efectos adversos más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (92%), fatiga (70%), cefalea (64,7%), mialgias (61,5%), artralgias (46,4%), escalofríos (45,4%), náuseas/vómitos (23%), fiebre (15,5%), inflamación en el lugar de inyección (14,7%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo unos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y su frecuencia disminuye con la edad. Además, se han observado casos muy raros de miocarditis y pericarditis También se han descrito reacciones cutáneas tardías cercanas al lugar de inyección que ocurren unos 7 días (entre 2 y 12 días) después de recibir la vacuna de Moderna y que fueron descritas como placas rosáceas edematosas, pruriginosas y dolorosas. Esta reacción puede aparecer antes tras la segunda dosis. Suelen resolverse en unos 5 días, pero en algunos casos pueden persistir hasta 21 días. Esta reacción tras la primera dosis no es una contraindicación para la administración de la segunda dosis.

Fuente: Ficha técnica vacuna COVID-19 Moderna

Vaxzevria (AstraZeneca)	
DISTRIBUCIÓN Vacuna: <ul style="list-style-type: none"> • Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (2-8°C) • Viales multidosis <ul style="list-style-type: none"> ○ (10 dosis de 0,5ml / vial) • Cajas de 10 viales (100 dosis) 	CENTRO DE ADMINISTRACIÓN Almacenamiento: Refrigerada (2-8 °C) <ul style="list-style-type: none"> • Los viales refrigerados deben usarse en un periodo máximo de 6 meses A Tª ambiente <ul style="list-style-type: none"> • Tras pinchar el vial para extraer la primera dosis, la vacuna debe usarse en las 6 horas siguientes si se conserva a temperatura ambiente (hasta 30°C) o 48h si se conserva en frigorífico entre 2 y 8°C; una vez transcurrido este tiempo, la vacuna debe desecharse.
DOSIS ASIGNADAS Sólo a centros logísticos identificados <ul style="list-style-type: none"> • Solicitud mínima de dosis una caja con 10 viales • Mantener a 2-8 °C 	ADMINISTRACIÓN Personas ≥60 años de edad Pauta con 2 dosis (de 0,5 ml) separadas entre 10 y 12 semanas <ul style="list-style-type: none"> • No necesita reconstitución • Administración intramuscular (IM).
EFICACIA La eficacia en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 y con un intervalo entre dosis de 10-12 semanas, a partir de 15 días tras la segunda dosis, se sitúa alrededor del 80%.	SEGURIDAD Los efectos adversos más frecuentes fueron sensibilidad en el lugar de inyección (63,7%), dolor en el lugar de inyección (54,2%), fatiga (53,1%), cefalea (52,6%), mialgias (44%), artralgias (26,4%), escalofríos (31,9%), náuseas (21,9%), fiebre (7,9%) siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo unos días tras la vacunación. Estas reacciones son más leves y menos frecuentes tras la segunda dosis. Las personas de mayor edad presentaron menor frecuencia de reacciones adversas y de intensidad leve. Existe un riesgo muy infrecuente de trombosis con trombocitopenia, sobre todo en personas menores de 60 años y mujeres. También se han producido algunos casos del síndrome de fuga capilar, con una frecuencia no conocida. De forma muy rara se han observado casos de Síndrome de Guillain-Barré. Se puede utilizar paracetamol como tratamiento profiláctico o sintomático para reducir estos síntomas, sin que su uso interfiera en la respuesta inmune ¹³⁹ .

Fuente: Ficha técnica vacuna COVID-19 AstraZeneca y recomendaciones de las Administraciones Sanitarias

COVID-19 Vaccine Janssen	
<p>DISTRIBUCIÓN</p> <p>Vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (congelada a -25°C a -15°C o refrigerada a 2°C y 8°C) Viales multidosis (al menos 5 dosis de 0,5ml / vial) 	<p>CENTRO DE ADMINISTRACIÓN</p> <p>Almacenamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Congelada (-25°C a -15°C) Los viales deben usarse un período máximo de 2 años Refrigerada (2°C a 8°C) Los viales refrigerados deben usarse en un período máximo de 3 meses. <p>Para descongelar la vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> En la nevera, entre 2°C a 8°C, durante 12 horas si es una caja completa de 10 viales o 2 horas los viales individuales. A temperatura ambiente (máximo 25°C), para su uso inmediato, durante unas 2 horas si es una caja completa de 10 viales o 1 hora en caso de viales individuales. <p>Después de descongelar no se puede volver a congelar.</p> <p>Temperatura ambiente (entre 9°C y 25°C)</p> <ul style="list-style-type: none"> Desde que el vial se saca de la nevera (2°C-8°C) debe usarse como máximo en 12 horas. Una vez que se ha perforado el vial, la totalidad de dosis deben administrarse en un máximo de 3 horas. Desechar dosis si se supera ese tiempo.
<p>DOSIS ASIGNADAS</p> <p>Sólo a centros logísticos identificados.</p> <ul style="list-style-type: none"> Solicitud mínima de dosis una caja con 10 o 20 viales. Mantener congelada (entre -25°C y -15°C) o refrigerada (entre 2°C y 8°C) 	<p>ADMINISTRACIÓN</p> <p>Personas ≥18 años</p> <p>Pauta con 1 dosis de 0,5 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> No necesita reconstitución. Girar suavemente el vial en posición vertical durante 10 segundos, sin agitar. Administración intramuscular (IM).
<p>EFICACIA</p> <p>En participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, a partir de 14 días tras la administración, se observó una eficacia del 66,9% (IC95%: 59-73,4); en 65 años o más la eficacia fue del 82,4% (IC95%: 63,9-92,4), en 75 años o más la eficacia fue del 100% (IC95%: 45,9-100) y en 18 a 64 años del 64,2% (IC95%: 55,3-71,6).</p> <p>La eficacia frente a enfermedad grave por COVID-19 fue del 76,7% (IC95%: 54,5-89,1) a los 14 días de la vacunación y del 85,4% (IC95%: 54,1-96,9) a los 28 días de la vacunación</p>	<p>SEGURIDAD</p> <p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (>40%), cefalea, fatiga y mialgias (>30%), náuseas (<15%) y fiebre (9%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo en pocos días tras la vacunación. Existe un riesgo muy infrecuente de trombosis con trombocitopenia, sobre todo en personas menores de 60 años y mujeres.</p> <p>También se han producido algunos casos del síndrome de fuga capilar, con una frecuencia no conocida.</p> <p>De forma muy rara se han observado casos de Síndrome de Guillain-Barré.</p>

Fuente: Ficha técnica vacuna COVID-19 Janssen y recomendaciones de las Administraciones Sanitarias

II Principales cambios con respecto a la Actualización 9

Sección	Cambios
1. Introducción	Justificación de la ‘Actualización 9 modificada’
3. Dosis adicionales y dosis de recuerdo	<p>Inclusión de las nuevas recomendaciones acordadas en la Comisión de Salud Pública del 26 y 28 octubre de 2021:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis de recuerdo de vacuna Spikevax con 0.25ml (50µg) - la mitad de la dosis habitual en primovacunación - en personas de 70 o más años de edad. - Dosis de recuerdo con una vacuna ARNm a todas las personas que recibieron una dosis de vacuna Janssen. <p>Nuevo apartado 3.1.3 ‘Personas que recibieron vacuna de Janssen’ y secciones 3; 3.4.1; 3.4.2.1 y 3.4.3 modificadas en consecuencia a estas nuevas recomendaciones.</p> <p>Aclaración de que se puede utilizar cualquier vacuna de ARNm para administrar la dosis de recuerdo, independientemente de la vacuna utilizada en la primovacunación.</p> <p>3.4.4. Coadministración de vacunas: Aclaración de que no es necesario guardar ningún intervalo temporal entre la administración de vacunas COVID-19 y otras vacunas.</p>
5. Vacunación en personas que han recibido una dosis fuera de la UE	Inclusión de Vacuna Sputnik Light a la Tabla 3
7. Seguridad de las vacunas tras su autorización	Seguridad de dosis de recuerdo de las vacunas de ARNm
8 Conclusiones de la Actualización 9 modificada de la Estrategia	<p>Actualización en línea con los cambios anteriores</p> <p>Eliminación de la necesidad del periodo de espera de 15 minutos tras la administración de dosis de recuerdo.</p>

10. Referencias bibliográficas

- ¹ Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. Análisis de la efectividad y el impacto de la vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores en España. 25 de abril de 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm
- ² Mazagatos C, Monge S, Olmedo C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccination in preventing infections, hospitalizations and mortality in elderly residents in long-term care facilities (LTCF) in Spain. *Euro Surveill.* 2021;26(24):pii=2100452
- ³ Monge S, Olmedo C, Alejos B, Lapeña MF, Sierra MJ, Limia A; COVID-19 Registries Study Group2. Direct and Indirect Effectiveness of mRNA Vaccination against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Long-Term Care Facilities, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2021 Oct;27(10):2595-2603.
- ⁴ Martínez-Baz I, Trobajo-Sanmartín C, Miqueleiz A, et al. Product-specific COVID-19 vaccine effectiveness against secondary infection in close contacts, Navarre, Spain, April to August 2021. *Euro Surveill.* 2021 Sep;26(39). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100894. PMID: 34596016
- ⁵ Cabezas C, Coma E, Mora-Fernández N, et al. Effects of BNT162b2 mRNA Vaccination on COVID-19 Disease, Hospitalisation and Mortality in Nursing Homes and Healthcare Workers: A Prospective Cohort Study Including 28,594 Nursing Home Residents, 26,238 Nursing Home Staff, and 61,951 Healthcare Workers in Catalonia. *The Lancet* (Preprint 9 April 2021). Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3815682
- ⁶ Martínez-Baz I, Miqueleiz A, Casado I, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection and hospitalisation, Navarre, Spain, January to April 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(21):pii=2100438. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.21.2100438>
- ⁷ Nicolay N, Innocenti F, Beauté J, et al. Initial Assessment of impact of COVID-19 vaccination in people aged 80 years and over in 15 EU/EEA countries, December 2020 to May 2021. *Pendiente de publicación*
- ⁸ ECDC. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. Technical report, 1 September 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-public-health-considerations-additional-vaccine-doses>
- ⁹ European Medicines Agency. News 25/10/2021 Spikevax: EMA recommendation on booster. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster>
- ¹⁰ FDA news release, 20 October 2021. Coronavirus (COVID-19) update: FDA takes additional actions on the use of a booster dose for COVID-19 vaccines. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-additional-actions-use-booster-dose-covid-19-vaccines>
- ¹¹ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Administración de dosis adicionales en personas que han recibido una pauta completa de vacunación frente a COVID-19. Aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS, 7 septiembre 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Administracion_de_dosis_adicionales_en_personas_que_han_recibido_una_pauta_completa_de_vacunacion_frente_a_COVID-19_7_sept.2021.pdf
- ¹² Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de administración de dosis adicionales y dosis de recuerdo frente a COVID-19. Aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS, 16 septiembre 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_dosis_adicionales.pdf
- ¹³ Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19. *medRxiv* 2021.07.28.21261159; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159>
- ¹⁴ Doria Rose N, Suthar M. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Eng J Med* 2021; 384: 2259-2261.
- ¹⁵ El Sahly HM, LR, B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med* 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2113017

- ¹⁶ Pegu A, O’Connell S, Schmidt S, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine–induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 12 Aug 2021:eabj4176. DOI: 10.1126/science.abj4176
- ¹⁷ Barouch D, Stephenson K, Sadoff J, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Eng J Med*. DOI: 10.1056/NEJMc2108829
- ¹⁸ Shrotri M, Navaratnam A, Nguyen V, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *The Lancet*, July 15, 2021. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01642-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01642-1)
- ¹⁹ Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *MMWR Early release* August 18, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e3.htm>
- ²⁰ Fowlkes A, Gaglani M, Groover K et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. *MMWR Early release* August 24, 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e4.htm?s_cid=mm7034e4_x
- ²¹ Tenforde M, Self W, Naioti E, et al. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021. *MMWR Early release* August 14, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e2.htm>
- ²² Griffin J, Haddix M, Danza Ph et al. SARS-CoV-2 Infections and Hospitalizations Among Persons Aged ≥16 Years, by Vaccination Status — Los Angeles County, California, May 1–July 25, 2021. *MMWR Early release* 24 August, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e5.htm>
- ²³ Israel A, Merzon E, Schäffer A, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARSCoV-2 infection in a large cohort. *medRxiv* Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.08.03.21261496>
- ²⁴ Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study. *medRxiv* Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.07.29.21261317>
- ²⁵ Pouwels K, Pritchard E, Matthews Ph, et al. Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. Disponible en: <https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/finalfinalcombinedve20210816.pdf>
- ²⁶ Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses. OMS. 10 de agosto 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>
- ²⁷ EMA and ECDC update on COVID-19. 14 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-update-covid-19>
- ²⁸ EMA. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters. 4 octubre de 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>
- ²⁹ Joint CDC and FDA Statement on Vaccine Boosters. 8 julio de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-vaccine-boosters>
- ³⁰ CDC. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
- ³¹ Scott J, Richterman A, Cevik M. Covid-19 vaccination: evidence of waning immunity is overstated *BMJ* 2021; 374 :n2320 doi:10.1136/bmj.n2320
- ³² Breathnach AS, Duncan CJA, Bouzidi KE, et al. Prior COVID-19 protects against reinfection, even in the absence of detectable antibodies. *J Infect.* 2021 Aug; 83(2): 237-279.
- ³³ Grupo de trabajo de efectividad de vacunación COVID-19. Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España. 2º informe, 13 de octubre de 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectividad_VacunacionCOVID-19_Espana.pdf
- ³⁴ Martínez-Baz I, Trobajo-Sanmartín C, Miqueleiz A, et al. Product-specific COVID-19 vaccine effectiveness against secondary infection in close contacts, Navarre, Spain, April to August 2021. *Euro Surveill* 2021; 26(39): pii=2100894. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100894>

- ³⁵ Borobia A, Carcas A, Pérez-Olmeda M et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 398(10295): 121-130.
- ³⁶ Liu X, Shaw R, Stuart A, 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* 2021; 398(10303): 856-869.
- ³⁷ Tenbusch T, Schumacher S, Vogel E, et al. Heterologous prime–boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**(9): 1212-1213.
- ³⁸ Schmidt T, Klemis V, Schub D, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA Vaccination. *Nat Medicine* 2021; 27: 1530-1535.
- ³⁹ Benning L, Töllner M, Hidmark A, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 Prime-Boost Vaccination Induces Strong Humoral Responses among Health Care Workers. *Vaccines* 2021; 9: 857.
- ⁴⁰ Barros-Martins J, Hammerschmidt S, Cossmann A et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Medicine* 2021; 27: 1525-1529.
- ⁴¹ Dimeglio Ch, Herin F, Da-Silva I et al. Heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination: neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* published 12 August, 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab705>
- ⁴² Atmar R, Kirsten L, Deming M, et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>
- ⁴³ Gilbert P, Montefiori D, McDermott A, et al. Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial. medRxiv 2021. DOI: 10.1101/2021.08.09.21261290
- ⁴⁴ Huat N, Ming Er Lim J, Gill U et al. Differential immunogenicity of homologous versus heterologous boost in Ad26.COV2.S vaccine recipients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.14.21264981>
- ⁴⁵ Whitaker H, Tsang R, Byford R, et al. Pfizer-BioNTech and Oxford AstraZeneca COVID-19 vaccine effectiveness and immune response among individuals in clinical risk groups. <https://khub.net/documents/135939561/430986542/RCGP+VE+riskgroups+paper.pdf/a6b54cd9-419d-9b63-e2bf-5dc796f5a91f>
- ⁴⁶ Chodick G, Tene L, Rotem R, et al. The effectiveness of the two-dose BNT162b2 vaccine: analysis of real world data. *Clinical Infectious Diseases*, ciab438, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab438>
- ⁴⁷ Khan N, Mahmud N. [Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a Veterans Affairs Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients with Diverse Exposure to Immunosuppressive Medications](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.044). *Gastroenterology* DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.044>
- ⁴⁸ Tenforde M, Patel M, Ginder A, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21259776>
- ⁴⁹ Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: a systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer*. 2020; 139: 43-50.
- ⁵⁰ Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430-440.
- ⁵¹ Lewis N, Chu V, Ye D, et al. Household Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 in the United States. *Clin Infect Dis* ciab1166, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1166>
- ⁵² Abdul-Jawad S, Baù L, Alaguthurai T, et al. Acute immune signatures and their legacies in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infected cancer patients. *Cancer Cell* 2021; 39: 257–75.e6.
- ⁵³ Tenforde M, Patel M, Ginde A, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21259776>
- ⁵⁴ Chemaitelly H, AlMukdad S, Joy J, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in immunosuppressed kidney transplant recipients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.07.21261578>
- ⁵⁵ Corey L, Beyrer C, Cohen MS, et al. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6): 562-566.
- ⁵⁶ Choi B, Choudhary M, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Eng J Med* 2020; 383: 2291-2293.

- ⁵⁷ Kemp S, Collier D, Datir R, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature* 2021; 592(7853):277-282
- ⁵⁸ Mazzola A, Todesco E, Drouin S, et al. Poor Antibody Response after Two Doses of SARS-CoV-2 vaccine in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab580/6309017>
- ⁵⁹ Sattler A, Halleck F, Kotsch K. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest* 2021; 31:e150175
- ⁶⁰ Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski A, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci. Immunol* 2021. 10.1126/sciimmunol.abj1031
- ⁶¹ Boyarsky B, Werbel W, Avery R, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021;325:2204-2206.
- ⁶² Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-Cov-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant* 2021 <https://doi.org/10.1111/ajt.16615>
- ⁶³ Moor M, Suter-Riniker F, Horn M, et al. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV2 in patients with a history of CD20-B-cell depleting therapy. *MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.04.21259848>*
- ⁶⁴ Sormani M, Inglese M, Schiavetti I et al. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3886420
- ⁶⁵ Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 1–8.
- ⁶⁶ Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021;137:3165-3173
- ⁶⁷ Parry H, McIlroy G, Bruton R, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3845994
- ⁶⁸ Lin S, Kennedy N, Saifuddin A, et al. Covid-19 vaccine-induced antibodies are attenuated and decay rapidly in infliximab treated patients. DOI:10.21203/rs.3.rs-755879/v1.
- ⁶⁹ Guerrieri S, Lazzarin S, Zanetta, et al. Serological response to SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis patients treated with fingolimod or ocrelizumab: an initial real-life experience. *J Neurol* 2021. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8241206/pdf/415_2021_Article_10663.pdf
- ⁷⁰ Connolly C, Boyarsky B, Rudy J. Absence of Humoral Response After Two-Dose SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: A Case Series. *Ann Intern Med* 2021. <https://doi.org/10.7326/M21-1451>
- ⁷¹ Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2021. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220647
- ⁷² Deepak P, Kim W, Paley M, et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2. *Ann Intern Med* 31 August 2021. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-1757>
- ⁷³ Hadjadj J, Planas D, Ouedrani A, et al. Immunogenicity of BNT162b2 vaccine Against the Alpha and Delta Variants in Immunocompromised Patients. *medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.08.21261766>*
- ⁷⁴ Redjoul R, Le Bouter A, Beckerich F, et al. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01594-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01594-4)
- ⁷⁵ Mrak D, Tobudic M, Koblischke M, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis* 2021. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220781

- ⁷⁶ Mahil SK, Bechman K, Raharja A, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jul 8. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00212-5. Epub ahead of print.
- ⁷⁷ Predecki M, Clarke C, Edwards H, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2021-220626
- ⁷⁸ Ruddy J, Boyarsky B, Werbel W, et al. Safety and Antibody Response to the First Dose of SARS-CoV-2 messenger RNA Vaccine in Persons with HIV. *AIDS* 2021. doi: 10.1097/QAD.0000000000002945
- ⁷⁹ Woldemeskel B, Karaba A, Garliss C, et al. The BNT162b2 mRNA Vaccine Elicits Robust Humoral and Cellular Immune Responses in People Living with HIV. *Clinical Infectious Diseases* 2021. ciab648, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab648>
- ⁸⁰ Frater J, Ewer K, Ogbe A, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. *The Lancet* 2021. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3018%2821%2900103-X>
- ⁸¹ Woldemeskel B, Karaba A, Garliss C, et al. The BNT162b2 mRNA Vaccine Elicits Robust Humoral and Cellular Immune Responses in People Living with HIV. *Clin Infect Dis* 2021. ciab648, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab648>
- ⁸² Frater J, Ewer K, Ogbe A, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. *The Lancet* 2021. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3018%2821%2900103-X>
- ⁸³ Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *CJASN* 2021. doi: 10.2215/CJN.03500321
- ⁸⁴ Yau K, Abe K, Naimark D, et al. Evaluation of the SARS-CoV-2 Antibody Response to the BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Hemodialysis. *JAMA Network Open* 2021;4:e2123622
- ⁸⁵ Longlune M, Nogier M, Miedougé M et al. High immunogenicity of a messenger RNA based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. gfab193, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab193>
- ⁸⁶ Bergman P, Blennow O, Hansson L, et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.07.21263206>
- ⁸⁷ Oliver S. Data and clinical considerations for additional doses in immunocompromised people. ACIP Meeting Minutes. July, 22, 2021
- ⁸⁸ Ali N, Alnazari N, Mehta S, et al. Development of COVID-19 Infection in Transplant Recipients After SARS-CoV-2. *Transplantation* 2021. doi: 10.1097/TP.0000000000003836
- ⁸⁹ Caillard S, Chavarot N, Bertrand D, et al; French Society of Transplantation. Occurrence of severe COVID-19 in vaccinated transplant patients. *Kidney Int* 2021. doi:10.1016/j.kint.2021.05.011
- ⁹⁰ Qin C, Moore L, Anjan S, et al. Risk of Breakthrough SARS-CoV-2 Infections in Adult Transplant Recipients. *Transplantation* 2021. DOI: 10.1097/TP.0000000000003907
- ⁹¹ Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Eng J Med* 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2108861
- ⁹² Werbel W, Boyarsky B, Ou M. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* 2021. <https://doi.org/10.7326/L21-0282>
- ⁹³ Massa F, Cremoni M, Gerard A et al. Safety and Cross-Variant Immunogenicity of a Three-dose COVID-19 mRNA Vaccine Regimen in Kidney Transplant Recipients. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3890865
- ⁹⁴ Benotmane I, Gautier G, Perrin P, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA* 2021. doi:10.1001/jama.2021.12339
- ⁹⁵ Karaba A, Zhu X, Liang T, et al. A Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine Increases Neutralizing Antibodies Against Variants of Concern in Solid Organ Transplant Recipients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261914>

-
- ⁹⁶ Re D, Seitz-Polski B, Carles M, et al. Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients with lymphoid malignancies. Research Square. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-727941/v1>
- ⁹⁷ Longlune M, Nogier M, Miedougé M et al. High immunogenicity of a messenger RNA based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. gfab193, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab193>
- ⁹⁸ Hall V, Ferreira V, Ku T, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Eng J Med* 2021; 385: 1244-1246. DOI: [10.1056/NEJMc2111462](https://doi.org/10.1056/NEJMc2111462)
- ⁹⁹ Department of Health. The Green Book. Chapter 14a. COVID-19-SARS-CoV-2. 30 July 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1007737/Greenbook_chapter_14a_30July2021.pdf
- ¹⁰⁰ ECDC. Surveillance of COVID-19 at longterm care facilities in the EU/EEA. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-long-term-care-facilities-surveillanceguidance.pdf>
- ¹⁰¹ Gustafson CE, Chulwoo K, Weyand C, et al. Influence of immune aging on vaccine responses. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1309–21
- ¹⁰² Schwarz T, Tober-Lau P, Hillus D, et al. Delayed Antibody and T-Cell Response to BNT162b2 Vaccination in the Elderly, Germany. *Emerg Infect Dis* 2021;27:2174-2178
- ¹⁰³ Valiathan R, Ashman M, Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol*. 2016;83(4):255-266.
- ¹⁰⁴ Tober-Lau P, Schwarz T, Vanshylla K, et al. Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in the elderly and in younger health care workers. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.26.21262468>
- ¹⁰⁵ Salazar P, Link N, Lamarca K, et al. High coverage COVID-19 mRNA vaccination rapidly controls SARS-CoV-2 transmission in Long-Term Care Facilities. medRxiv preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.08.21255108>
- ¹⁰⁶ Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. medRxiv 2021.08.24.21262423; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>
- ¹⁰⁷ Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al. The safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults: a phase IV, multicentre randomised controlled trial with blinding (ComFluCOV). Disponible en: SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3931758>
- ¹⁰⁸ Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(No. RR-5):1–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7005a1>
- ¹⁰⁹ National Immunisation Schedule Evaluation Consortium (NISEC) data [unpublished], referenced in the JCVI Interim Statement regarding a potential COVID-19 Booster vaccine programme for winter 2021 to 2022 (30/06/2021). Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-advice-on-a-potential-coronavirus-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022/jcvi-interim-advice-potential-covid-19-booster-vaccine-programme-winter-2021-to-2022>
- ¹¹⁰ Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-1647.
- ¹¹¹ Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021; 181(5): 714-717.
- ¹¹² San-Juan R, Barbero P, Fernández-Ruiz M. Incidence and clinical profiles of COVID-19 pneumonia in pregnant women: A single-centre cohort study from Spain. *E Clin Med* 2020; 23: 100407. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100407>
- ¹¹³ Public Health England. COVID-19 vaccination: a guide for all women of childbearing age, pregnant or breastfeeding. PHE; 2021. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-women-of-childbearing-age-currently-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding/covid-19-vaccination-a-guide-for-women-of-childbearing-age-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding>
-

-
- ¹¹⁴ Public Health England. JCVI issues new advice on COVID-19 vaccination for pregnant women. Press release. 16 April 2021. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-new-advice-on-covid-19-vaccination-for-pregnant-women>
- ¹¹⁵ An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Recommendations on the use of COVID-19 Vaccines. May 2021. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines.html>
- ¹¹⁶ Joint statement between RANZCOG and ATAGI about COVID-19 vaccination for pregnant women. 9 June 2021. Disponible en: <https://www.health.gov.au/news/joint-statement-between-ranzcog-and-atagi-about-covid-19-vaccination-for-pregnant-women>
- ¹¹⁷ Belgium. Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement. Avis 9622 - Vaccination contre la COVID-19 chez la femme enceinte. Disponible en: <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9622-vaccination-contre-la-covid-19-chez-la-femme-enceinte>
- ¹¹⁸ Prevention CfDCA. V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry. U.S. CDC; 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>
- ¹¹⁹ CDC. V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>
- ¹²⁰ Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. New England Journal of Medicine. 2021. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104983>
- ¹²¹ Zauche L, Wallace B, Smoots A, et al. Receipt of mRNA Covid-19 vaccines and risk of spontaneous abortion. N Eng J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2113891
- ¹²² Kharbanda E, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. JAMA 2021. doi: 10.1001/jama.2021.15494
- ¹²³ Trostle ME, Agüero-Rosenfeld ME, Roman AS, Lighter JL. High antibody levels in cord blood from pregnant women vaccinated against COVID-19. Am J Obstet Gynecol MFM. 2021 Sep 13:100481. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100481. Epub ahead of print. PMID: 34562636; PMCID: PMC8455300
- ¹²⁴ Villar J, Ariff S, Gunier R, Thiruvengadam R, Rauch S. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA pediatrics [Internet]. 22 de abril de 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33885740/>
- ¹²⁵ Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ; UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2
- ¹²⁶ Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. Am J Obstet Gynecol 2021 March 24.
- ¹²⁷ Hall S. COVID vaccines and breastfeeding: what the data say. Nature 2021; 594: 492-494. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01680-x>
- ¹²⁸ Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature 595, 426–431 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9>
- ¹²⁹ Sapkal GN, Yadav PD, Sahay RR, et al. Neutralization of Delta variant with sera of Covishield vaccinees and COVID-19 recovered vaccinated individuals. bioRxiv 2021.07.01.450676; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.01.450676>
- ¹³⁰ Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature 596, 276–280 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>
- ¹³¹ Havervall S, Marking U, Gordon M, et al. Neutralization of VOCs including Delta one year post COVID-19 or vaccine. <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261951> doi: medRxiv preprint
- ¹³² World Health Organisation. Regulation and Prequalification. 3 junio 2021. Disponible en: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/covid-19>
- ¹³³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad MUH(FV) 11/2021, 9 julio 2021. Vacunas frente a la COVID-19: conclusiones de la evaluación del riesgo de miocarditis/pericarditis. Disponible
-

en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vacunas-frente-a-la-covid-19-conclusiones-de-la-evaluacion-del-riesgo-de-miocarditis-pericarditis/>

- ¹³⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad MUH (FV) 08/2021, 11 de junio 2021. Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y síndrome de fuga capilar sistémica. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-y-sindrome-de-fuga-capilar-sistemica/>
- ¹³⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad MUH (FV) 12/2021, 12 julio 2021. Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen y riesgo de síndrome de fuga capilar Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-janssen-y-riesgo-de-sindrome-de-fuga-capilar/>
- ¹³⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad MUH(FV) 14/2021, 10 septiembre 2021. Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y riesgo de síndrome de Guillain-Barré. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vaxzevria-y-riesgo-de-sindrome-de-guillain-barre/>
- ¹³⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad MUH(FV) 13/2021, 23 de julio 2021. Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen y riesgo de síndrome de Guillain-Barré. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-janssen-y-riesgo-de-sindrome-de-guillain-barre/>
- ¹³⁸ European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27-30 September 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-september-2021>
- ¹³⁹ Folegatti P, Ewer K, Parvinder, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet 2020; 396:467-478.