

*Actualización 11*

# Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España

---

Recomendaciones acordadas en la Comisión de Salud Pública tras revisión y propuesta realizada por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones junto con el Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 y el Grupo de Trabajo de Vacunación COVID-19 en la Población Infantil

*8 de febrero de 2022*

**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**

## Elaboración de la Actualización 11

La Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, junto con el Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19 y el Grupo de trabajo de vacunación COVID-19 en la población infantil\* ha realizado la revisión de la evidencia disponible en cada uno de los apartados, así como una propuesta de recomendaciones.

Las recomendaciones mostradas en la Actualización 11 son las acordadas por parte de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud tras valoración de la propuesta enviada desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.

La elaboración del documento se ha realizado por el Área de Programas de Vacunación (Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención, Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad): Aurora Limia Sánchez, Carmen Olmedo Lucerón, Laura Sánchez-Cambronero Cejudo, Sonia Fernández Conde, Ana Fernández Dueñas y Elena Cantero Gudino (Tragsatec); con apoyo de José Antonio Navarro Alonso (Consultor Honorario Permanente de la DGSP).

*Coordinación: Aurora Limia Sánchez*

Apoyo de labores administrativas: Laura Molinera Gómez

## Contenido

Elaboración de la Actualización 11 .....	2
Contenido.....	2
1. Introducción .....	3
2. Datos de la vacunación en España .....	3
3. Vacuna Nuvaxovid (Novavax).....	4
4. Grupos a vacunar con dosis de recuerdo.....	5
4.1 Dosis de recuerdo en personas con condiciones de riesgo .....	6
5. Personas con inmunosupresión que no responden a la vacunación.....	6
6. Intervalos para la vacunación frente a COVID-19 tras haber pasado la infección.....	9
6.1 Intervalo entre la infección tras pauta completa de vacunación y la dosis de recuerdo en la población adulta .....	9
6.2 Intervalos para la vacunación frente a COVID-19 tras haber pasado la infección en la población infantil .....	9
7. Recomendaciones .....	10
8. Referencias bibliográficas .....	11

---

\* El Grupo de Trabajo Vacunación COVID-19 en población infantil de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, está formado por las siguientes personas: Aurora Limia Sánchez, Laura Sánchez-Cambronero Cejudo, Carmen Olmedo Lucerón, Sonia Fernández Conde, Ana Fernández Dueñas, Elena Cantero Gudino (D.G. Salud Pública, MS); José Antonio Navarro Alonso (Consultor Honorario Permanente de la DGSP); David Moreno Pérez (Andalucía); Ángel Hernández Merino (Asociación Española de Pediatría/FACME); Javier Díez Domingo (FISABIO); Antonio Soriano Arandes (COPEDICAT); Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria (Sociedad Española de Infectología Pediátrica); Federico De Montalvo Jaaskelainen y Vicente Bellver Capella (Comité de Bioética de España); Pablo Cabrera Álvarez (Sociólogo. Universidad Essex) y Celia Díaz Catalán (Sociólogo. Universidad Complutense de Madrid); Agustín Portela Moreira y Ana Sagredo Rodríguez (AEMPS, MS); M<sup>a</sup> José Sierra Moros (CCAES); Amparo Larrauri Cámara (CNE, ISCIII)

## 1. Introducción

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. Para ello, se comenzó vacunando a los diferentes grupos de población estableciendo prioridades en función de la vulnerabilidad y el grado de exposición cuando el número de dosis disponibles era limitado y, posteriormente, por grupos de edad. Actualmente conocemos que la mejor herramienta para controlar la enfermedad grave por SARS-CoV-2 es completar la primovacunación en todos los grupos de edad para los que disponemos de vacuna autorizada en la Unión Europea (UE), y administrar dosis de recuerdo en las personas con 18 y más años de edad.

La circulación de diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 con diversas mutaciones, algunas en determinadas regiones de la proteína S, pueden aumentar su capacidad de circulación e infección y, potencialmente, disminuir la efectividad de las vacunas disponibles. Desde diciembre de 2021 se observó un aumento de casos producidos por la variante ómicron, siendo actualmente la variante predominante.

Como se ha venido mencionando tanto en el documento técnico original como en las sucesivas actualizaciones, la **Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España** 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 las últimas [actualizaciones de la Estrategia](#) se han incluido recomendaciones sobre la administración de dosis adicionales en algunos grupos poblacionales especialmente vulnerables y dosis de recuerdo en la población de 18 y más años de edad.

El 20 de diciembre 2021, la Comisión Europea autorizó la vacuna Nuvaxovid, del laboratorio Novavax, para la prevención de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 y es la primera vacuna basada en una plataforma de proteínas.

En esta **Actualización 11** se recopila la última evidencia revisada por la Ponencia de Programa de Vacunaciones, junto con el Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 y el Grupo de Trabajo de Vacunación Infantil frente a COVID-19, así como las últimas recomendaciones acordadas por la Comisión de Salud Pública, en las reuniones mantenidas el 13 de enero y el 25 de enero de 2022 sobre la administración de dosis de recuerdo y los intervalos entre infección y vacunación de recuerdo. Además, se proponen recomendaciones de la utilización de Nuvaxovid y el procedimiento para seleccionar personas candidatas a la administración de anticuerpos monoclonales.

## 2. Datos de la vacunación en España

Entre el 27 de diciembre de 2020 y el 4 de febrero de 2022 se ha notificado al Registro de vacunación COVID-19 del SNS la administración de un total de 90.715.373 dosis. Un 92,7% de la población de 12 y más años de edad (39.123.342 personas) ha recibido al menos 1 dosis, y el 90,8% (38.316.906 personas) ha completado la pauta de primovacunación. Además, el 76,5% de las personas mayores de 40 años han recibido una dosis de recuerdo. 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 último informe de efectividad basado en estudios de cohortes, con datos de la onda epidémica dominada por variante ómicron (23 de diciembre 2021 en adelante),

muestra que, en personas con primovacunación completa, la administración de una dosis de recuerdo con Comirnaty o Spikevax reduce la infección por SARS-CoV-2 en más de un 50%. Un beneficio similar se observa con la administración de una dosis de Comirnaty o Spikevax en personas con infección previa que habían recibido una dosis de cualquier vacuna frente a COVID-19 (pendiente de publicación).

### 3. Vacuna Nuvaxovid (Novavax)

El 20 de diciembre 2021, la Comisión Europea autorizó la vacuna Nuvaxovid, del laboratorio Novavax (también conocida como NVX-CoV2373), para la prevención de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 en personas a partir de 18 años y es la primera vacuna autorizada basada en una plataforma de proteínas<sup>1,2</sup>. Es la quinta vacuna autorizada en la Unión Europea (UE) y próximamente se dispondrá de dosis en España.

Esta vacuna contiene proteína S del SARS-CoV-2, producida mediante tecnología de recombinación de ADN utilizando un sistema de expresión del baculovirus en una línea celular de insectos que se deriva de células Sf9 de la especie *Spodoptera frugiperda*, y adyuvante Matrix-M.

La eficacia de la vacuna se ha evaluado en varios estudios<sup>3</sup>. En un estudio la eficacia de Nuvaxovid frente a la aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis fue del 90,4% (IC95%: 82,9%-94,6%), sin ningún caso grave entre los participantes que recibieron la vacuna. Además, no se observaron diferencias significativas de eficacia en los participantes con mayor riesgo de contraer COVID-19 grave (p.e. IMC $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica). Los resultados de otro estudio muestran una eficacia a los 7 días de la administración de la segunda dosis de 89,7% (IC95%: 80,2%-94,6%), sin que se observen variaciones dependiendo de la edad (grupo de edad 18 a 64 años la eficacia fue del 89,8% (IC95%: 79,7%-94,9%) y para el grupo de edad 65 a 84 años fue del 88,9% (IC95%: 20,2%-99,7%)). Estos estudios se realizaron en los periodos en los que predominaba la variante alfa.

Se han publicado los resultados del ensayo clínico aleatorio y controlado del Oxford Vaccine Group - COM-COV2- realizado con 1.072 personas de 50 o más años de edad que recibieron como primera dosis la vacuna Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford) o Comirnaty (Pfizer/BioNTech)<sup>4</sup>. A las 9,4 semanas se reclutaron dos grupos, uno con 179 y otro con 180 individuos que como primera dosis fueron vacunados con Vaxzevria o con Comirnaty, respectivamente, y recibieron pautas homólogas o heterólogas de Nuvaxovid (Novavax) o Spikevax (Moderna) como segunda dosis. En el primer grupo -vacunados con Vaxzevria- la media geométrica del título de anticuerpos IgG anti-spike fue significativamente superior a los que recibieron una segunda dosis de Vaxzevria. En el segundo grupo -vacunados con Comirnaty- esa media fue mayor para la pauta heteróloga con Spikevax, seguida de la pauta homóloga (dos dosis de Comirnaty) y significativamente inferior para la heteróloga con segunda dosis de Nuvaxovid. Un comportamiento similar se observó respecto a la neutralización con virus vivos.

Respecto a la inmunidad celular, la respuesta de los primovacunados con Vaxzevria fue mayor para los que como segunda dosis recibieron Nuvaxovid, respecto de los que recibieron Vaxzevria o Spikevax. En cuanto a los primovacunados con Comirnaty la respuesta más intensa correspondió a las pautas homólogas y a los que como segunda dosis recibieron Spikevax. La pauta Comirnaty-Nuvaxovid fue, significativamente inferior a las dos anteriores.

Los que recibieron Nuvaxovid como segunda dosis presentaron un patrón de reactividad sistémica similar a las pautas homólogas, mientras que las reacciones locales fueron menos frecuentes.

En relación a su utilización como dosis de recuerdo se ha publicado otra fase II del ensayo clínico aleatorio y controlado COV-BOOST con 2.878 adultos de 30 o más años que recibieron una dosis de recuerdo al menos a los 70 o 84 días tras una primovacunación con Vaxzevria o Comirnaty, respectivamente<sup>5</sup>. Las dosis de recuerdo administradas fueron de Vaxzevria, Comirnaty, Nuvaxovid (dosis íntegra y media dosis), Valneva (dosis íntegras y media dosis), Janssen, Spikevax o CureVac.

En relación a la dosis de recuerdo de Nuvaxovid, las respuestas de anticuerpos IgG anti-spike tras pauta Vaxzevria-Vaxzevria-nuvaxovid fueron superiores a las de Vaxzevria-Vaxzevria-Vaxzevria mientras que las observadas tras Comirnaty-Comirnaty-Comirnaty fueron más robustas que las de Comirnaty-Comirnaty-Nuvaxovid. La actividad neutralizante fue consistente con la de los anticuerpos anti-S. En cuanto a la inmunidad celular fue superior tras el recuerdo con Nuvaxovid respecto a un recuerdo de Vaxzevria pero inferior a la primovacunación con Comirnaty. La reactogenicidad de las dosis de recuerdo de Nuvaxovid fue equivalente o menor a la observada con la administración de dosis de recuerdo homólogas.

Las reacciones adversas encontradas con mayor frecuencia fueron generalmente de intensidad leve a moderada (sensibilidad y dolor en el lugar de inyección, fatiga, mialgias y cefalea, etc.) y que se resuelven en aproximadamente 2 días. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente a menor edad de los participantes<sup>3</sup>.

Teniendo en cuenta los resultados de estos ensayos clínicos, se propone la utilización de esta vacuna para personas que tenían contraindicadas las vacunas disponibles o que han recibido vacunación incompleta por reacciones adversas graves a las vacunas de ARNm por antecedentes de alergia a alguno de sus componentes y por otras indicaciones médicas que recomiendan evitar la vacunación con estas vacunas u otras circunstancias.

Las reacciones alérgicas graves tras la administración de las vacunas frente a COVID-19 podrían deberse, entre otras causas, a los excipientes que contienen estas vacunas, como el polietilenglicol (PEG) en el caso de vacunas ARNm y el polisorbato 80 en vacunas de adenovirus. Nuvaxovid también contiene polisorbato 80. Tanto el PEG como el polisorbato 80 se utiliza ampliamente en otros medicamentos al igual que en alimentos, bebidas y productos cosméticos de uso diario. Algunas vacunas de gripe ampliamente utilizadas, como Fluarix Tetra®, Chiromas® o Fluad Tetra®, también contienen polisorbato 80. Existe la posibilidad de una reacción cruzada entre PEG y polisorbato 80 aunque la evidencia de esto a día de hoy es muy limitada. Para recomendaciones detalladas consultar [Guía sobre utilización de vacunas para personal sanitario](#).

## 4. Grupos a vacunar con dosis de recuerdo

En primer lugar, hay que insistir en que se considera prioritaria la vacunación de las personas de 12 y más años de edad que todavía no han recibido ninguna dosis o no han completado la primovacunación.

Las **dosis de recuerdo** se administran a personas vacunadas para reforzar la inmunidad humoral si se pierde con el tiempo. 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 primovacunación–), independientemente de la vacuna utilizada en la primovacunación, a:

- Personas internas en residencias de mayores u otros centros sanitarios y sociosanitarios.
- Personas de 18 y más años de edad, priorizando la vacunación de las personas de 40 y más años, las personas con condiciones de riesgo y aquellas que hace más tiempo que recibieron la primovacunación.
- Personal sanitario y sociosanitario.
- Personas vacunadas con pauta homóloga de Vaxzevria.

- Personas vacunadas con la vacuna de Janssen.
- Personas que hayan recibido vacunas no autorizadas por la EMA ni disponibles en España (tanto las autorizadas por la OMS para su uso de emergencia como las que no lo están).
- Personas que recibieron una dosis adicional de vacuna de ARNm por estar incluidas en el grupo 7 o ser personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores (ver [Nota informativa 16 de septiembre 2021](#)).
- Personas que por razones administrativas (como las que realizan viajes internacionales por motivos de estudios o laborales) requieren la administración de dosis de recuerdo (justificando su necesidad).

Especialmente, es prioritaria completar la administración de dosis de recuerdo en los grupos de población recomendados por su mayor vulnerabilidad: personas internas en centros de mayores y en otros centros sociosanitarios y sanitarios independientemente de la edad, personas con primovacunación con Janssen y Vaxzevria y personas de 40 y más años de edad, así como personal sanitario y sociosanitario. Se continuará con la estrategia poblacional, captando y vacunando a los siguientes grupos de edad entre los 39 y los 18 años, de forma ordenada por cohortes de edad y priorizando a personas con condiciones de riesgo y aquellas que hace más tiempo que recibieron la primovacunación.

El intervalo para dosis de recuerdo desde la vacunación completa con vacunas de ARNm será de 5 meses desde la última dosis administrada en primovacunación si se administró una vacuna de ARNm en la pauta de primovacunación, o una vacuna no autorizada por la EMA. En caso de haber recibido una dosis de vacuna de Janssen o dos dosis de Vaxzevria como primovacunación, la dosis de recuerdo se podrá administrar a partir de los 3 meses.

#### 4.1 Dosis de recuerdo en personas con condiciones de riesgo

En el momento actual se han realizado recomendaciones de administración de dosis de recuerdo a las personas que recibieron dosis adicional de vacuna ARNm por estar incluidas en el grupo 7 o ser personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores.

Además, se recomienda también administrar una dosis de recuerdo a las y los adolescentes entre 12-17 años con condiciones de muy alto riesgo (grupo 7) o que reciban tratamiento inmunosupresor.

La dosis de recuerdo en estas personas se administrará a los 5 meses tras la pauta completa de primovacunación (dos dosis más una dosis adicional).

## 5. Personas con inmunosupresión que no responden a la vacunación

Algunas personas con condiciones de muy alto riesgo que inducen gran inmunosupresión (grupo 7 de la Estrategia de la vacunación) o que han recibido tratamiento inmunosupresor con algunos fármacos inmunomoduladores biológicos, presentan una respuesta inmune insuficiente o nula por tener el sistema inmune debilitado, tanto tras la dosis adicional necesaria para completar la primovacunación como tras la dosis de recuerdo, por lo que quedarían sin estar protegidos frente a enfermedad grave tras exponerse a SARS-CoV-2<sup>6,7,8</sup>.

En estos grupos de población con inmunosupresión grave, ya sea por su patología de base o por recibir tratamiento con fármacos inmunosupresores, la vacunación frente a COVID-19 no garantiza la respuesta buscada y la inmunización pasiva mediante la administración de fármacos con indicación de uso para profilaxis preexposición puede ser la alternativa para proporcionar la protección frente a una

posible infección por el virus SARS-CoV-2. En ningún caso se considerará estos fármacos como sustitutos de la vacunación.

Dada la predominancia actual de la variante ómicron, solo hay un posible fármaco Evusheld (combinación de los anticuerpos monoclonales cilgavimab y tixagevimab) que muestra eficacia como profilaxis preexposición según estudios recientes de neutralización *in vitro*<sup>9,10,11,12,13,14</sup>.

Evusheld<sup>15</sup> (AZD7442) es una combinación de dos anticuerpos monoclonales IgG1k de acción prolongada, cilgavimab y tixagevimab, derivados de células B de pacientes convalecientes con infección por SARS-CoV-2. Tanto cilgavimab y tixagevimab se unen simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor RBD de la proteína S del SARS-CoV-2, que impide la unión del RBD al receptor humano ACE2, y así la entrada del virus en las células<sup>16</sup>. La eficacia y seguridad de Evusheld en profilaxis preexposición de enfermedad sintomática COVID-19 se está estudiando en un ensayo clínico de fase 3 (PROVENT)<sup>15,17,18</sup>.

A fecha de 24 enero 2022, Evusheld está en evaluación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>19</sup> pero ya se ha autorizado en países de nuestro entorno como Francia<sup>20</sup> y en EE. UU.<sup>21</sup>.

En España las personas candidatas a recibir la combinación de anticuerpos monoclonales de Evusheld serán adultos con 18 años o más de edad con condiciones de riesgo que cursan con inmunosupresión en los que se demuestra respuesta inadecuada a la vacunación y aquellas en las que se contraindica la vacunación y tienen muy alto riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2<sup>22</sup>. Se considera respuesta inadecuada a la vacunación la demostrada con estudio serológico con título de anticuerpos frente a la proteína S indeterminado (o en zona gris) o por debajo del umbral de positividad (resultado negativo) definido por el fabricante y tras un esquema de vacunación completo de acuerdo a las recomendaciones establecidas en la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España.

Las **condiciones de riesgo candidatas** se mencionan a continuación por orden de prioridad:

1. Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o terapias celulares CART-T, en los 2 años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) independientemente del tiempo desde el TPH.
2. Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de 2 años o con tratamiento inmunosupresor para eventos de rechazo).
3. Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta a las vacunas frente a COVID-19.
4. Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: Personas que han recibido en los 3 meses anteriores (6 meses en caso de rituximab) a la primovacunación terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos: fármacos anti CD20 o belimumab.
5. Cáncer de órgano sólido en tratamiento con quimioterapia citotóxica.
6. Personas que tienen contraindicada la vacunación frente a COVID-19 por presentar alergia grave<sup>†</sup> (incluyendo anafilaxia) a alguno de los componentes de las vacunas frente a COVID-19 y con muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2 (grupo 7 y personas en tratamiento con terapias inmunosupresoras).

En las personas adultas con 18 años o más de edad con las condiciones que aparecen en los puntos 1-5 anteriores, se realizará **estudio serológico** para confirmar la respuesta a la vacunación entre los 15-30

---

<sup>†</sup> Se considera reacción alérgica grave aquella que pone en peligro la vida de la persona, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización, y/o resulte en una discapacidad o incapacidad persistente significativa. Debe de estar documentada.

días tras la administración de la dosis adicional (necesaria para completar la primovacunación en estos grupos de población) o tan pronto como sea posible si ha pasado más tiempo.

1. Si resultado de la serología es positivo<sup>‡</sup>: se administrará la dosis de recuerdo 5 meses después de la dosis adicional, tal y como se establece en la Estrategia de vacunación. Se realizará serología entre los 15-30 días tras la administración de la dosis de recuerdo.
  - Si resultado positivo<sup>‡</sup>: serología a los 5 meses y valoración según resultado.
  - Si resultado negativo<sup>§</sup>: candidato a terapia con anticuerpos monoclonales (Evusheld). En los casos en los que el riesgo de exposición sea muy alto y no se disponga de anticuerpos monoclonales se administrará una dosis de vacuna.
2. Si la serología es negativa<sup>§</sup>: paciente candidato a terapia con anticuerpos monoclonales (Evusheld). En los casos en los que el riesgo de exposición sea muy alto y no se disponga de anticuerpos monoclonales se administrará una dosis de vacuna.

En caso de haber administrado la dosis de recuerdo sin serologías previas: Se realizará serología entre los 15-30 días tras la administración de la dosis de recuerdo o tan pronto como sea posible si ha pasado más tiempo.

- Si resultado positivo<sup>‡</sup>: serología a los 5 meses y valoración según resultado.
- Si resultado negativo<sup>§</sup>: candidato a terapia con anticuerpos monoclonales (Evusheld). En los casos en los que el riesgo de exposición sea muy alto y no se disponga de anticuerpos monoclonales se administrará una dosis de vacuna.

En caso de haber tenido infección COVID-19 demostrada por PDIA tras la dosis adicional: Se realizará serología entre los 15-30 días tras la infección o tan pronto como sea posible si ha pasado más tiempo.

- Si resultado positivo<sup>‡</sup>: serología a los 5 meses y valoración según resultado.
- Si resultado negativo<sup>§</sup>: candidato a terapia con anticuerpos monoclonales (Evusheld). En los casos en los que el riesgo de exposición sea muy alto y no se disponga de anticuerpos monoclonales se administrará una dosis de vacuna.

Las personas que aparecen en el punto 6 del apartado anterior (aquellas que tienen contraindicada la vacunación y que tienen muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2) no necesitarán realización de estudio serológico.

Una vez esté disponible Evusheld en España, se establecerá el mecanismo de acceso al medicamento y sus condiciones de utilización hasta que reciba la autorización de comercialización en la UE.

Para más información se puede consultar el documento [Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld para la prevención de COVID-19](#)<sup>22</sup>.

---

<sup>‡</sup> Resultado positivo en serología: título de anticuerpos frente a la proteína S por encima del umbral de positividad definido por el fabricante.

<sup>§</sup> Resultado negativo en serología: título de anticuerpos frente a la proteína S indeterminado (o en zona gris) o por debajo del umbral de positividad definido por el fabricante.

## 6. Intervalos para la vacunación frente a COVID-19 tras haber pasado la infección

### 6.1 Intervalo entre la infección tras pauta completa de vacunación y la dosis de recuerdo en la población adulta

En las recomendaciones actuales de administración de dosis de recuerdo en personas con antecedente de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2 tras haber recibido la pauta completa de primovacunación, se recomienda administrar esta dosis de recuerdo al menos 4 semanas tras el diagnóstico de la infección y a partir de los 5 meses si la última dosis administrada en la primovacunación fue con vacuna de ARNm (Comirnaty o Spikevax), y a partir de los 3 meses si fue una vacuna de vector de adenovirus (Vaxzevria o vacuna de Janssen).

Considerando la evidencia actual disponible se aclara que el intervalo transcurrido entre la infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2, cuando ocurre tras recibir la pauta completa de vacunación, y la administración de la dosis de recuerdo, puede realizarse con un intervalo mínimo de 4 semanas, pero **se recomienda su administración a los 5 meses** tras el diagnóstico de la infección.

1. Las publicaciones disponibles indican que las personas que han recibido una pauta completa de primovacunación (dos dosis de cualquier vacuna) y que posteriormente se infectan por el virus SARS-CoV-2 desarrollan una respuesta inmune, tanto celular como humoral, que es más potente y más amplia en términos de neutralizar otras variantes del virus que la respuesta inmune observada en personas que solo padecieron infección o que solo recibieron dos dosis<sup>23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33</sup>.
2. Respecto a la inmunidad mediada por células, las infecciones por variantes delta y ómicron tras fallos vacunales aumentan significativamente las células T citotóxicas específicas, las células foliculares T helper y las T funcionales. Adicionalmente, las infecciones por ómicron aumentan *de novo* las respuestas de las células T de memoria a los antígenos víricos diferentes a la proteína S en comparación con las infecciones tras vacunación causadas por la variante delta, lo que implica una ampliación de la inmunidad<sup>34</sup>.

Se considera persona con antecedente de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2 aquella que tiene una prueba positiva de infección activa –PDIA- (PCR y test de antígenos) o un resultado positivo de IgG por serología de alto rendimiento (ELISA o CLIA) frente a la proteína de la nucleocápside. También se incluirán como confirmados los así considerados por las comunidades autónomas (CCAA) que se incorporan en el registro SERLAB y/o se declare a SiVIES.

En las personas con condiciones de muy alto riesgo y que tienen una infección después de la primovacunación, pero que **no presentan condiciones que inducen gran inmunosupresión** ni tienen contraindicada la vacunación, el intervalo para la dosis de recuerdo será igual que en la población general, es decir, en personas de 18 y más años de edad, mínimo intervalo de 4 semanas, pero se recomienda un intervalo de 5 meses desde el diagnóstico de la infección.

### 6.2 Intervalos para la vacunación frente a COVID-19 tras haber pasado la infección en la población infantil

Desde el comienzo de la expansión de la variante ómicron en España se observa un aumento de la incidencia de infecciones por SARS-CoV-2 en la población menor de 12 años de edad<sup>35</sup>, pero al igual que las anteriores variantes circulantes, se sigue observando una baja repercusión de enfermedad grave en este grupo de población<sup>36</sup>.

Evidencia reciente indica que los niños y niñas, incluso en casos asintomáticos u oligosintomáticos, generan una respuesta inmune adaptativa robusta y mantenida en el tiempo frente a SARS-CoV-2, superior a la observada en adultos, con importante respuesta cruzada frente a otros coronavirus estacionales<sup>37</sup>. Además, se observa una amplia seguridad de la vacunación en la población infantil, con menor aparición de los ya *per se* muy infrecuentes casos de miocarditis/pericarditis comparados con los adolescentes y adultos jóvenes<sup>38</sup>.

Con la evidencia científica disponible, se han revisado los intervalos entre infección y vacunación, quedando las recomendaciones como figura a continuación:

- ✓ Mantener el intervalo de 8 semanas entre las dos dosis de primovacunación en personas que no han tenido infección documentada.
- ✓ Si la infección ocurre antes de la administración de la vacunación, se administrará una sola dosis de vacuna a partir de las 8 semanas tras el diagnóstico de la infección.
- ✓ Si la infección se diagnostica después de haber administrado la primera dosis, se administrará la segunda dosis a partir de las 8 semanas tras el diagnóstico de la infección.

Se considera persona con antecedente de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2 aquella que tiene una prueba positiva de infección activa –PDIA (PCR y test de antígenos)- o un resultado positivo de IgG por serología de alto rendimiento (ELISA o CLIA) frente a la proteína de la nucleocápside. También se incluirán como pruebas confirmatorias las así consideradas por las CCAA que se incorporan en el registro SERLAB y/o se declare a SiVIES.

Estos cambios no afectan a la pauta de los niños y niñas de 5-11 años con condiciones de alto riesgo (grupo 7 de la Estrategia) y en tratamiento con inmunosupresores, que mantienen las recomendaciones descritas en la [Actualización 10](#), es decir, recibirán una dosis adicional de Comirnaty de presentación infantil a las 8 semanas de la última dosis de la primovacunación, e independientemente de si han pasado la infección.

## 7. Recomendaciones

Tras la revisión y propuesta realizada por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, junto con el Grupo de Trabajo Técnico de vacunación COVID-19 y el Grupo de Trabajo de Vacunación COVID-19 en población infantil, se trasladan a la Comisión de Salud Pública las siguientes recomendaciones:

1. Se recomienda la utilización de la vacuna **Nuvaxovid**, de Novavax, para personas de 18 y más años de edad que no se han podido vacunar o que han recibido vacunación incompleta por reacciones adversas graves a las vacunas de ARNm, por antecedentes de alergia a alguno de sus componentes, por otras indicaciones médicas que recomiendan evitar la vacunación con estas vacunas u otras circunstancias.
2. Las personas que recibieron dosis adicional de vacuna ARNm por estar incluidas en el grupo 7 (**condiciones de muy alto riesgo**) o ser personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores ([Actualización 9](#) de la Estrategia) recibirán una dosis de recuerdo a los 5 meses de la última dosis. Esta recomendación se extiende a los adolescentes entre 12-17 años con condiciones de muy alto riesgo o que reciban tratamiento inmunosupresor.
3. En las **personas con condiciones que inducen gran inmunosupresión** (receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, receptores de trasplante de órgano sólido, ciertas inmunodeficiencias primarias, cáncer de órgano sólido en tratamiento con quimioterapia) **o que han recibido tratamiento con fármacos inmunosupresores (anti-CD20 o belimumab)** en los 3 meses anteriores (6 meses en caso de rituximab), debe realizarse un estudio serológico de la respuesta inmune 15-30 días tras la dosis adicional necesaria para completar la primovacunación

(y también tras la infección, en caso de producirse). En estas personas se seguirá la actuación indicada en el *Apartado 5* de este documento en función del resultado de la serología. En las personas que no responden a la vacunación siguiendo el algoritmo indicado, se administrará anticuerpos monoclonales (Evusheld).

Además, serán candidatos a recibir anticuerpos monoclonales (Evusheld) las personas con 18 o más años de edad que tienen contraindicada la vacunación y que tienen muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2.

#### 4. Intervalos para la vacunación frente a COVID-19 tras haber pasado la infección:

- **En población adulta y en adolescentes en los que se recomienda la dosis de recuerdo:** el intervalo transcurrido entre la infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2, cuando ocurre tras haber recibido la pauta completa de primovacunación, y la administración de la dosis de recuerdo, será un mínimo de 4 semanas, pero se recomienda su administración a los 5 meses tras el diagnóstico de la infección.
- **En población infantil:** mantener el intervalo de 8 semanas entre las dos dosis de primovacunación en personas que no tienen la infección documentada. Si la infección ocurre antes de la administración de la primera dosis, se administrará una sola dosis de vacuna a partir de las 8 semanas tras el diagnóstico de la infección. Si la infección se produce después de haber administrado la primera dosis, se administrará la segunda dosis a partir de las 8 semanas tras el diagnóstico de la infección.

## 8. Referencias bibliográficas

- 
- <sup>1</sup> European Medicines Agency (EMA). Nuvaxovid Product information. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf)
- <sup>2</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa AEMPS, 36/2021, La EMA recomienda la autorización de la quinta vacuna frente a la COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2021-2/la-ema-recomienda-la-autorizacion-de-la-quinta-vacuna-frente-a-la-covid-19/>
- <sup>3</sup> European Medicines Agency (EMA). EU Risk Management Plan Nuvaxovid. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/nuvaxovid-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/nuvaxovid-epar-risk-management-plan_en.pdf)
- <sup>4</sup> Stuart A, Shaw R, Liu X, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet* 2022;399:36-49.
- <sup>5</sup> Munro A, Janani L, Cornelius V, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet* 2022;398:2258-2276.
- <sup>6</sup> Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2136030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36030
- <sup>7</sup> Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, et al. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Oct 28;28(2):163–77. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.036. Epub ahead of print. PMID: 35020589; PMCID: PMC8595936
- <sup>8</sup> Caillard S, Thauinat O, Benotmane I, et al. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*. 2022 Jan 11; L21-0598. doi: 10.7326/L21-0598. Epub ahead of print. PMID: 35007148; PMCID: PMC8754215. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/L21-0598>

- <sup>9</sup> Syed AM, Ciling A, Khalid MM, et al. Omicron mutations enhance infectivity and reduce antibody neutralization of SARS-CoV-2 virus-like particles. medRxiv preprint doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21268048v3>
- <sup>10</sup> VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nat Med (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01678-y>
- <sup>11</sup> Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, et al. Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. medRxiv preprint doi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.03.471045v2>
- <sup>12</sup> AstraZeneca. Nota de prensa, 16 diciembre 2021. Evusheld long-acting antibody combination retains neutralising activity against Omicron variant in independent FDA study. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-retains-neutralising-activity-against-omicron-variant-in-independent-fda-study.html>
- <sup>13</sup> Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>
- <sup>14</sup> Touret F, Baronti C, Bouzidi HS, et al. In vitro evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.01.474639>
- <sup>15</sup> The US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/154701/download>
- <sup>16</sup> Dong J, Zost SJ, Greaney, AJ, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. Nat Microbiol 6, 1233–1244 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00972-2>
- <sup>17</sup> ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US). 29 Feb 2000. Identifier NCT04625725, Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult. (PROVENT); 2020 Nov Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625725>
- <sup>18</sup> ANSM Annexe 1. Avis ANSM AAP EVUSHELD 03122021 Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/annexe\\_1\\_avis\\_ansm\\_aap\\_evusheld\\_03122021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/annexe_1_avis_ansm_aap_evusheld_03122021.pdf)
- <sup>19</sup> European Medicines Agency (EMA). Nota de Prensa, 14 octubre 2021. EMA starts rolling review of Evusheld (tixagevimab and cilgavimab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-evusheld-tixagevimab-cilgavimab>
- <sup>20</sup> EVUSHELD (tixagéviamb/cilgavimab). Décision d'accès précoce. Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab)
- <sup>21</sup> The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Tixagevimab Plus Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis for SARS-CoV-2 Infection. National Institutes of Health (NIH). Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-evusheld-for-prep/>
- <sup>22</sup> Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld para la prevención de COVID-19. Febrero 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones\\_uso\\_Evusheld.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld.pdf)
- <sup>23</sup> Walls A, Sprouse K, Joshi A, et al. Delta breakthrough infections elicit potent, broad and durable neutralizing antibody responses. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.471707>
- <sup>24</sup> Bekliz M, Adea K, Vetter P, et al. Neutralization of ancestral SARS-CoV-2 and variants Alpha, Beta, Gamma, Delta, Zeta and Omicron by mRNA vaccination and infection-derived immunity through homologous and heterologous variants. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.28.21268491>
- <sup>25</sup> Zhou R, To K, Peng Q, et al. Vaccine-breakthrough infection by the SARS-CoV-2 Omicron variant elicits broadly cross-reactive immune responses. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.27.474218>
- <sup>26</sup> Rössler A, Riepler L, Bant D. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and convalescent Persons. N Eng J Med January 12, 2022. DOI: 10.1056/NEJMc2119236

- 
- <sup>27</sup> Rahul K. Suryawanshi R, Chen I, Tongcui Ma T, et al. Limited cross-variant immunity after infection with the SARS-CoV-2 Omicron variant without vaccination. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.13.22269243>
- <sup>28</sup> Bates T, McBride S, Winders B, et al. Antibody Response and Variant Cross-Neutralization After SARS-CoV-2 Breakthrough Infection. JAMA 2022;327:179-181
- <sup>29</sup> Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, et al. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.28.21268481>
- <sup>30</sup> Lechmere T, Snell L, Graham C, et al. Broad neutralization of SARS-CoV-2 variants, including omicron, following breakthrough infection with delta in COVID-19 vaccinated individuals. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.01.21266982>
- <sup>31</sup> Protzer U, Wratil P, Stern M, Priller A, et al. Superior immunity that allows neutralization of all SARS-CoV-2 variants of concern develops in COVID-19 convalescents and naïve individuals after three vaccinations. 10.21203/rs.3.rs-1226339/v1. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/357639689\\_Superior\\_immunity\\_that\\_allows\\_neutralization\\_of\\_all\\_SARS-CoV-2\\_variants\\_of\\_concern\\_develops\\_in\\_COVID-19\\_convalescents\\_and\\_naive\\_individuals\\_after\\_three\\_vaccinations](https://www.researchgate.net/publication/357639689_Superior_immunity_that_allows_neutralization_of_all_SARS-CoV-2_variants_of_concern_develops_in_COVID-19_convalescents_and_naive_individuals_after_three_vaccinations)
- <sup>32</sup> Yang Y, Gong X, Yang L, et al. Regular and booster vaccination with inactivated vaccines enhance the neutralizing activity against Omicron variant both in the breakthrough infections or vaccinees. J Infect January 8, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.004>
- <sup>33</sup> Ma M, Yao L, Gao H, et al. Delta infection following vaccination elicits potent neutralizing immunity against the SARS-CoV-2 Omicron. [https://www.researchgate.net/publication/357729036\\_Delta\\_infection\\_following\\_vaccination\\_elicits\\_potent\\_neutralizing\\_immunity\\_against\\_the\\_SARS-CoV-2\\_Omicron](https://www.researchgate.net/publication/357729036_Delta_infection_following_vaccination_elicits_potent_neutralizing_immunity_against_the_SARS-CoV-2_Omicron)
- <sup>34</sup> Kared H, Wolf A, Alirezaylavasani M et al. Immunity in Omicron SARS-1 CoV-2 breakthrough COVID-19 in vaccinated adults. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.13.22269213>
- <sup>35</sup> Ministerio de Sanidad. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Actualización nº 545. 19.01.2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_545\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_545_COVID-19.pdf)
- <sup>36</sup> Ministerio de Sanidad. Datos no publicados.
- <sup>37</sup> Dowell AC, Butler MS, Jinks E, et al. Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection. Nature Immun 2022; 23: 40-49.
- <sup>38</sup> Su JR. COVID-19 vaccine safety updates: Primary series in children and adolescents ages 5–11 and 12–15 years, and booster doses in adolescents ages 16–24 years. Advisory Committee on Immunization Practices Meeting, January 5, 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-01-05/02-COVID-Su-508.pdf>