

Medidas preventivas e inmunización activa frente a COVID-19

S. López Cárdenas, P.P. García Ocaña

MEDIDAS PREVENTIVAS PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN DEL SARS-CoV-2

Higiene de manos

La higiene de manos es la medida más sencilla y eficaz para prevenir la transmisión de microorganismos incluido el coronavirus 2019, debido a su envoltura lipídica que es desactivada con las sustancias surfactantes de los jabones. No hace falta utilizar jabones desinfectantes, el jabón corriente de manos, sea sólido o líquido es suficiente. Lo importante es la duración de la fricción, debe ser como mínimo 40-60 segundos. Otra opción es usar solución hidroalcohólica, pero si las manos están sucias no va a ser efectiva, por lo que se recomienda el lavado con agua y jabón. En el siguiente enlace se indican los pasos necesarios para una correcta higiene de manos: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/img/PosterA5_HigieneManos.jpg

Evitar la transmisión del virus

Transmisión del virus SARS-CoV-2 por aerosoles

A la vista de las evidencias existentes hasta la fecha, se pueden establecer que:

- Los aerosoles generados por personas con infección activa por SARS-CoV-2 contienen virus viables⁽¹⁾.

- Los virus contenidos en los aerosoles tienen capacidad de generar infección sobre todo en determinadas circunstancias: en proximidad al caso índice durante tiempo prolongado y en espacios cerrados y mal ventilados⁽¹⁾.
- Los tejidos diana son accesibles para aerosoles de cualquier tamaño con puertas de entrada en cualquier lugar del tracto respiratorio⁽²⁾.

Con el estado actual del conocimiento científico, existen evidencias científicas consistentes que permiten afirmar que la transmisión del virus SARS-CoV-2 por aerosoles debe considerarse como la principal vía de transmisión⁽¹⁾.

Los factores que influyen en el mayor o menor riesgo de la generación de aerosoles con virus viable de SARS-CoV-2 y su transmisión son:

- **Por parte del emisor**⁽³⁾: carga viral de la persona infectada, concentración y tamaño de los aerosoles emitidos, y tiempo de emisión.
- **Por parte del receptor**⁽⁴⁾: volumen de aire inhalado, tiempo de exposición, concentración viral en los aerosoles inhalados y vulnerabilidad personal.
- **Condiciones dependientes del escenario**⁽⁴⁾: nivel de transmisión comunitaria y porcentaje de susceptibles, tiempo, espacio, exteriores e interiores, ventilación adecuada y comportamiento aerodinámico de las partículas emitidas.

La categorización cualitativa del riesgo de transmisión por aerosoles, en función de las distintas actividades asociadas a una mayor emisión, el tiempo de exposi-

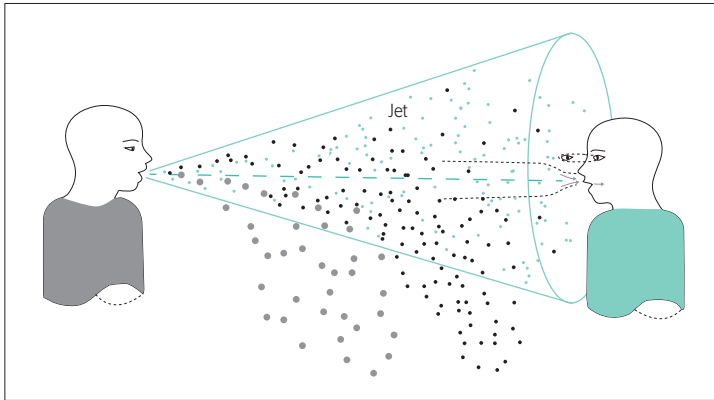


Figura 1. Transmisión por inhalación y depósito de aerosoles de todos los tamaños a dos metros de distancia, con el emisor y receptor de frente a la misma altura.

ción, el espacio abierto o cerrado (bien o mal ventilado) y el uso de mascarilla, se resumen en la figura 1⁽⁵⁾.

Eficacia de filtración de las mascarillas

El uso de mascarilla reduce la emisión de aerosoles generados al respirar, hablar, gritar, toser o estornudar⁽⁶⁾. Dado que la eficacia de la mascarilla viene determinada por el tamaño de la partícula a filtrar, y no por el virus concreto que contenga, el uso de mascarilla será eficaz para reducir la emisión de SARS-CoV-2. Además, el uso de mascarilla reduce la exposición al virus, al filtrar el aire inhalado a través de ella. El tipo de mascarilla y el ajuste adquieren especial relevancia en el caso de la exposición. Hay estudios experimentales que demuestran la reducción de la emisión de virus con el uso de mascarilla, tanto para coronavirus humanos estacionales como para virus de la gripe, en aerosoles mayores y menores de $5\ \mu\text{m}$ (Fig. 2)⁽⁷⁾.

A pesar de que no es posible realizar ensayos aleatorios de uso de mascarilla frente a no uso en situaciones reales, hay evidencias acerca de la eficacia de su uso generalizado, comparando la incidencia de transmisión en periodos sin mascarilla frente a periodos con mascarilla. Generalmente el uso obligatorio de mascarilla ha estado acompañado de otras medidas sanitarias que han podido influir en los efectos observados.

Actitudes que reducen la emisión de aerosoles por las personas

Al hablar alto o cantar se emiten más aerosoles que al permanecer en silencio o hablar bajo⁽⁸⁾. Así, una medida sencilla y eficaz para reducir el riesgo de contagio es el silencio. Hay espacios en los que

es de fácil aplicación como en transporte público o salas de espera. En lugares donde no es posible usar la mascarilla, como los restaurantes mientras se está comiendo, es recomendable mantener unos niveles de ruido bajos (no poner música ni televisión) con objeto de reducir el tono de voz de las personas, reduciendo de este modo la emisión de aerosoles.

Aumento de la distancia física interpersonal y reducción del tiempo de contacto

La concentración de aerosoles es superior a distancias cortas de la persona emisora, de ahí la recomendación de aumentar la distancia física interpersonal, que también es una medida efectiva para reducir el riesgo de contagio por emisiones respiratorias de gran tamaño. De forma experimental la reducción de la transmisión de SARS-CoV-2 a mayores distancias se ha podido comprobar mediante simuladores, con una reducción del 60% de la transmisión a una distancia interpersonal sin mascarilla de 50 cm y del 70% a un metro⁽⁹⁾. A mayor número de personas, mayor probabilidad de que haya una persona infectada, y mayor número de personas expuestas susceptibles de contagiarse por un único caso índice. También, a mayor número de personas, mayor dificultad para mantener la distancia interpersonal. De ahí la recomendación de reducir los aforos. La exposición depende de la concentración y del tiempo. A mayor tiempo de exposición, mayor dosis infectiva recibida. Además, en espacios interiores mal ventilados, en presencia de una persona con capacidad infectiva, la concentración en el aire aumenta con el tiempo pues se acumulan los aerosoles.

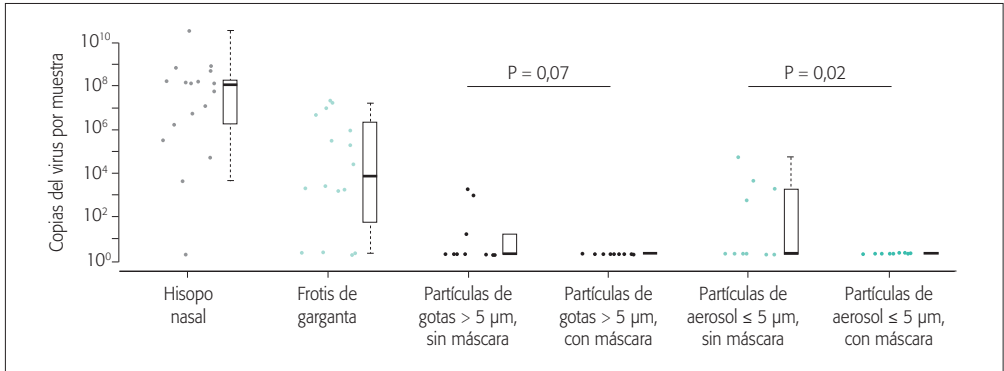


Figura 2. Reducción de la emisión de aerosoles mayores y menores de cinco μm conteniendo coronavirus estacional viable. Comparación de grupos con y sin mascarilla quirúrgica.

Priorización de espacios exteriores

Se recomienda un uso prioritario de los espacios abiertos. Sin embargo, en estos también se debe llevar mascarilla y guardar distancia interpersonal, ya que, aunque el riesgo de transmisión se reduce considerablemente en el exterior, también se han producido contagios y brotes en reuniones de personas al aire libre. Estos han ocurrido especialmente en eventos multitudinarios en exteriores donde la mayoría de las personas no llevaban mascarillas⁽¹⁰⁾.

Reducción de la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles en los espacios interiores

Ventilación natural o mecánica

Para reducir el riesgo de transmisión de patógenos mediante aerosoles en ambientes interiores es efectivo mejorar la ventilación. La ventilación puede ser por medios naturales mediante apertura de puertas y ventanas, forzada (mecánica) o una combinación de los dos sistemas. Si la ventilación es natural se recomienda ventilación cruzada (apertura de puertas y/o ventanas opuestas o al menos lados diferentes de la sala), para favorecer la circulación de aire y garantizar un barrido eficaz por todo el espacio. En situaciones de alta transmisión comunitaria de SARS-CoV-2, se debe valorar la priorización de la ventilación natural frente las condiciones necesarias para el confort térmico o a los requerimientos de eficiencia energética, hasta donde sea razonable. Si la ventilación es forzada (mecánica), se ha de revisar la configuración del sistema para maximizar la cantidad de aire exterior y reducir la cantidad de aire recirculado.

PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN A ENFERMEDAD GRAVE

Inmunización pasiva

Casirivimab/imdevimab

Casirivimab e imdevimab son dos anticuerpos monoclonales recombinantes humanos que se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor de la proteína *spike* (RBD) del SARS-CoV-2. Esto evita que el RBD se una al receptor ACE2 humano, evitando así la entrada del virus en las células.

Casirivimab e imdevimab está indicado⁽¹¹⁾ para:

- El tratamiento de enfermedad por COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg, que no requieran suplemento de oxígeno y que tengan mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave.
- La prevención de COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg.

La eficacia y la seguridad de casirivimab e imdevimab se ha estudiado en distintos ensayos clínicos de fase III en pacientes no hospitalizados y hospitalizados por COVID-19, y como terapia preventiva. En la actualidad, no está autorizado en pacientes hospitalizados. El uso en esta indicación se apoya en los resultados del ensayo RECOVERY.

El ensayo RECOVERY (*Randomised evaluation of COVID-19 therapy*) es un ensayo promovido por el Sistema de Salud de Reino Unido con el objetivo de eva-

luar los potenciales tratamientos frente a la COVID-19. En este estudio se ha evaluado la eficacia y seguridad de casirivimab e imdevimab en adultos hospitalizados. Entre los pacientes que eran seronegativos al inicio del estudio, la combinación de anticuerpos redujo significativamente el resultado primario de mortalidad a 28 días en una quinta parte en comparación con la atención habitual sola (el 24% de los pacientes en el grupo de combinación de anticuerpos murió vs. 30% de los pacientes en el grupo de atención habitual; RR = 0,80; IC 95% 0,70-0,91; $p = 0,001$).

Datos *in vitro* actualizados, muestran que casirivimab e imdevimab tiene una actividad reducida frente a la variante ómicron. Es por ello que es necesario conocer la variante circulante prioritaria para el uso de esta combinación farmacológica.

Sotrovimab

Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1 humanizado que se une a un epítipo altamente conservado en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína *spike* del SARS-CoV-2. Sotrovimab está indicado en el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a estadios más graves del COVID-19. La eficacia y seguridad de sotrovimab han sido evaluadas para la indicación autorizada mediante un estudio pivotal de fase III COMET-ICE, en adultos no vacunados con menos de cinco días de síntomas, que muestra que el tratamiento intravenoso con sotrovimab resultó en una reducción del 79% (reducción del riesgo relativo ajustado) ($p < 0,001$) en las hospitalizaciones por cualquier causa durante más de 24 horas o muerte por cualquier causa el día 29 en comparación con placebo⁽¹²⁾. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, sotrovimab ha sido bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son la hipersensibilidad y las reacciones relacionadas con la infusión, que se observan en aproximadamente el 2% y el 1% de los casos, respectivamente.

Otro ensayo clínico en pacientes hospitalizados por COVID-19 que evalúa la eficacia y seguridad de sotrovimab 500 mg o la combinación de BRII-196 1.000 mg junto a BRII-198 1.000 mg frente a placebo, se suspendió tras un análisis intermedio de futilidad, tras no observarse beneficio clínico a los cinco días del tratamiento⁽¹²⁾. RECOVERY está evaluando actualmente

la eficacia y seguridad de sotrovimab 1.000 mg en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Datos *in vitro* actualizados, muestran que sotrovimab mantiene su actividad frente a todas las variantes probadas de preocupación e interés del virus SARS-CoV-2.

La evidencia del uso de sotrovimab en paciente con inmunosupresión de alto riesgo es muy limitada y se trata de un uso fuera de indicación^(12,13).

Terapia antiviral

Actualmente existen diferentes antivirales aprobados por la EMA con actividad antiviral directa sobre el SARS-CoV-2, con indicación para la prevención de la enfermedad grave una vez producida la infección. Estos fármacos son molnupinavir, remdesivir y nirmatrevir/ritonavir. En la actualidad únicamente está disponible en nuestro país el remdesivir.

Remdesivir

Es un antiviral análogo de nucleótido, que interfiere con la polimerización del ARN del virus.

Remdesivir está autorizado para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 en:

- Adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento).
- Adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave.

La eficacia y seguridad de remdesivir en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave han sido evaluadas mediante un estudio pivotal de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, para evaluar el tratamiento con remdesivir en un entorno ambulatorio en 562 pacientes adultos con COVID-19 confirmado, no vacunados y al menos un factor de riesgo de mala evolución. Los pacientes tratados con remdesivir recibieron 200 mg el día 1 y 100 mg una vez al día en los días posteriores durante un total de tres días de tratamiento administrado por vía intravenosa.

La variable primaria fue la proporción de pacientes con hospitalización relacionada con COVID-19 (definida como al menos 24 horas de hospitaliza-

ción) o mortalidad por todas las causas a los 28 días. En un análisis de 562 pacientes, remdesivir mostró una reducción estadísticamente significativa del 87% (0,7% [2/279]) en comparación con el placebo (5,3% [15/283]) $p = 0,008$. No se observaron muertes el día 28⁽¹⁴⁾.

Molnupiravir

El medicamento, que actualmente no está autorizado en la UE, se puede usar para tratar a adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave. Molnupiravir debe administrarse lo antes posible después del diagnóstico de COVID-19 y dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas. El medicamento, que está disponible en cápsulas, debe tomarse dos veces al día durante cinco días.

Se evaluaron los resultados provisionales del estudio principal en pacientes no hospitalizados y no vacunados con al menos una afección subyacente que los pone en riesgo de COVID-19 grave. Molnupiravir, cuando se administró en una dosis de 800 mg dos veces al día, redujo el riesgo de hospitalización y muerte cuando el tratamiento se inició dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas.

Aunque la EMA no ha evaluado todavía los datos finales del estudio, ya están disponibles los datos de todos los participantes incluidos en el mismo ($n = 1.433$). En esta población, el 6,8% de los pacientes que tomaron molnupiravir en comparación con el 9,7% de los pacientes que tomaron placebo habían sido hospitalizados o habían fallecido, lo que supone una reducción del riesgo absoluto del 3,0% (IC95% 0,1-5,9; $p = 0,0218$) y una reducción del riesgo relativo del 30%. Se informaron nueve muertes en el grupo de placebo y una en el grupo de molnupiravir⁽¹⁵⁾.

Nirmatrelvir/ritonavir

Nirmatrelvir es un antiviral inhibidor de la proteasa con actividad frente a SARS-CoV-2 potenciado por ritonavir que es un potente inhibidor de CYP3A. Esta asociación se ha probado frente a SARS-CoV-2 con datos prometedores en cuanto a la prevención del desarrollo de la infección a enfermedad grave.

El fármaco ha sido aprobado por la FDA, así como por la EMA, estando en estos momentos pendientes de decisión de uso por la AEMPS.

La asociación de nirmatrelvir/ritonavir está indicada en el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderado en pacientes con edad ≥ 12 años con un peso mínimo de 40 kg, infección confirmada mediante PCR y alto riesgo de progresión a COVID-19 grave. Debe iniciarse lo antes posible tras el diagnóstico y en los cinco días siguientes al inicio de los síntomas. En todos los pacientes hay que revisar cuidadosamente el historial de medicación antes de iniciar el tratamiento puesto que el ritonavir presenta un número importante de interacciones potencialmente graves. La dosis indicada es de 300 mg de nirmatrelvir con 100 mg de ritonavir administrada una sola vez al día.

Según un comunicado de prensa del fabricante, se encontró que nirmatrelvir/ritonavir reduce el riesgo de ingreso hospitalario o muerte en un 89% (en los tres días siguientes al inicio de los síntomas) y en un 88% (en los cinco días siguientes al inicio de los síntomas) en comparación con el placebo en adultos de alto riesgo no hospitalizados en el ensayo clínico aleatorizado doble ciego de fase 2/3 EPIC-HR. Los resultados de los ensayos aún no se han publicado.

INMUNIZACIÓN ACTIVA: VACUNACIÓN FRENTE A SARS-COV-2

Tipos de vacunas autorizadas en España

Las vacunas autorizadas en España⁽¹⁶⁾ son:

ARN mensajero	Comirnaty (de Pfizer/BioNTech)
	Spikevax (de Moderna)
Vectores de adenovirus	Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford)
	Janssen/J&J

El 20 de diciembre 2021, la Comisión Europea autoriza una nueva vacuna del laboratorio Novavax (también conocida como NVX-CoV2373) que puede administrarse a partir de los 18 años. Es la primera vacuna autorizada basada en una proteína recombinante potenciada. Es la quinta vacuna autorizada en la UE y todavía no hay disponibilidad de dosis en España⁽¹⁷⁾.

Composición, primovacuna con pauta completa y tiempo hasta la inmunización

- **Comirnaty (de Pfizer/BioNTech)**. Cada dosis contiene 0,3 ml (contiene 30 μg de este ARNm):
 - Vacunación completa: dos dosis separadas al menos por 21 día.

- Se alcanza protección óptima 7 días después de recibir la 2ª dosis.
- **Spikevax (de Moderna).** Cada dosis contiene 0,5 ml (100 µg de ARNm):
 - Vacunación completa: dos dosis separadas al menos por 21 días.
 - Protección óptima hasta 14 días después de recibir la 2ª dosis.
- **Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford):**
 - Pauta de vacunación completa homóloga dos dosis de vaxzevria o heteróloga una dosis de vaxzevria y otra de ARNm.
 - Protección comienza aproximadamente a las tres semanas tras recibir la primera dosis (ver más adelante, baja eficacia frente a ómicron). Eficacia mayor si la segunda dosis se administra tras 12 semanas de la primera o después.
- **Janssen/J&J.** Cada dosis de 0,5 ml contiene al menos de 8,92 log₁₀ de unidades infecciosas de adenovirus tipo 26 que codifica la proteína S del virus SARS-CoV-2:
 - Una dosis de 0,5 ml contiene al menos de 8,92 log₁₀ de unidades infecciosas de adenovirus tipo 26 que codifica la proteína S del virus SARS-CoV-2.
 - Eficacia comienza a los 14 días de la vacunación, siendo óptima a los 28.

Eficacia frente a la infección y el caso grave demostrada hasta ahora

La vacunación con pauta completa hasta la irrupción de la variante ómicron mostraba una alta protección frente a enfermedad grave, mostrando un riesgo 15 veces menor y de hospitalización 14 veces menor en vacunados con respecto a no vacunados entre 60 y 80 años, según análisis de la información disponible en la base de datos de vigilancia epidemiológica, aunque su efectividad no sea del 100% y pueda disminuir a partir de los 3-6 meses, sobre todo frente a la infección, con todos los tipos de vacuna⁽¹⁸⁾ y siendo esta pérdida de efectividad más acusada en la población de mayor edad⁽¹⁹⁾.

Se ha demostrado el beneficio de la dosis de recuerdo frente a enfermedad grave en las personas de 60 y más años, mientras que en las menores de 60 años el beneficio se muestra frente a la infección sintomática⁽²⁰⁾. Todavía no se conoce la duración de la protección conferida por esta dosis de recuerdo.

Aunque la efectividad frente a hospitalización es elevada en todos los grupos vacunados, se observa una mayor efectividad frente a hospitalización cuando la primovacunación se realizó con vacunas de ARN mensajero⁽¹⁹⁾.

Se ha demostrado una caída progresiva de la efectividad frente a la infección (sintomática o asintomática) y hospitalizaciones en vacunados con Janssen o pauta homóloga de Vaxzevria (primera y segunda dosis de Vaxzevria, de AstraZeneca) a partir del día 70 tras la segunda dosis, siendo más acusada hacia el día 140 y sucesivos⁽²¹⁾, recomendándose administración de una dosis de recuerdo con vacunas de ARNm a partir de 3 meses de la última dosis⁽²²⁾.

En un estudio reciente publicado en Reino Unido de efectividad de Vaxzevria frente a las nuevas variantes se observa la pérdida de la protección de esta vacuna frente a variante delta y la escasa o nula protección frente a ómicron⁽²³⁾.

Dosis de recuerdo y dosis adicionales: diferencias e indicación

La dosis de recuerdo o adicional se realiza con vacunas de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax –la mitad de la dosis habitual en primovacunación–), pudiendo administrarse cualquiera de ellas, independientemente de la vacuna utilizada en la primovacunación.

Es importante distinguir entre dosis de recuerdo y dosis adicionales (en inmunodeprimidos):

Dosis de recuerdo: para personas que respondieron a la primovacunación. Se administrarían para restaurar la protección que puede perderse con el tiempo. Se administrará a partir de los seis meses de haber completado la pauta de vacunación (a partir de los cinco meses a los internados en centros de mayores y de los tres meses cuando la última dosis recibida fue vacuna de Janssen o Vaxzevria)⁽¹⁶⁾.

Población considerada prioritaria para la administración de dosis de recuerdo:

- Personas internas en centros de mayores y en otros centros sociosanitarios y sanitarios (incluidos centros de día y centros ocupacionales), independientemente de la edad.
- Personas de 70 y más años.
- Personas de 60-69 años de edad.
- Personal sanitario y sociosanitario.

- Personas que recibieron una dosis de vacuna de Janssen como primovacuna y aquellas con pauta homóloga de Vaxzevria como primovacuna.

Dosis adicional: forma parte de la primovacuna en poblaciones especiales, que no responden adecuadamente a la primovacuna al no alcanzar niveles de inmunidad con la pauta de vacunación establecida para población general. Se administrará vacuna de ARNm, preferiblemente el mismo tipo de vacuna que la administrada con anterioridad y con una separación de al menos 28 días tras la segunda dosis^(16,24).

Población en las que se recomienda administración de dosis adicionales:

- Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o CAR-T, con primovacuna en los dos primeros años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde TPH.
- Receptores de trasplante de órgano sólido (TOS), independientemente del tiempo transcurrido.
- Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal).
- Tratamiento quimio y radioterápico en los seis meses previos por cualquier indicación.
- Inmunodeficiencias primarias.
- VIH con < 200 cél./ml (analítica de los últimos seis 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 de manera continuada (≥ 20 mg prednisolona/día durante ≥ 10 días en el mes previo a la primovacuna; ≥ 10 mg prednisolona/día durante un mes previos a la primovacuna o > 40 mg/día de prednisolona durante más de una semana en el mes previo a la primovacuna).
 - Metotrexato (> 20 mg/semana o > 15 mg/m²/sem, oral o subcutáneo).
 - Seis mercaptopurina ($> 1,5$ mg/kg/día).
 - Azatioprina (> 3 mg/kg/día), ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y sirolimus.
- Biológicos. Personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de rituximab) a la primovacuna terapia específica con:

- 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 interleuquina 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, IL-17, IL-23.
- Anticuerpos monoclonales anti-CD52.
- Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato.
- Inhibidores de la proteinquinasa.
- Inhibidores de la familia *janus quinasa* (JAK).

Recomendaciones de inmunización a otras poblaciones

- **Vacunación en niños.** Se recomienda vacunación con dos dosis de Comirnaty de presentación pediátrica (Comirnaty 10 μ g/dosis) a menores de 5 a 11 años con un intervalo entre dosis a partir de las 8 semanas para conseguir mejor respuesta inmune y mejor perfil de seguridad. En los casos en que sea necesaria la administración de dosis adicionales en este grupo de población, se realizarán a partir de las ocho semanas de la 2ª dosis.
- **Vacunación en embarazadas.** Se aplicarán las mismas recomendaciones (dosis dependiendo de antecedente de infección por SARS-CoV-2, intervalo entre dosis, etc.) que para la población general. **No existe contraindicación** para la vacunación frente a COVID-19 **en ningún trimestre del embarazo** y se debe facilitar que las embarazadas lleguen completamente vacunadas al periodo de máximo riesgo de complicaciones en caso de infección por SARS-CoV-2 (finales del segundo y tercer trimestre del embarazo). evita complicaciones durante el embarazo, especialmente si existen factores de mayor riesgo como pueden ser obesidad, edad mayor de 35 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus o preeclampsia.
- **Pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia citotóxica.** Es recomendable la

vacunación entre ciclos para tener una mejor respuesta inmune y poder atribuir los posibles eventos adversos a la vacunación o al tratamiento oncológico.

- **Personas con pauta incompleta.** En las vacunas que requieren dos dosis como primovacuna, deberá completarse primero la pauta con vacuna de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,5 ml de Spikevax). La dosis de recuerdo (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax) se administrará 6 meses después.
- **Personas que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos.** Se recomienda la vacunación a partir de los tres meses postrasplante y en personas en espera de trasplante de órgano sólido se aconseja completar la vacunación al menos dos semanas antes del trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

- Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in eastern China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(12): 1665-71.
- Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH 3rd, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell.* 2020; 182(2): 429-46.
- Jones, Rachael M, Brosseau, Lisa M. ScD Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med.* 2015; 57(5): 501-8.
- Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int.* 2020; 144: 106039.
- Chen W, Qian H, Zhang N, Liu F, Liu L, Li Y. Extended short-range airborne transmission of respiratory infections. *J Hazard Mater.* 2022; 422: 126837.
- Verma S, Dhanak M, Frankenfield J. Visualizing the effectiveness of face masks in obstructing respiratory jets. *Phys Fluids* (1994). 2020; 32(6): 061708.
- Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med.* 2020; 26(5): 676-80.
- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 2348.
- Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Kabata H, Nishimura H, Kawaoka Y. Effectiveness of face masks in preventing airborne transmission of SARS-CoV-2. *mSphere.* 2020; 5(5): e00637-20.
- Ministerio Sanidad. Informe de situación brotes COVID 19. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesio>nales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacion Actual.htm
- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al; Covid-19 Phase 3 prevention trial team. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385(13): 1184-95.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al; COMET-ICE Investigators. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021; 385(21): 1941-50.
- ACTIV-3/Therapeutics for inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralizing monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalized with COVID-19 (TICO): A randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2021; S1473-3099(21)00751-9.
- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med.* 2022; 386(4): 305-15.
- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musunguie DB, Kovachuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al; MOVE-OUT study group. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med.* 2022; 386(6): 509-20.
- Guía sobre utilización de vacunas para personal sanitario. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19. Ministerio de Sanidad. 9 de febrero 2022.
- European Medicines Agency (EMA). Nuvaxovid Product information. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-productinformation_en.pdf
- Nordström P, Ballin M, Nordström A. Effectiveness of Covid-19 vaccination against risk of symptomatic infection, hospitalization, and death up to 9 months: A swedish total-population cohort study. Preprints with The Lancet - SSRN [Preprint]. 2021. Available in: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3949410
- Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España. 3^{er} informe. 17 de diciembre de 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectividad_VacunacionCOVID-19_Espana_3Informe.pdf
- Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 booster across age groups. *N Engl J Med* 2021; 385: 2421-30.
- Public Health England. Duration of protection of COVID-19 vaccines against clinical disease. SAGE September 2021. Available in: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1017309/S1362_PHE_duration_of_protection_of_COVID-19_vaccines_against_clinical_disease.pdf

22. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on Covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021; 373: n1088.
23. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022; 386: 1532-46.
24. ECDC. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. September 2021. Available in: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-publichealth-considerations-additional-vaccine-doses>