

10 de octubre de 2023

A fecha de 12 de septiembre de 2023, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS publicó las últimas recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en otoño-invierno 2023-2024 en España¹. Este documento, teniendo en cuenta la situación epidemiológica actual, **recomienda la vacunación frente a la COVID-19 con las nuevas vacunas adaptadas a la población de riesgo, que incluye a personas de 60 años o mayores, menores de 60 años con determinadas condiciones de riesgo, convivientes, personas institucionalizadas y mujeres embarazadas. La lista detallada de condiciones de riesgo se debe consultar en el documento publicado por el Ministerio de Sanidad y que se reproducen en la Tabla 1. Asimismo, se incluye en la población a vacunar al personal sanitario y sociosanitario y servicios públicos esenciales.**

La vacunación frente al COVID-19 en la población diana se recomienda independientemente del número de dosis recibidas con anterioridad, incluso sin ninguna dosis previa, **al menos 3 meses desde la última dosis administrada o desde la última infección.**

¿En qué consisten las “nuevas vacunas adaptadas”?

Las “nuevas vacunas adaptadas” tal y como las llama la Comisión de Salud Pública en las últimas recomendaciones emitidas, son vacunas monovalentes adaptadas al sublinaje de ómicron XBB.1.5¹.

Actualmente, hay dos vacunas adaptadas a ómicron XBB.1.5 autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Comirnaty (Pfizer) y Spikevax (Moderna)²⁻⁵. La vacuna de subunidades proteicas Nuvaxovid (Novavax) también ha sido actualizada y se encuentra en revisión por las autoridades reguladoras de medicamentos⁶.

Las nuevas vacunas adaptadas frente al sublinaje de ómicron XBB.1.5 disponibles en España consisten en ARNm codificante para la proteína S del sublinaje de ómicron XBB.1.5, encapsulado en nanopartículas lipídicas que posibilitan la entrada del ARNm no replicante a las células del huésped para la expresión transitoria del antígeno S de XBB.1.5^{4,5}. Las vacunas de ARNm generan una respuesta inmune protectora completa, tanto de anticuerpos neutralizantes (humoral) como inmunidad celular citotóxica, siendo esta última crítica en la protección frente al COVID-19 grave^{7,8}.

La EMA ha autorizado las 3 formulaciones de las nuevas vacunas adaptadas a ómicron XBB.1.5 para su administración en personas a partir de los 6 meses de edad. Las distintas dosis se utilizarán según las pautas indicadas para las distintas edades y situaciones individuales^{1,4,5}.

Se ha demostrado que las vacunas frente al COVID-19 adaptadas a ómicron XBB.1.5 generan una respuesta neutralizante frente a XBB.1.5 y otros sublinajes de ómicron relacionados que predominan a nivel global^{2,9}.

¿Por qué se recomienda el uso de vacunas adaptadas a ómicron XBB.1.5 para la próxima campaña de vacunación?

Las vacunas bivalentes adaptadas a ómicron (BA.1 y BA.4-5) administradas en la anterior campaña de vacunación 2022-2023 demostraron ser efectivas y proteger a la población tanto frente a infección como a enfermedad grave causada por COVID-19¹⁰⁻¹².

Si embargo, el SARS-CoV-2 continúa evolucionando, dando lugar a linajes de ómicron con nuevas características que le permiten desplazar a otros linajes y expandirse hasta convertirse en predominantes⁶. **La aparición de los linajes de ómicron descendientes de XBB.1 aceleró la disminución de la efectividad y de la protección a largo plazo conferidas por las vacunas bivalentes adaptadas a ómicron (BA.1 y BA.4-5) y anuló la capacidad neutralizante de los anticuerpos monoclonales comercializados para prevenir y tratar la infección causada por SARS-CoV-2** ^{13,14,15}. Estos nuevos sublinajes actualmente circulantes, presentan más de 40 mutaciones en comparación con la variante original de Wuhan, lo que les confiere una alta capacidad de evadir el sistema inmune, siendo XBB.1.5 uno de los linajes con mayor escape¹⁶⁻²⁰.

Estos datos demuestran la necesidad de adaptar la composición antigénica de las vacunas frente al COVID-19 para la campaña de otoño-invierno 2023-2024.

Los pasados meses de mayo y junio de 2023, diferentes entidades sanitarias internacionales y autoridades reguladoras de medicamentos (Organización Mundial de la Salud, EMA, *Food and Drug Administration* (FDA), CDC Europeo (ECDC) y la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA)) recomendaron el uso de una vacuna monovalente adaptada a algún sublinaje de XBB.1, preferentemente XBB.1.5, para la próxima campaña de vacunación²¹⁻²⁴.

¿Por qué las autoridades recomiendan el uso de una vacuna monovalente en lugar de bivalente para la próxima campaña de vacunación?

El Grupo de Asesoramiento Técnico sobre la Composición de la Vacuna COVID-19 (TAG-CO-VAC) de la OMS enumeró las siguientes razones para la elección de una composición monovalente en lugar de bivalente para la vacuna que se administrará en la campaña de otoño-invierno del 2023-2024²¹:

- No se debe incluir la cepa del SARS-CoV-2 Wuhan en la nueva vacuna ya que ni Wuhan ni las variantes estrechamente relacionadas con esta circulan en la actualidad.
- El desarrollo de vacunas bivalentes o multivalentes reduciría la concentración del nuevo antígeno diana (XBB.1.5), pudiendo reducir a su vez la respuesta inmune protectora frente a este.
- La vacunación con una vacuna bivalente actualizada a un nuevo sublinaje de ómicron que contenga una variante del SARS-CoV-2, frente a la cual ya se ha vacunado al individuo previamente, podría reducir la respuesta inmune frente a al nuevo sublinaje incluido.
- Datos de diferentes compañías muestran que las vacunas monovalentes adaptadas a un linaje descendiente de XBB.1 generan mayor respuesta de anticuerpos neutralizantes frente a las variantes del SARS-CoV-2 que circulan actualmente en comparación con la con vacunas basadas en la cepa original (Wuhan) o que contienen linajes ómicron que circulaban previamente (es decir, BA.1 o BA.5).

¿Las vacunas adaptadas a ómicron XBB1.5 protegen frente a los nuevos sublinajes de ómicron EG.5 y BA.2.86?

En agosto de 2023, los nuevos sublinajes de ómicron EG.5 y BA.2.86 fueron añadidos como Variante de Interés (VOI) y como Variante Bajo Vigilancia (VUM), respectivamente, por la OMS^{25,26}.

Actualmente, EG.5.1 se ha expandido rápidamente por todo el mundo y, a fecha de 28 de septiembre del 2023, supone un 38% de los sublinajes de ómicron que circulan a nivel global. Este sublinaje desciende de XBB.1.9.2, y tiene sólo 2 mutaciones en la proteína S en comparación con XBB.1.5. Aunque EG.5 ha mostrado una mayor prevalencia, ventaja de crecimiento y escape inmune, no se han notificado cambios en la gravedad de la enfermedad^{9,25}.

Por otro lado, BA.2.86 ha sido detectado en 23 países hasta la fecha, incluyendo España, pero el número de casos identificados a nivel mundial en estos momentos es bajo (263 casos hasta el 28 de septiembre del 2023) y no hay pruebas de que esté causando enfermedad grave. Sin embargo, este sublinaje ha sido clasificado como Variante bajo vigilancia (VUM) por la OMS, debido al alto número de mutaciones que posee en la proteína S en comparación con XBB.1.5 (36 mutaciones/cambios aminoacídicos), las cuales podrían afectar a la protección conferida por la nueva vacuna ómicron XBB.1.5 frente a las infecciones causadas por BA.2.86^{9,26}.

El pasado 12 de septiembre en la reunión del Comité Asesor Sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de la FDA, diferentes laboratorios farmacéuticos productores de vacunas frente al COVID-19 (Pfizer, Moderna y Novavax) mostraron ensayos llevados a cabo para evaluar la capacidad neutralizante de sus vacunas adaptadas a ómicron XBB.1.5 frente a los sublinajes EG.5.1 y BA.2.86. Todos ellos demostraron que sus vacunas generaban una respuesta neutralizante frente a EG.5.1 similar a la generada frente a XBB.1.5. En cuanto a BA.2.85, Pfizer y Moderna mostraron datos que evidenciaban la capacidad de sus vacunas ómicron XBB.1.5 para neutralizar BA.2.86 en niveles similares, aunque ligeramente menores, que XBB.1.5²⁷⁻²⁹.

Los últimos datos epidemiológicos disponibles demuestran que los linajes de ómicron están evolucionando de forma convergente. De hecho, en la actualidad, más del 90% de los sublinajes de ómicron circulantes tienen secuencias similares en el dominio de unión al receptor de la proteína S. Estos datos sugieren que las vacunas adaptadas a ómicron XBB.1.5 autorizadas podrían ser capaces de brindar una protección amplia y duradera frente a diferentes variantes de preocupación del SARS-CoV-2 que puedan circular en el futuro³⁰.

¿Por qué seguimos recomendando la vacunación frente al COVID-19 este otoño-invierno en determinadas poblaciones?

Como se ha expuesto en apartados anteriores, la evolución del SARS-CoV-2 hacia el escape inmune ha dado lugar a la disminución de la protección frente a infección y COVID grave conferida por las vacunas adaptadas a ómicron administradas en la anterior campaña de vacunación 2022-2023^{19,20}. Este hecho, se está materializando en un aumento de casos de COVID-19 y hospitalizaciones en nuestro país que afecta sobre todo a las personas de edad avanzada y con condiciones de riesgo³¹. **Actualmente, la tasa de casos de COVID-19 en España se sitúa en 114,5 casos por 100.000 habitantes, con las mayores tasas en el grupo de los menores de 5 años (322,4 casos por 100.000**

h), y la tasa de hospitalización se sitúa en 3,5 casos por 100.000 habitantes, con las mayores tasas en el grupo de los mayores de 79 años (28,3 casos por 100.000 h), (SE36)³¹.

Asimismo, hay estudios que demuestran los **riesgos asociados a la infección y reinfección por el SARS-CoV-2**. Un estudio llevado a cabo en EE.UU. con una cohorte de adultos infectados y adultos reinfectados por SARS-CoV-2 de casi 500.000 individuos demostró que, en comparación con una sola infección, **la reinfección aumentaba en 2,17 veces el riesgo de muerte, en 3,32 veces el riesgo de hospitalización por COVID-19 y en 2,10 veces el riesgo de sufrir al menos 1 secuela tanto en la fase aguda como posaguda (6 meses después) de la infección**. La reinfección por SARS-CoV-2 aumentaba el riesgo de tener secuelas pulmonares (3,54 veces), cardiovasculares (3,02 veces), renales (3,55 veces) y neurológicas (1,6 veces), entre otras³².

Además, un estudio prospectivo que incluía más de 5.500.000 participantes demostró que **la infección por SARS-CoV-2 aumenta el riesgo de sufrir un evento cerebrovascular (1.53 veces), enfermedad inflamatoria cardíaca (2.02 veces) y otros eventos cardiovasculares como paro cardíaco (1.72 veces) hasta 1 año después de la infección, incluso en personas no hospitalizadas**³³.

Finalmente, cuatro estudios con aproximadamente 250 mil pacientes evaluaron el efecto de la vacunación sobre el riesgo de desarrollar COVID persistente. El metaanálisis de estos estudios mostró que los individuos que habían sido vacunados frente al COVID-19, tenían 40% menos riesgo de desarrollar COVID persistente en comparación con los no vacunados³⁴.

¿Por qué se recomienda la administración de la vacuna adaptada a ómicron XBB.1.5 en embarazadas?

La infección materna por SARS-CoV-2 supone un grave riesgo para la salud materno-fetal. Las mujeres embarazadas corren un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por COVID-19³⁷⁻⁴⁰. También existe un mayor riesgo de parto pretérmino, bajo peso para la edad gestacional y disminución del peso al nacer tras la infección por COVID-19 durante el embarazo³⁵⁻⁴².

Un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en EE. UU. que incluía a más de 2.000 embarazadas analizó el impacto de la infección materna por SARS-CoV-2 en el parto. Este trabajo demostró que **las embarazadas con COVID-19 tenían mayor riesgo de preeclampsia y eclampsia (1,76 veces), ingreso en la unidad de cuidados intensivos (5,04 veces) y mortalidad (22,3 veces), parto pretérmino (1,59 veces) y morbilidad y mortalidad perinatal grave (2,14 veces) en comparación con embarazadas sin COVID-19**. Además, las **embarazadas asintomáticas con COVID-19 también** presentaban un mayor riesgo de morbilidad materna y de preeclampsia³⁸.

Por lo tanto, es esencial que las embarazadas se vacunen frente al COVID-19 para promover la salud materno-fetal.

De hecho, los beneficios de la vacunación frente al COVID-19 en embarazadas se pone de manifiesto en un estudio llevado a cabo en 18 países durante el periodo de circulación de la variante ómicron que incluía a más de 4.500 embarazadas. Este estudio demuestra **que la efectividad frente a morbilidad materna grave, ingreso en UCI y muerte de una dosis de refuerzo con vacunas de ARNm frente**

al COVID-19 fue del 81%. Para las mujeres con diagnóstico de COVID-19, la efectividad fue del 94% tras una dosis de refuerzo³⁹.

¿Cuál es el perfil de seguridad de las vacunas adaptadas a ómicron XBB.1.5 disponibles actualmente en España?

Las vacunas actualizadas a ómicron tienen un perfil de seguridad similar a las vacunas de ARNm originales (Wuhan) y a las vacunas bivalentes adaptadas a ómicron (BA.1 y BA.4-5) de las cuales se han administrado más de 13.000 millones dosis en el mundo^{4,43}.

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor e hinchazón en el sitio de la inyección, fatiga, cefalea, mialgia, escalofríos, artralgia, diarrea y fiebre. Estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en un plazo de pocos días después de su aparición.

La administración repetida de las dosis de recuerdo con las vacunas adaptadas a Ómicron en individuos de 6 meses de edad en adelante no ha identificado cambios en el perfil de seguridad descrito^{4,43-48}.

Un estudio de cohortes a escala nacional llevado a cabo en Dinamarca en el que participaron más de 2 millones de adultos de 50 años o más que recibieron tres dosis de la vacuna bivalente adaptada a ómicron (BA.1 o BA.4-5) en el que se realizó un seguimiento activo de más de 27 eventos adversos de diversa índole (eventos trombóticos, cardiovasculares, inflamatorios y autoinmunes, entre otros) demostró que las vacunas adaptadas a ómicron no se asociaron con un mayor riesgo de sufrir los eventos adversos monitorizados en esta población⁴⁸.

En conclusión, los datos disponibles demuestran la buena tolerabilidad y la consistencia en el perfil de seguridad de las vacunas de ARNm adaptadas a ómicron en comparación con la vacuna original (Wuhan).

¿Se pueden coadministrar las vacunas adaptadas a ómicron XBB.1.5 con otras vacunas?

El Ministerio de Sanidad recomienda la administración conjunta de las vacunas del COVID-19 y de la gripe. Además, indica que ambas vacunas se podrán administrar de forma concomitante con otras vacunas¹.

La evidencia científica disponible demuestra que no hay diferencias en las respuestas inmunes de ambas vacunas tras su administración conjunta o por separado ni en su efectividad^{1,49-51}. Un estudio que incluía más de 1.100 adultos de 18 a 64 años a los cuales se les coadministró una vacuna inactivada estacional contra la gripe y la vacuna de ARNm frente al COVID-19 de Pfizer demostró que, con la coadministración, se cumplían los criterios establecidos de no inferioridad en la respuesta inmune humoral generada frente a la proteína S del SARS-CoV-2 y para los títulos del ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HAI) específicos de las cuatro cepas de la gripe en comparación con la administración por separado⁴⁹. Otro estudio que incluía a 306 participantes de 65 años o mayores a los cuales se les se les coadministró la vacuna cuadrivalente de alta carga frente a gripe (Efluenda) y la vacuna de ARNm frente al COVID-19 de Moderna mostró niveles similares de anticuerpos del HAI

tras la coadministración y tras la administración separada al igual que de títulos de anticuerpos frente al SARS-CoV-2⁵⁰.

Respecto al perfil de seguridad, tampoco se han observado diferencias significativas en cuanto a la reactogenicidad local y sistémica con la coadministración^{1,49-51}. En ambos estudios, la reactogenicidad local fue de gravedad leve a moderada en el grupo de coadministración y administración por separado y no se notificaron eventos adversos graves relacionado con las vacunas^{49,50}.

REFERENCIAS

1. Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2023-2024 en España [internet]. 2023. [actualizado el 12 de septiembre de 2023, último acceso 14 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion_Gripe-Covid19.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Comirnaty: EMA recommends approval of adapted COVID-19 vaccine targeting Omicron XBB.1.5 [internet]. [actualizado el 30 de agosto de 2023, último acceso 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-ema-recommends-approval-adapted-covid-19-vaccine-targeting-omicron-xbb15>
3. European Medicines Agency (EMA). Spikevax: EMA recommends approval of adapted COVID-19 vaccine targeting Omicron XBB.1.5 [internet]. [actualizado el 14 de septiembre de 2023, último acceso 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommends-approval-adapted-covid-19-vaccine-targeting-omicron-xbb15>
4. FICHA TÉCNICA COMIRNATY [internet]. [actualizado el 3 de septiembre de 2023, último acceso 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_es.pdf
5. FICHA TÉCNICA SPIKEVAX [internet]. [actualizado en enero de 2023, último acceso 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_es.pdf
6. Novavax. Novavax Prepared to Deliver Protein-based Monovalent XBB COVID Vaccine Consistent with FDA VRBPAC Recommendation for the Fall [internet]. [actualizado el 15 de junio de 2023, último acceso 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://ir.novavax.com/press-releases/2023-06-15-Novavax-Prepared-to-Deliver-Protein-based-Monovalent-XBB-COVID-Vaccine-Consistent-with-FDA-VRBPAC-Recommendation-for-the-Fall>
7. Golob JL et al. SARS-CoV-2 vaccines: a triumph of science and collaboration. JCI Insight. 2021 May 10;6(9):e149187.
8. Rha MS, Shin EC. Activation or exhaustion of CD8+ T cells in patients with COVID-19. Cell Mol Immunol. 2021 Oct;18(10):2325-2333.
9. GISAIID. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 with subsampling focused globally over the past 6 months [internet]. [actualizado el 28 septiembre de 2023, último acceso 28 septiembre de 2023]. Disponible en: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/6m?!=scatter&lang=es&p=grid>
10. Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Britton A, Wiegand RE, Miller JD, Accorsi EK, Schrag SJ, Verani JR, Shang N, Derado G, Pilishvili T. Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Dec 2;71(48):1526-1530.
11. Tenforde MW, Weber ZA, Natarajan K, Klein NP, Kharbanda AB, Stenehjem E, Embi PJ, Reese SE, Naleway AL, Grannis SJ, DeSilva MB, Ong TC, Gaglani M, Han J, Dickerson M, Fireman B, Dascomb K, Irving SA, Vazquez-Benitez G, Rao S, Konatham D, Patel P, Schrader KE, Lewis N, Grisel N, McEvoy C, Murthy K, Griggs EP, Rowley EAK, Zerbo O, Arndorfer J, Dunne MM, Goddard K, Ray C, Zhuang Y, Timbol J, Najdowski M, Yang DH, Hansen J, Ball SW, Link-Gelles R. Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Immunocompetent Adults - VISION Network, Nine States, September-November 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Dec 30;71(5152):1616-1624.
12. Arbel R, Peretz A, Sergienko R, et al. Effectiveness of a bivalent mRNA vaccine booster dose to prevent severe COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2023 Apr 13:S1473-3099(23)00122-6.
13. The World Health Organization (WHO) Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC). Annex: Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines [internet]. 2023. [última actualización: 18 de mayo del 2023; citado el 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>.
14. Link-Gelles R. Presented at VRBPAC. 15 June 2023. Available at: <https://www.fda.gov/media/169536/download>
15. Link-Gelles R, Weber ZA, Reese SE, Payne AB, Gaglani M, Adams K, Kharbanda AB, Natarajan K, DeSilva MB, Dascomb K, Irving SA, Klein NP, Grannis SJ, Ong TC, Embi PJ, Dunne MM, Dickerson M, McEvoy C, Arndorfer J, Naleway AL, Goddard K, Dixon BE, Griggs EP, Hansen J, Valvi N, Najdowski M, Timbol J, Rogerson C, Fireman B, Fadel WF, Patel P, Ray CS, Wiegand R, Ball S, Tenforde MW. Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Durability in Preventing COVID-19-Associated Hospitalization and Critical Illness Among Adults with and Without Immunocompromising Conditions - VISION Network, September 2022-April 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 May 26;72(21):579-588.
16. Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. Cell. 2023;186(2):279-286.e8.

17. Rössler A, Netzi A, Knabl L, Bante D, Wilks SH, Borena W, von Laer D, Smith DJ, Kimpel J. Characterizing SARS-CoV-2 neutralization profiles after bivalent boosting using antigenic cartography. *Nat Commun.* 2023 Aug 26;14(1):5224.
18. Kurhade C, Zou J, Xia H, et al. Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster. *Nat Med.* 2023;29(2):344-347.
19. Chen JJ, Li LB, Peng HH, Tian S, Ji B, Shi C, Qian C, Jiang WG, Liu MC, Li TT, Shen Y, Fang LQ, Wang GL. Neutralization against XBB.1 and XBB.1.5 after omicron subvariants breakthrough infection or reinfection. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023 Apr 4;33:100759.
20. Zou J, Kurhade C, Patel S, Kitchin N, Tompkins K, Cutler M, Cooper D, Yang Q, Cai H, Muik A, Zhang Y, Lee DY, Şahin U, Anderson AS, Gruber WC, Xie X, Swanson KA, Shi PY. Neutralization of BA.4-BA.5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent Vaccine. *N Engl J Med.* 2023 Mar 2;388(9):854-857
21. The World Health Organization (WHO) Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC). Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines [internet]. 2023. [last update 18 May 2023; cited on 29 May 2023]. Available at: <https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>
22. European Medicines Agency. EMA and ECDC statement on updating COVID-19 vaccines to target new SARS-CoV-2 virus variants [internet]. 2023. [última actualización 6 de junio del 2023; citado el 7 de junio del 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-statement-updating-covid-19-vaccines-target-new-sars-cov-2-virus-variants>
23. European Medicines Agency and US Food and Drug Administration (FDA). Global regulators agree on way forward to adapt COVID-19 vaccines to emerging variants [internet]. 2023. [última actualización 30 de mayo del 2023; citado el 7 de junio del 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulators-agree-way-forward-adapt-covid-19-vaccines-emerging-variants>
24. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). ICMRA COVID-19 Omicron variant workshop [internet]. 2023. [última actualización 8 de mayo del 2023; citado el 7 de junio del 2023]. Disponible en: <https://icmra.info/drupal/en/covid-19/8may2023>
25. Organización Mundial de la Salud (OMS). EG.5 Initial Risk Evaluation, 9 August 2023 [internet]. 2023. [actualizado 9 de agosto de 2023; citado 28 septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/09082023eg.5_ire_final.pdf?sfvrsn=2aa2daee_1,
26. Organización Mundial de la Salud (OMS). Tracking SARS-CoV-2 variants [internet]. 2023. [última actualización 17 agosto de 2023; citado el 28 septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
27. Modjarrad K. Presented at ACIP. September 12th, 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-12/10-COVID-Modjarrad-508.pdf>
28. Priddy F. Presented at ACIP. September 12th, 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-12/08-COVID-Priddy-508.pdf>
29. Dubovsky P. Presented at ACIP. September 12th, 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-12/09-COVID-Dubovsky-508.pdf>
30. Thornburg N. Presented at ACIP. September 12th, 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-12/02-COVID-Thornburg-508.pdf>
31. Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SIVIRA). Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. Nº 148 [Internet]. 2023. [actualizado 14 de septiembre 2023; citado el 18 de septiembre 2023]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Inf ormes%20semanales/Temporada_2022-23/Informe%20semanal_SiVIRA_362023.pdf
32. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med.* 2022 Nov;28(11):2398-2405.
33. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):583-590.
34. Tsampasian V, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2023 Mar 23:e230750
35. 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: 714–17.
36. Ko JY, DeSisto CL, Simeone RM, et al. Adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness among US delivery hospitalizations with and without a coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnosis. *Clin Infect Dis* 2021;73 (suppl 1): S24–31.
37. Piekos SN, Price ND, Hood L, Hadlock JJ. The impact of maternal SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination on maternal-fetal outcomes. *Reprod Toxicol* 2022; 114: 33–43.
38. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr* 2021; 175: 817–26.
39. Villar J, Soto Conti CP, Gunier RB, Ariff S, Craik R, Cavoretto PI, Rauch S, Gandino S, Nieto R, Winsey A, Menis C, Rodriguez GB, Savasi V, Tug N, Deantoni S, Fabre M, Martinez de Tejada B, Rodriguez-Sibaja MJ, Livio S, Napolitano R, Maiz N, Sobrero H, Peterson A, Deruelle P, Giudice C, Teji JS, Casale RA, Salomon LJ, Prefumo F, Cheikh Ismail L, Gravett MG, Vale M, Hernández V, Sentilhes L, Easter SR, Capelli C, Marler E, Cáceres DM, Albornoz Crespo G, Ernawati E, Lipschuetz M, Takahashi K, Vecchiarelli C, Hubka T, Ikenoue S, Tavchioska G, Bako B, Ayede AI, Eskenazi B, Thornton JG, Bhutta ZA, Kennedy SH, Papageorgiou AT; INTERCOVID-2022 International Consortium. Pregnancy outcomes and vaccine effectiveness during the period of omicron as the variant of concern, INTERCOVID-2022: a multinational, observational study. *Lancet.* 2023 Feb 11;401(10375):447-457.
40. McClymont E, Albert AY, Alton GD, et al. Association of SARSCoV-2 infection during pregnancy with maternal and perinatal outcomes. *JAMA* 2022; 327: 1983–91.
41. Piekos SN, Roper RT, Hwang YM, et al. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit Health* 2022; 4: e95–104.
42. Stock SJ, Carruthers J, Calvert C, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. *Nat Med* 2022; 28: 504–12.

43. One World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [internet]. 2023. [última actualización: 11 de septiembre del 2023; citado el 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 19º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [internet]. 2023. [última actualización: 16 de enero del 2023; citado el 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/19o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunascovid-19/#>
45. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, Blanc PG, Thomas A, Thompson D, Shimabukuro TT, Shay DK. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥12 Years - United States, August 31-October 23, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Nov 4;71(44):1401-1406.
46. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Su JR, Myers TR, Gee J, Panchanathan SS, Thompson D, Shimabukuro TT, Shay DK. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5-11 Years - United States, October 12-January 1, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 Jan 13;72(2):39-43.
47. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Moro PL, Myers TR, Bradley C, Bazel S, Panchanathan SS, Shimabukuro TT, Shay DK. Safety Monitoring of mRNA COVID-19 Vaccine Third Doses Among Children Aged 6 Months-5 Years - United States, June 17, 2022-May 7, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 Jun 9;72(23):621-626.
48. Andersson NW, Thieson EM, Hansen JV, Hviid A. Safety of BA.4-5 or BA.1 bivalent mRNA booster vaccines: nationwide cohort study. BMJ. 2023 Jul 25;382:e075015. doi: 10.1136/bmj-2023-075015.
49. Murdoch L, Quan K, Baber JA, Ho AWY, Zhang Y, Xu X, Lu C, Cooper D, Koury K, Lockhart SP, Anderson AS, Türeci Ö, Şahin U, Swanson KA, Gruber WC, Kitchin N; C4591030 Clinical Trial Group. Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 Vaccine Coadministered with Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Adults. Infect Dis Ther. 2023 Sep 12.
50. Izikson R, Brune D, Bolduc JS, Bourron P, Fournier M, Moore TM, Pandey A, Perez L, Sater N, Shrestha A, Wague S, Samson SI. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥65 years: a phase 2, randomised, open-label study. Lancet Respir Med. 2022 Apr;10(4):392-402.
51. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A, Clout M, Culliford L, Emmett SR, Garstang J, Gbadamoshi L, Hallis B, Harris RA, Hutton D, Jacobsen N, Joyce K, Kaminski R, Libri V, Middleditch A, McCullagh L, Moran E, Phillipson A, Price E, Ryan J, Thirard R, Todd R, Snape MD, Tucker D, Williams RL, Nguyen-Van-Tam JS, Finn A, Rogers CA; ComFluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. Lancet. 2021 Dec 18;398(10318):2277-2287.



Tabla 1. Grupos de población diana para la vacunación estacional frente a COVID-19 y gripe. Actualización temporada 2023-2024. Consejo Interterritorial de Salud del SNS.

Se recomienda la **administración de vacunación frente a gripe y COVID-19** en la temporada 2023- 2024 a los siguientes grupos de población:

A. Por el mayor riesgo de complicaciones o cuadros graves en caso de padecer estas infecciones:

1. Personas de 60 años o más.
2. Personas de 5 años o más internadas en centros de discapacidad y residencias de mayores, así como otras personas institucionalizadas de manera prolongada y residentes en instituciones cerradas.
3. Personas menores de 60 años de edad con las siguientes condiciones de riesgo:
 - diabetes mellitus y síndrome de Cushing
 - obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 en adultos, ≥ 35 en adolescentes o ≥ 3 DS en la infancia)
 - enfermedades crónicas cardiovasculares, neurológicas o respiratorias, incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma
 - enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico
 - hemoglobinopatías y anemias o hemofilia, otros trastornos de la coagulación y trastornos hemorrágicos crónicos, así como receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples
 - asplenia o disfunción esplénica grave
 - enfermedad hepática crónica, incluyendo alcoholismo crónico
 - enfermedades neuromusculares graves
 - inmunosupresión (incluyendo las inmunodeficiencias primarias y la originada por la infección por VIH o por fármacos, así como en los receptores de trasplantes¹ y déficit de complemento)
 - cáncer y hemopatías malignas
 - fístula de líquido cefalorraquídeo e implante coclear o en espera del mismo
 - enfermedad celíaca
 - enfermedad inflamatoria crónica
 - trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras
4. Embarazadas en cualquier trimestre de gestación y mujeres durante el puerperio (hasta los 6 meses tras el parto y que no se hayan vacunado durante el embarazo).
5. Personas convivientes con aquellas que tienen alto grado de inmunosupresión: en general se refiere a trasplantadas de progenitores hematopoyéticos, trasplantadas de órgano sólido, insuficiencia renal crónica, infección por VIH con bajo recuento de CD4 (< 200 cel/ml), algunas inmunodeficiencias primarias y aquellas sometidas a ciertas terapias inmunosupresoras. También se podrán incluir convivientes de personas con otras enfermedades de mayor riesgo y mayores, definidos en los subapartados 1 y 3.

B. Para reducir el impacto y el mantenimiento de servicios críticos y esenciales a la comunidad:

6. Personal de centros y establecimientos sanitarios y sociosanitarios públicos y privados (tanto sanitarios como no sanitarios).
7. Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:
 - Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local, así como las Fuerzas Armadas.
 - Bomberos.
 - Servicios de protección civil.

1. En pacientes con antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos, en caso de administrar una dosis de vacuna antigripal antes del sexto mes postrasplante, se recomienda administrar una segunda dosis a las 4 semanas. En pacientes con antecedente de trasplante de órgano sólido, se recomienda solo una dosis anualmente.

