



Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España

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

2 de diciembre 2020

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

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

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

Colaboración en el análisis de personal esencial: Marta Zimmermann Verdejo (MITES, INSST)

Apoyo de labores administrativas: Laura Molinera Gómez

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

- Revisado y aprobado por Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones: 16 y 19 de noviembre 2020.
- Revisado por la Comisión de Salud Pública: 27 noviembre 2020. Aprobado: 18 diciembre 2020.
- Revisado por asociaciones de profesionales y pacientes, sociedades científicas y colegios profesionales: FACME (Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas), AEC (Asociación de Enfermería Comunitaria), ANMTAS (Asociación Nacional de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario), CGCF (Consejo General de Colegios Farmacéuticos), CGE (Consejo de Colegios de Enfermería), SEPAS (Sociedad Española de Salud Pública y Administración sanitaria), SEE (Sociedad Española de Epidemiología), FEP (Federación Española de Pacientes), POP (Plataforma de Organizaciones de Pacientes), SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias), AEEMT (Asociación española de especialistas en medicina del trabajo)

Contenido

Grupo de trabajo técnico de vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones	2
Contenido	3
Acrónimos.....	4
Resumen ejecutivo	5
<i>Executive summary</i>	9
Introducción	13
Objetivos de la estrategia de vacunación	15
Gobernanza de la estrategia de vacunación.....	15
1 Epidemiología de la COVID-19.....	17
2 Desarrollo de vacunas	23
2.1 Introducción	23
2.2 Respuesta inmune tras la infección por SARS-CoV-2	25
2.3 Datos publicados sobre las vacunas en desarrollo	26
2.4 Conclusiones.....	28
2.5 Bibliografía.....	29
2.6 Anexo. Descripción y análisis de los datos publicados	34
3 Priorización de la vacunación	46
3.1 Introducción	46
3.2 Metodología	47
3.3 Etapas en la disponibilidad de vacunas frente a COVID-19.....	47
3.4 Marco ético. Principios y valores que rigen la evaluación de los grupos de población a priorizar	48
3.5 Grupos de población y criterios a utilizar en la valoración de priorización.....	51
3.6 Evaluación de los grupos de población	52
3.7 Priorización.....	70
3.8 Pasos siguientes	71
3.9 Bibliografía.....	72
4 Logística, distribución y administración	78
4.1 Introducción	78
4.2 Material y métodos	78
4.3 Elementos clave en las etapas de distribución y administración de las vacunas	79
4.4 Posibles escenarios según las características de las vacunas.....	86
4.5 Conclusiones.....	90
4.6 Pasos siguientes	91
4.7 Anexos	92
4.8 Bibliografía.....	94
5 Comunicación	95
5.1 Introducción	95
5.2 Principios de la Estrategia	96
5.3 Objetivos de la comunicación.....	97
5.4 Actividades a realizar.....	98
5.5 Evaluación	100
5.6 Aspectos clave	100
5.7 Pasos siguientes	100
5.8 Bibliografía.....	101
6 Seguimiento y evaluación de la vacunación	103
6.1 Introducción	103
6.2 Registro de vacunación COVID-19 del SNS.....	103
6.3 Vigilancia de la seguridad de las vacunas administradas	103
6.4 Estudios de efectividad de la vacunación.....	105
6.5 Estudios de seguimiento de la aceptabilidad de la estrategia	106
6.6 Evaluación de la estrategia.....	106
6.7 Bibliografía.....	107

Acrónimos

ACIP	Comité consultivo sobre prácticas de vacunación (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
APA	Acuerdo de Adquisición Adelantado (<i>Advance Purchase Agreement</i>)
BIFAP	Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en Atención Primaria
CCAA	Comunidades Autónomas, incluyendo las ciudades de Ceuta y Melilla
CCAES	Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE UU
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de España
CNAE	Clasificación Nacional de Actividades Económicas
COVID-ETF	Grupo de trabajo para la Pandemia Covid-19 de la Agencia Europea del Medicamento (<i>COVID-19 EMA Pandemic Task Force</i>)
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EEE	Espacio Económico Europeo
ELISA	Enzimoimmunoanálisis de adsorción (<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
ELISpot	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas de puntos (<i>Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay</i>)
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ENE-COVID	Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España
ENSE	Encuesta Nacional de Salud de España
EPA	Encuesta de Población Activa
FECYT	Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología
FISABIO	Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica (C.Valenciana)
FT	Ficha técnica
GMT	Media geométrica de la titulación de anticuerpos
IC	Intervalo de Confianza
IgA/IgG/IgM	Inmunoglobulinas de tipo A/G/M
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
I-MOVE	Supervisión de la eficacia de la vacuna contra la gripe en Europa (<i>Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe</i>)
INE	Instituto Nacional de Estadística
INSST	Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el trabajo
ISCIH	Instituto de Salud Carlos III
JCVI	Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (<i>Joint Committee on Vaccination</i>)
LBA	Lavado broncoalveolar
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
MIA	Inmunoensayo magnético
MITES	Ministerio de trabajo y economía social
MNA	Tipo de test de anticuerpos neutralizantes
MS	Ministerio de Sanidad
NAS	Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (<i>National Academy of Sciences</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAS	Personal de administración y servicios
PCR	Prueba diagnóstica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PRNT	Neutralización por reducción de placas
RAM	Reacción adversa al medicamento
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RR	Procedimiento de Revisión Continua (<i>Rolling Review</i>)
SAGE	Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre inmunización OMS (<i>Strategic Advisory Group of Experts</i>)
SARS-CoV-2	Coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2
SEFV-H	Sistema Español de Farmacovigilancia
SIVies	Sistema de Vigilancia de España de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
SNS	Sistema Nacional de Salud
VAERD	Enfermedad respiratoria aumentada asociada a la vacuna (<i>Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease</i>)
VLP	Partícula similar a virus (<i>virus like particles</i>)

Resumen ejecutivo

La pandemia de COVID-19 está causando enormes costes humanos y económicos en España y a nivel mundial. Disponer a corto plazo de una o varias vacunas eficaces y seguras, que pueda utilizarse en una estrategia poblacional, es fundamental para reducir el impacto de la pandemia y restablecer el normal funcionamiento de nuestra sociedad.

La Comisión Europea está coordinando la gestión para la disponibilidad de vacunas para todos los Estados Miembros de la Unión Europea (UE) mediante el “Plan de vacunación frente a COVID-19”. En este marco, en el que participa España activamente, se están firmando acuerdos adelantados de adquisición (APA, *Advance Procurement Agreements*) de vacunas con varias compañías farmacéuticas. En el momento actual se han firmado seis acuerdos con las compañías AstraZeneca/Oxford, Sanofi-GSK, Johnson & Johnson/Janssen y Pfizer/BioNTech, CureVac y Moderna/Lonza. Continúa la negociación con la compañía Novavax.

La estrategia de vacunación para España tiene como objetivo reducir la morbimortalidad por COVID-19, teniendo en cuenta la limitada disponibilidad inicial de vacunas y la evolución continua del conocimiento sobre aspectos fundamentales de esta enfermedad.

Este documento se ha elaborado con la información disponible en este momento. Pretende ser un “documento vivo”, que se irá actualizando a medida que vaya aumentando el conocimiento de las vacunas candidatas y aquellas próximas a su autorización, con los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando, las características en cuanto a su logística, almacenamiento y administración, así como detalles sobre la inmunidad generada tras la enfermedad.

Por ello, el Grupo de Trabajo Técnico que ha participado en la elaboración de esta Estrategia seguirá prestando su apoyo y asesoramiento para adaptar o modificar la presente propuesta según se vaya disponiendo de nueva información o se produzcan nuevos hechos de relevancia para la estrategia de vacunación.

A continuación, se resumen los pilares fundamentales en que se basa la estrategia de vacunación frente a COVID-19.

1. Epidemiología de la COVID-19

En el momento actual, existe transmisión comunitaria sostenida de forma generalizada en España. La prevalencia estimada de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 ha sido un 5,2% en la tercera ronda del estudio de seroprevalencia, en junio de 2020. El principal factor de riesgo identificado para enfermedad grave es la edad, así como determinadas enfermedades subyacentes.

2. Desarrollo de vacunas

Actualmente existe suficiente evidencia científica acerca de la generación de anticuerpos neutralizantes durante el curso de la infección por SARS-CoV-2.

Con fecha 10 de noviembre de 2020, se encontraban en desarrollo 38 vacunas frente al virus SARS-CoV-2 en la fase I de ensayos clínicos, 14 en fase II y 11 en fase III, y seis más de la Federación Rusa y la República Popular China, aunque no habían concluido la fase III, aplicándose en situaciones restringidas. Las plataformas tecnológicas en marcha son muy variadas y algunas no ensayadas a escala internacional. Las vacunas candidatas pueden dividirse en “tradicionales” (virus inactivados), basadas en estrategias más recientes y ya utilizadas en vacunas comercializadas (proteínas recombinantes y basadas en vectores víricos) y en aquellas que nunca se han utilizado masivamente (ADN y ARN).

En el documento se describen y analizan los datos de aquellas vacunas con resultados publicados y de aquellas para las que se ha establecido un acuerdo de compra, así como con las que es muy probable que se establezca dicho acuerdo de compra en relación con las negociaciones en curso de la Comisión Europea con las industrias farmacéuticas. Los tipos de vacunas son: Moderna Inc (ARN mensajero); Pfizer/BioNTech (ARN mensajero); Oxford Vaccine Group/AstraZeneca (Adenovirus de chimpancé); Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson (Adenovirus 26); Novavax (Nanopartículas con la proteína S) y Curevac (ARN mensajero).

Los esquemas de vacunación constan en general de dos dosis y los ensayos clínicos de fase I y II han mostrado un perfil aceptable de seguridad e inducen respuesta de anticuerpos neutralizantes, incluso en personas mayores, y también respuesta celular. En este momento no existen datos de inmunogenicidad en algunos grupos de población (embarazadas, niños, inmunodeprimidos), si bien esta es la situación habitual cuando se han autorizado otras vacunas, ya que la experimentación clínica en estos grupos se inicia cuando la eficacia y seguridad de la vacuna se ha confirmado en otros grupos.

Los estudios clínicos realizados no están diseñados para evaluar el papel de la inmunidad generada por la vacunación en la transmisión, aunque algunas pudieran inducir inmunidad esterilizante. Algunas vacunas precisan de muy bajas temperaturas de almacenamiento y conservación.

Todas las vacunas que están consideradas dentro del acuerdo de compra de la Comisión Europea se autorizarán siguiendo el procedimiento centralizado por la Agencia Europea de Medicamentos.

3. Priorización de la vacunación

El objetivo de la vacunación es prevenir la enfermedad y disminuir la gravedad y mortalidad de la misma, además de disminuir el impacto de la pandemia sobre el sistema asistencial y la economía, protegiendo especialmente a aquellos grupos con mayor vulnerabilidad.

Dado que las primeras vacunas frente a COVID-19 estarán disponibles en una cantidad limitada, e irán aumentando progresivamente, es necesario establecer el orden de prioridad de los grupos de población a vacunar. Para ello, se ha establecido un marco ético donde prevalecen los principios de igualdad y dignidad de derechos, necesidad, equidad, protección a la discapacidad y al menor, beneficio social y reciprocidad, además de considerar la participación, transparencia y rendición de cuentas, así como la importancia de la información y educación, sobre los cuales se fundamenta la evaluación de los diferentes grupos de población, atendiendo también a las normas legales de aplicación y a las recomendaciones internacionales.

Se han delimitado varias etapas según las dosis disponibles en cada momento, donde se establecen los grupos de población a vacunar por orden de prioridad, tras realizar una evaluación en función de criterios que incluyen el riesgo de exposición, de transmisión y de enfermedad grave, así como el impacto socioeconómico de la pandemia en cada grupo de población.

En este momento no hay ninguna vacuna autorizada en la UE y, por lo tanto, el esquema de priorización que se menciona a continuación puede modificarse en función de las indicaciones, contraindicaciones o precauciones de administración que finalmente se incluyan en las fichas técnicas de las vacunas.

En una primera etapa, cuando el suministro de dosis de vacunas será limitado, se seguirá el siguiente orden de priorización:

1. Internos y personal sanitario y sociosanitario en residencias de personas mayores y/o con discapacidad. Si es necesario, se priorizará la vacunación en las residencias más vulnerables (mayor número de internos, menor capacidad de adopción de medidas de prevención y control y/o residencias que no han tenido casos de COVID-19).

2. Personal sanitario de primera línea. Si es necesario, se priorizará la vacunación en las y los profesionales a partir de 50 años de edad o con condiciones de alto riesgo, los que trabajan en áreas COVID-19 y los que trabajan en atención primaria.
3. Otro personal sanitario y sociosanitario.
4. Personas con discapacidad que requieren intensas medidas de apoyo para desarrollar su vida (grandes dependientes no institucionalizados –grado III-).

De manera progresiva, y a medida que se vaya disponiendo de más información, se irán añadiendo los grupos de población a vacunar. Además, se está trabajando en el desarrollo de **modelos matemáticos** que simularán la situación epidemiológica actual en España y el impacto de distintos escenarios, incluyendo la vacunación de diferentes grupos de población, que podrán ayudar en la toma de decisiones sobre la estrategia de vacunación más idónea en cada momento.

4. Logística, distribución y administración

Cada vacuna autorizada y adquirida puede tener diferentes requerimientos de conservación, por lo que es clave asegurar que la distribución y el almacenamiento se realizan en condiciones óptimas para garantizar la calidad de las vacunas durante todo el proceso. Además, es fundamental garantizar que se administran correctamente.

Será de gran ayuda disponer de guías, protocolos y materiales de información dirigidos a los responsables de la distribución y almacenamiento de las vacunas, a los gestores del programa de vacunación y a los profesionales que administrarán las vacunas. La información y formación de todos los profesionales involucrados es clave para el buen desarrollo del programa.

Teniendo en cuenta que actualmente se dispone de una información limitada sobre las vacunas que se están negociando desde la Comisión Europea, se revisan los aspectos clave relacionados con la logística, la distribución y la administración de las vacunas COVID-19 trabajando sobre ejemplos para poder después adaptar la información y los materiales a la situación real de cada una de las vacunas que finalmente tengan autorización de uso en España. Estos ejemplos ponen de manifiesto aspectos que deben ser contemplados con antelación.

Todo el proceso requerirá de una plena colaboración entre instituciones públicas y las compañías farmacéuticas para que la distribución de las vacunas se lleve a cabo de manera eficaz y ordenada, siendo necesario establecer flujos de comunicación claros y previamente definidos.

En cuanto vaya estando disponible información sobre la cantidad y las características de las vacunas que se podrán utilizar, será necesario actualizar la documentación y establecer la formación y la planificación de la recepción y la administración de las vacunas, aspectos esenciales para garantizar el éxito de la estrategia de vacunación.

5. Comunicación

La estrategia de vacunación debe llevar aparejada una estrategia de comunicación con el objetivo de crear un marco de veracidad y transparencia capaz de dar respuesta a las dudas que puedan surgir en relación con la vacunación frente a COVID-19 en los diferentes sectores de la población. Los principios que la rigen son: la veracidad, la transparencia, la participación, la equidad y la evaluación.

Para ello, se han definido unas actividades concretas con el fin de poder cumplir con los objetivos específicos de suministrar información adecuada al personal sanitario y la población general sobre todo lo referente a vacunación frente a COVID-19 en las diferentes etapas de disponibilidad de vacunas, así como de evaluación de estas actividades.

Deberá elaborarse una estrategia de comunicación, que comenzará antes de que la vacuna esté disponible. Se considera importante que la realice preferiblemente personal técnico y esté centrada en subrayar la importancia de la solidaridad ciudadana en el momento presente, concretada en dos premisas fundamentales. Primera, que el acceso a la vacuna no solo es un derecho, sino que para conseguir que resulte lo más efectiva posible es importante que alcancemos la protección de grupo, y ello exige una alta tasa de vacunación. Segundo, que la priorización en la distribución de las vacunas es una exigencia ineludible del momento actual de limitada disponibilidad de vacunas. Esta circunstancia tiene evidentemente un carácter temporal pero, en tanto se dé, resultará imprescindible seguir una estrategia de priorización orientada por el principio de necesidad. El **personal sanitario juega un papel fundamental** a la hora de informar a la ciudadanía y ofrecer una información veraz sobre la seguridad de la vacuna.

En esta primera etapa se recomienda trabajar los siguientes aspectos:

- Elaborar mensajes en relación con el desarrollo acelerado de las vacunas y de los mecanismos regulatorios para su autorización y si esto compromete la seguridad de las mismas, la forma en la que se llevará a cabo la vigilancia de la seguridad y del impacto de la vacunación, así como los motivos por los que se prioriza a determinados grupos de población
- Identificar las inquietudes y necesidades del personal sanitario en la estrategia de vacunación mediante reuniones con las asociaciones y colegios de profesionales/sociedades científicas.
- No crear falsas expectativas en cuanto al momento de inicio del programa de vacunación frente a COVID-19. Dependiendo de la autorización de las vacunas por la Agencia Europea de Medicamentos y de los resultados de los estudios clínicos, se establecerá el objetivo del programa de vacunación, igual que se hace de manera habitual con cualquier otro programa de vacunación.
- Recordar en todo momento la importancia de mantener las medidas no farmacológicas generales con el fin de reducir la propagación del virus, independientemente de que esté o no disponible una vacuna.
- Definir los canales más apropiados para llegar al personal sanitario y a la población general.

Además, será necesario trabajar en los aspectos de comunicación una vez que comience la vacunación.

6. Seguimiento y evaluación de la vacunación

Para monitorizar la estrategia de vacunación es esencial contar con registros adecuados que garanticen que los datos de vacunación se recopilen adecuadamente y que ayudará a la vigilancia y las actividades de seguimiento. Además, será necesario que el sistema de farmacovigilancia haga un seguimiento y se evalúe la seguridad de las vacunas que se vayan administrando, al igual que se desarrollarán estudios de efectividad. Finalmente, se monitorizará la aceptabilidad de la vacunación entre la población, mediante estudios de investigación que profundicen en los motivos para confiar o dudar de la vacunación en la población general y en sectores específicos.

7. Pasos siguientes

- Actualizar de manera continua el documento con la nueva evidencia disponible, especialmente en lo que se refiere a cualquier autorización de comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos y a las evidencias sobre la respuesta inmunitaria efectiva.
- Incorporar la nueva información y evidencias que vayan apareciendo sobre las primeras vacunas disponibles a las simulaciones con modelos matemáticos, para ajustar la priorización de grupos de población a partir de los resultados de las simulaciones y de la evidencia que vaya apareciendo.

- Comenzar con la formación de los equipos que comenzarán a vacunar e iniciar la planificación de la vacunación, tanto de las personas que se van a citar y vacunar, como de los materiales necesarios (protocolos, fichas sencillas y otros materiales específicos de cada una de las vacunas) con el objetivo de garantizar la administración correcta de las primeras vacunas disponibles.
- Elaborar una estrategia de comunicación cuyo contenido se adaptará según la etapa de disponibilidad de las vacunas frente a COVID-19 con la finalidad de proporcionar información comprensible sobre la importancia de la vacunación (beneficios y riesgos) a la población y al personal sanitario que garantice la toma de las mejores decisiones posibles en cada momento.
- Pilotar el funcionamiento del Registro de vacunación COVID-19 con las comunidades autónomas, ampliar el desarrollo del sistema de información, desarrollar los diseños elaborados para el estudio de la efectividad y elaborar los indicadores para la evaluación continua de la estrategia.

Executive summary

The COVID-19 pandemic is causing enormous human and economic costs in Spain and worldwide. An effective and safe vaccine in the short term to be used in a population strategy is essential to reduce the impact of the pandemic and restore the functioning of society.

The European Commission is leading the "EU Vaccine Strategy" for making COVID-19 vaccines available for all Member States of the European Union. Within this framework in which Spain actively participates, Advance Procurement Agreements (APA) with various pharmaceutical companies had been signed. At present, six APA have been signed with the companies AstraZeneca / Oxford, Sanofi-GSK, Johnson & Johnson / Janssen and Pfizer / BioNTech, CureVac and Moderna / Lonza. Negotiations with Novavax are ongoing.

The vaccination strategy for Spain aims to reduce COVID-19 morbidity and mortality, taking into account the limited initial availability of vaccines and the evolution of knowledge about key aspects of this disease.

This document has been prepared with the information available at this time. It is intended to be a "living document" that will need to be updated as the knowledge of the candidate vaccines and those close to authorization increases, with the results of the clinical trials that are being carried out, the characteristics regarding logistics, storage and administration, as well as details on the immunity generated after the disease. For these purposes the Technical Working Group that has participated in the preparation of the strategy will continue to provide its support and advice to adapt or modify the proposal as new information or new events of relevance to the vaccination strategy become available.

The main pillars on which the vaccination strategy against COVID-19 is based are summarized below.

1. Epidemiology of COVID-19

In Spain, there is currently sustained community transmission. The estimated prevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 was 5.2% in the third round of the seroprevalence study, in June 2020. The main risk factor identified for severe disease is age, as well as certain underlying diseases.

2. Development of vaccines

The current scientific evidence shows that neutralizing antibodies are generated as a result of SARS-CoV-2 infection.

As of November 10, 2020, 38 vaccines against the SARS-CoV-2 virus were under development in phase I of clinical trials, 14 in phase II and 11 in phase III. Six other vaccines from the Russian Federation and the Republic People's China had not completed phase III, and are being applied in restricted situations. There are different technological platforms producing different vaccines and some are not tested at international scale. Candidate vaccines can be divided into "traditional" (inactivated viruses), based on more recent strategies and already used in commercial vaccines (recombinant proteins and using viral vectors) and those that have never been widely used (DNA and RNA).

This document describes and analyzes the data of those vaccines that have published results and also those with a purchase agreement already signed, as well as those that with high probability a purchase agreement will be established as negotiations between European Commission and pharmaceutical industries are ongoing. These are the vaccines from Moderna Inc (mRNA); Pfizer / BioNTech (mRNA); Oxford Vaccine Group / AstraZeneca (Chimpanzee Adenovirus); Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson (Adenovirus 26); Novavax (Nanoparticles with protein S) and Curevac (mRNA).

The vaccination generally consists of two doses and phase I and II clinical trials have shown an acceptable safety profile and the induction of neutralizing antibody response, even in the elderly, as well as cellular response. At this moment, there are no data on immunogenicity in some population groups (pregnant women, children, immunosuppressed), although this is the usual situation when a vaccine is authorized, since clinical experimentation in these particular groups usually starts when efficacy and safety of the vaccine has been already studied in other population groups. The clinical studies have not been designed to evaluate the role of immunity generated by vaccination in transmission, although some may induce sterilizing immunity. Some vaccines require very low storage and preservation temperatures.

All vaccines that are considered within the purchase agreement of the European Commission will be presented for authorization following the centralized procedure to the European Medicines Agency.

3. Prioritization of vaccination

The objective of vaccination is to prevent the disease and reduce its severity and mortality, in addition to reducing the impact of the pandemic on the healthcare system and the economy, especially protecting those groups with greater vulnerability.

Given that the first vaccines against COVID-19 will be available in limited quantity, that will gradually increase, it is necessary to establish the order of priority of the population groups to be vaccinated. An ethical framework where the principles of equality and dignity of rights, necessity, equity, protection of disabilities and minors, social benefit and reciprocity has been established. In addition, participation, transparency and accountability, importance of information and education are also considered, as well as the applicable legal norms and international recommendations.

Several stages have been described according to the estimated available vaccine doses. The population groups where prioritized for vaccination after evaluation of their risk of exposure, transmission and serious disease, as well as the socioeconomic impact of the pandemic.

There is no authorized vaccine in the EU when the strategy has been developed. For this reason, the prioritization mentioned below could be modified depending on the indications, contraindications or precautions of administration finally included in the technical specifications of the authorized vaccines.

*In a **first stage** where the quantity of vaccine doses available is limited, the following order of prioritization will be followed within this stage*

- 1. Inmates and health and social health workers in elderly and disabled nursing homes. If necessary, vaccination will be prioritized in the most vulnerable ones (greater number of*

inmates, less capacity to adopt prevention and control measures and / or those that have not had cases of COVID-19).

- 2. Front-line healthcare workers. If necessary, vaccination will be prioritized for those over 50 years of age or with high-risk conditions, those working in COVID-19 areas and in primary care.*
- 3. Other health and social health workers.*
- 4. People with disabilities who require intense support measures to develop their lives (large non-institutionalized dependents).*

Progressively, as more information becomes available, the population groups to be vaccinated will be added. Moreover, the simulation of current epidemiological situation in Spain on mathematical models and the impact of different scenarios, including vaccination of different population groups, may help in decision making of the vaccination strategy.

4. Logistics, supply and administration

Each licensed and purchased vaccine may have different storage requirements, so it is key to ensure that storage and distribution are carried out under optimal conditions to guarantee the quality of the vaccines throughout the process. It is essential to ensure the correct management of the vaccines

Guides, protocols and information materials tailored for people in charge of the distribution and storage of vaccines, vaccination program managers and healthcare workers who administer the vaccines will be of great help. Training of all the staff involved is key for the proper development of the program.

Even though the available information regarding the vaccines that are being negotiated by the European Commission is limited, the key aspects of the logistics, distribution and administration of COVID-19 vaccines are reviewed. Example materials have been developed that will be adapted later to the real vaccines that are eventually authorized. Certain key points that must be considered in advance are highlighted in the examples.

The entire process will require full collaboration between public institutions and pharmaceutical companies in order to carry out an efficient distribution of the vaccines in an orderly manner. Communication flows should be previously defined.

It will be necessary to update the documentation as information on the quantity and characteristics of the vaccines are available. Staff training and planning for the reception and administration of the vaccines are essential aspects for the success of the vaccination strategy.

5. Communication

The vaccination strategy must include a communication strategy with the aim of creating a framework of truthfulness and transparency capable of responding to the doubts that may arise in relation to vaccination against COVID-19 in different population groups. The main principles that govern it are: truthfulness, transparency, participation, equity and evaluation.

Specific activities have been defined for providing adequate information to healthcare workers and the general population on main aspects regarding to vaccination against COVID-19 in the different stages of vaccine availability, as well as the evaluation of these activities.

A communication strategy should be developed, and should start before the vaccine is available. It is considered important that it is preferably carried out by technical personnel and is focused on underlining the importance of citizen solidarity at the present time, specified in two fundamental premises. First, vaccine access is not only a right, but in order to make it fully effective, it is important to achieve group immunity, and this requires a high vaccination rate. Second, prioritizing the distribution of vaccines is an unavoidable requirement of the current moment of limited availability vaccines. This circumstance is obviously temporary but, as long as it occurs, it will be essential to follow

a prioritization strategy guided by the principle of necessity. Healthcare workers play a fundamental role in informing the public and offering accurate information on the safety of the vaccine

In the first stage it is recommended to work on the following aspects:

- *Prepare messages in relation to the accelerated development of vaccines and the regulatory mechanisms for their authorization and if this compromises their safety, the way in which the surveillance of safety and the impact of vaccination will be carried out, as well as the reasons why certain population groups are prioritized.*
- *Identify the concerns and needs of healthcare workers in the vaccination strategy through meetings with professional associations / scientific societies.*
- *Do not create false expectations regarding the start of the vaccination program against COVID-19. Depending on the authorization of the vaccines by the European Medicines Agency and the results of the clinical studies, the objective of the vaccination program will be established, as in any other vaccination program.*
- *Remember the importance of non-pharmacological measures in order to reduce the spread of the virus, regardless of whether a vaccine is available or not.*
- *Define the most appropriate channels to reach healthcare workers and the general population.*

In addition, to work on communication aspects will be necessary once the vaccination starts.

6. Monitoring and evaluation of the vaccination

In order to monitor the vaccination strategy, it is essential to count on registries that guarantee that vaccination data is properly collected. These data will be useful for surveillance and follow-up activities. Furthermore, vaccination data will be necessary for the pharmacovigilance system to monitor and evaluate the safety of the vaccines that are being administered, and also for effectiveness studies. Finally, the acceptability of vaccination on the population will be monitored through specific studies on the reasons for trust or doubts on vaccination in the general population and in specific groups.

7. Next steps

- *Continuously update the document with the new available evidence, especially with regard to any marketing authorization by the European Medicines Agency.*
- *Incorporate the new information and evidence that appear on the first available vaccines in the simulations carried out with mathematical models. This exercise will help to adjust the prioritization of population groups.*
- *Start with the training of vaccination staff and vaccination planning of the people who are going to be vaccinated, as well as the necessary materials (protocols, cards and other specific materials for each vaccine) in order to ensure the correct administration of the first available vaccines.*
- *Develop a communication strategy with content to be updated to the stage of availability of vaccines against COVID-19. The purpose is to provide understandable information on the importance of vaccination (benefits and risks) to the general population and healthcare workers to ensure informed decisions.*
- *Test the COVID-19 vaccination registry with the autonomous communities, expand the development of the information system, design effectiveness studies and develop the indicators for the continuous evaluation of the strategy.*

Introducción

La pandemia de COVID-19 está causando enormes costes humanos y económicos en España, en la Unión Europea y en el mundo. Aunque el manejo de la enfermedad ha mejorado, sigue sin existir un tratamiento específico. Disponer a corto plazo de una o varias vacunas eficaces y seguras, que pueda utilizarse en una estrategia poblacional, reducirá el número de casos, las hospitalizaciones y los fallecimientos relacionados con la infección por SARS-Cov-2 y ayudará a restablecer el normal funcionamiento de la sociedad. Pero el desarrollo de una vacuna de estas características es enormemente complejo y supone un desafío a nivel mundial.

El primer paso para la disponibilidad de vacunas consiste en la contratación y adquisición de las mismas. España participa activamente en el marco del Acuerdo de Adquisición Adelantado (*APA, Advance Purchase Agreement*), establecido por la Comisión Europea, en el que se está negociando con al menos siete compañías productoras para disponer de alguna vacuna en los próximos meses. En este momento, se han firmado seis acuerdos de adquisición adelantada de vacunas con las siguientes compañías farmacéuticas: AstraZeneca/Oxford, Sanofi-GSK, Johnson & Johnson/Janssen y Pfizer/BioNTech, CureVac y Moderna/Lonza. Continúa la negociación con la Compañía Novavax. Con la compañía AstraZeneca, se ha acordado adquirir 300 millones de dosis de vacuna con la opción de 100 millones de dosis adicionales. Con Sanofi-GSK, 300 millones de dosis, con Johnson & Johnson 200 millones de dosis con la opción de 200 millones de dosis adicionales, con Pfizer/BioNTech 200 millones de dosis con la opción de 100 millones de dosis adicionales, con CureVac 225 millones con opción a 180 millones adicionales y con Moderna/Lonza 80 millones con opción a 80 millones adicionales. Estas vacunas se repartirán a los países de la UE de manera equitativa en función de su población.

Los acuerdos mencionados entre la Comisión Europea y las empresas farmacéuticas se están financiando con el ESI (*Emergency Support Instrument*), que es un instrumento que dedica fondos europeos para ayudar a mitigar las consecuencias de la pandemia y anticipar las necesidades para la salida y recuperación de la misma. El resto del precio de cada dosis de vacuna que finalmente se autorice se financiará por los diferentes países.

Aunque la situación de la pandemia ha obligado a acelerar el calendario de desarrollo de las vacunas (también debido a la rápida identificación del antígeno adecuado para la vacuna), agrupando fases y elaborando en paralelo muchos procedimientos, en lugar de secuencialmente, los criterios de autorización por parte de las agencias reguladoras no han cambiado. Las vacunas que se autoricen, al igual que ocurre con todas las vacunas autorizadas siguiendo el procedimiento habitual, deberán haber demostrado eficacia y seguridad en los ensayos clínicos, y en este caso con un número de participantes mayor a la media estudiada en otras vacunas, ya que habitualmente se requiere alrededor de 3.000 sujetos y en vacunas COVID se están utilizando decenas de miles de sujetos. De modo similar, la elaboración de la estrategia y la priorización de vacunación también se han iniciado antes de tener disponibles las vacunas. Aunque habitualmente se inicia este procedimiento cuando las vacunas están registradas y, por tanto, ya se conoce su eficacia y seguridad, en esta ocasión se ha iniciado con antelación por la necesidad de atender a la población con celeridad. La disponibilidad de dosis de las vacunas irá acompañada de sus perfiles de seguridad y eficacia, en relación con la edad u otros factores de riesgo.

Además, también se están desarrollando mecanismos de producción a gran escala (producción “a riesgo”) que contribuirán también a acelerar la disponibilidad de vacunas si se autorizan por las agencias reguladoras.

En el momento de elaboración de este documento no hay una vacuna autorizada para su uso y no se han publicado los resultados finales de los ensayos clínicos en fase III de las vacunas en desarrollo.

Para la elaboración de la estrategia de vacunación para España, se ha formado un Grupo de Trabajo Técnico de vacunación COVID-19, dependiente de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, que es el Comité asesor de vacunaciones de la Comisión de Salud Pública del Consejo

Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. La estrategia de vacunación para España, tiene como objetivo general reducir la morbilidad por COVID-19 y, para su elaboración, tiene en cuenta las recomendaciones de las instituciones de la UE. Conociendo que la disponibilidad de vacunas será limitada en los primeros meses, es necesario establecer las líneas fundamentales que debe seguir esta estrategia, incluyendo la priorización en la vacunación de diferentes grupos de población y de acuerdo con los diferentes fases o periodos en los que se irán recibiendo las correspondientes dosis de la o las vacunas.

Un aspecto importante a tener en cuenta es el grado de conocimiento en este momento sobre algunos puntos fundamentales. Todavía están en investigación algunos aspectos acerca de la enfermedad, su fisiopatología y la respuesta inmune a la misma. También se desconocen aspectos de la respuesta a la vacunación, cómo son las vacunas que estarán disponibles, en qué cantidades, en qué momento, cuáles serán eficaces y con perfil de seguridad aceptable y qué requisitos de almacenamiento y manejo serán necesarios para cada vacuna. Por ello, la planificación de la vacunación frente a COVID-19 es más compleja que la vacunación frente a la gripe estacional, e incluso que la utilizada durante la pandemia de gripe de 2009.

Esta Estrategia de vacunación aprovechará los recursos utilizados en las campañas anuales de vacunación frente a la gripe en las comunidades autónomas (CC AA), así como los mecanismos habitualmente utilizados para responder ante brotes de enfermedades inmunoprevenibles. En España, se dispone de una gran experiencia en cuanto a logística, distribución y vacunación en España, tanto en cuanto a vacunación sistemática como en campañas puntuales de vacunación. Esta experiencia garantiza que la estrategia de vacunación se pueda realizar con éxito.

Las lecciones aprendidas de la pasada pandemia de gripe de 2009 mostraron la importancia de disponer de un marco regulatorio internacional que fortaleció la vigilancia y la capacidad de respuesta a nivel mundial, la inclusión de las vacunas y los antivirales dentro de los planes de preparación y respuesta, o el desarrollo de sistemas de información más potentes. Sin embargo, aspectos como la respuesta a la crisis en un contexto de escasa disponibilidad de vacunas o la comunicación del riesgo sigue siendo un reto actualmente.

Este documento establece la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en base al conocimiento actual, razón por la que será necesario actualizarla a medida que se disponga de más información. La ciencia trabaja siempre en contextos de incertidumbre que, en muchas ocasiones, son superados con sucesivos avances científicos. Los ciudadanos deben saber que las vacunas que finalmente se emplearán para inmunizar frente a COVID-19 dispondrán de los mismos niveles de seguridad que cualquiera de las que se emplean habitualmente. Y que los niveles de eficacia cumplirán con los estándares exigidos para que su uso sea autorizado. El esfuerzo que la comunidad científica mundial está haciendo por conseguir una vacuna segura y eficaz es incomparable con ninguno otro anterior. Se cuenta con más equipos y más recursos. Y todas las iniciativas en marcha para conseguir vacunas se están sometiendo a los mismos procedimientos seguidos por todas las vacunas autorizadas hasta el momento.

Es necesario hacer una mención al contexto mundial de la pandemia y la vacunación. España, como el resto de países de la UE, cuenta con unas condiciones privilegiadas para acceder a la vacuna, de modo que, a medio plazo, todos los ciudadanos que no tengan contraindicaciones tendrán la posibilidad de vacunarse. En otras regiones del mundo el acceso a la vacuna será más difícil. España, como parte de la UE, participa en la iniciativa internacional COVAX, que aspira a que la vacuna llegue cuanto antes a todas las personas del mundo, apoyando la iniciativa para que ese objetivo se alcance cuanto antes. Ya que el objetivo final se alcanzará cuando la gran mayoría de la humanidad esté inmunizada frente al SARS-CoV-2.

Objetivos de la estrategia de vacunación

Objetivo general: Reducir la morbilidad y la mortalidad por COVID-19 mediante la vacunación frente a COVID-19, en un contexto de disponibilidad de una cantidad de vacunas inferior a la demanda.

Objetivos específicos:

- Conocer los aspectos relevantes de las características de las futuras vacunas que se están desarrollando frente a COVID-19.
- Establecer un orden de prioridad de grupos de población a vacunar, teniendo en cuenta criterios científicos, éticos, legales y económicos, en una situación de disponibilidad progresiva de dosis de vacunas. Es necesario considerar la protección de los grupos con mayor vulnerabilidad y aquellos en los que nuestro ordenamiento jurídico ha asumido un deber específico reforzado de protección.
- Describir las características fundamentales relacionadas con la logística, la distribución y la administración de las vacunas que posiblemente estén disponibles para España en los próximos meses.
- Preparar los aspectos clave y los materiales más convenientes para el desarrollo de una estrategia de comunicación dirigida al personal sanitario y a la población general, que ayude a obtener información adecuada y veraz y a establecer confianza en el proceso de autorización y utilización de la o las vacunas en la población.
- Establecer las líneas prioritarias para el seguimiento y la evaluación de la vacunación, incluyendo la cobertura, seguridad y efectividad de las vacunas, así como su impacto en la epidemiología de la COVID-19, que permita ir adaptando la estrategia para conseguir el máximo beneficio.

Gobernanza de la estrategia de vacunación

La elaboración de la Estrategia de Vacunación COVID-19 en España es un mandato del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), órgano colegiado de sanidad en el que participan los consejeros de sanidad de las comunidades y ciudades autónomas y el Ministro de Sanidad.

El pasado 9 de septiembre de 2020, el Pleno del CISNS aprobó una Declaración de Actuaciones Coordinadas en materia de Salud Pública que acordó:

- La puesta en marcha de una estrategia de vacunación común para todos los territorios, elaborada de forma conjunta teniendo en cuenta la opinión de expertos en bioética y de sociedades científicas, aprobada por el Pleno del CISNS.
- La disposición por parte de las comunidades autónomas de los equipos, recursos y materiales necesarios para la administración de las vacunas que provea el Ministerio de Sanidad.
- La creación de un Registro estatal de vacunación COVID-19 por parte del Ministerio de Sanidad en colaboración con las comunidades y ciudades autónomas, que se nutrirá con la información procedente de los registros y sistemas de información de vacunas, o de cualquier otro sistema con información de interés de las comunidades y ciudades autónomas.

Para ello, se creó un Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, dependiente de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (o Ponencia de Vacunas) del CISNS. El documento elaborado por este Grupo de Trabajo Técnico, ha sido revisado y aprobado por la Ponencia de Vacunas, órgano del CISNS en el que participan los representantes de vacunas de todas las comunidades autónomas.

La Ponencia de Vacunas del CISNS y el Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 son los órganos técnicos que revisarán y actualizarán la Estrategia a medida que se avance en el conocimiento sobre las características y disponibilidad de las vacunas, así como su implementación.

El Ministerio de Sanidad adquirirá las dosis correspondientes para España en el marco de la estrategia europea y las vacunas se administrarán de manera gratuita para los ciudadanos a través del Sistema Nacional de Salud.

A medida que la o las vacunas que superen los criterios de eficacia y seguridad se autoricen y se conozca la disponibilidad de dosis, se irá acordando en el seno del CISNS la progresiva priorización de los grupos de población a vacunar y la asignación de dosis a cada una de las comunidades autónomas. Los procesos de priorización se irán adaptando asimismo a la evolución del conocimiento sobre las vacunas y la enfermedad COVID-19.

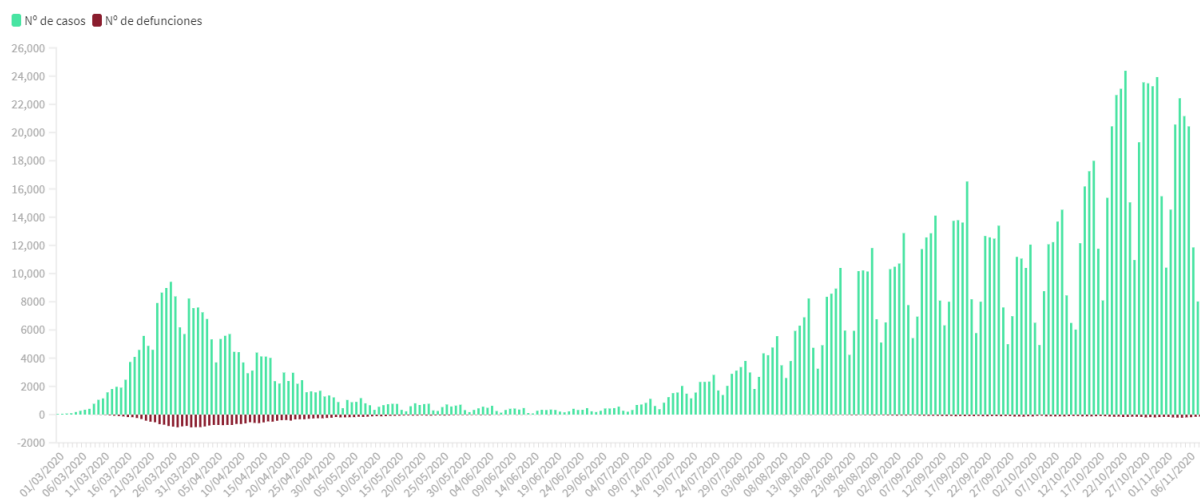
Cada una de las Comunidades y Ciudades Autónomas, en ejercicio de sus competencias en materia de vacunación, serán las responsables de desarrollar cuantas acciones sean necesarias para el desarrollo de la Estrategia en sus respectivos territorios de forma coordinada con el resto de CCAA y el Ministerio de Sanidad.

1 Epidemiología de la COVID-19

1.1 Evolución de los casos notificados y situación actual

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por SARS-CoV-2, que comenzó como un agrupamiento de casos de neumonía en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019. En España, hasta el 10 de noviembre 2020, se han notificado un total de 1.398.613 casos confirmados de COVID-19 y 39.756 fallecidos. La epidemia de COVID-19 en España se divide en tres periodos: una primera onda epidémica que alcanzó su pico máximo el 26 de marzo, con 9.413 casos nuevos diagnosticados ese día; un período intermedio, de meseta, con alrededor de 430 casos nuevos diarios; y un tercer periodo desde el 27 de junio en el que comienza un incremento sostenido de casos que forma la segunda onda epidémica en la que nos encontramos en la actualidad (figura 1.1).

Figura 1.1. Casos diarios confirmados y defunciones de COVID-19 en España, a 10.11.2020.



Fuente: RENAVE

Las dos ondas epidémicas tienen características muy diferenciadas. En esta segunda onda la velocidad del incremento de casos es menor a la vez que la capacidad de detección es mucho mayor, correspondiendo una gran proporción de casos notificados a formas leves y asintomáticas, a diferencia de la primera onda en la que los casos notificados eran en mayor medida casos graves (letalidad del 11,9% y 1,7%, respectivamente, en la primera y segunda onda). Las tasas de hospitalización por COVID también son más bajas en esta segunda onda. También se ha modificado la composición de la epidemia por edad: en la primera onda el 50% de los casos eran mayores de 60 años, y cerca del 25% mayores de 80, mientras que en la segunda onda estas cifras son de 20% y 5%, respectivamente, y la edad media de los casos ha descendido de 60 a 39 años. Las características de los casos que fallecen son similares a lo largo de todo el periodo desde el inicio de la epidemia en España (edad media de 83 y 85 años en la primera y segunda onda), y las edades medias de hospitalizados e ingresados en UCI son también muy similares (69 vs. 66 años en hospitalizados y 64 vs. 63 en UCI), mostrando que los factores de gravedad son similares en ambas ondas, debiéndose las diferencias a cambios en el patrón epidémico y el gran incremento en la capacidad de detección de casos en la segunda onda.

A 10 de noviembre de 2020 se estima que existe transmisión comunitaria sostenida de forma generalizada en España, siendo en algunos puntos de elevada intensidad. La Incidencia Acumulada de casos diagnosticados de COVID -19 en los últimos 14 días es de 525 por 100.000, oscilando en las diferentes Comunidades Autónomas entre un mínimo de 82 en las Islas Canarias y un máximo de 1.066 en Ceuta, seguido de 1.059 en Melilla y 976 en Aragón. La implementación de medidas de

control en las diferentes comunidades autónomas en las últimas semanas está logrando el control de la transmisión y la estabilización o incluso ligero descenso de las cifras de incidencia en algunas de ellas. La situación epidemiológica actualizada puede consultarse en las páginas web del Ministerio de Sanidad¹ y del Instituto de Salud Carlos III².

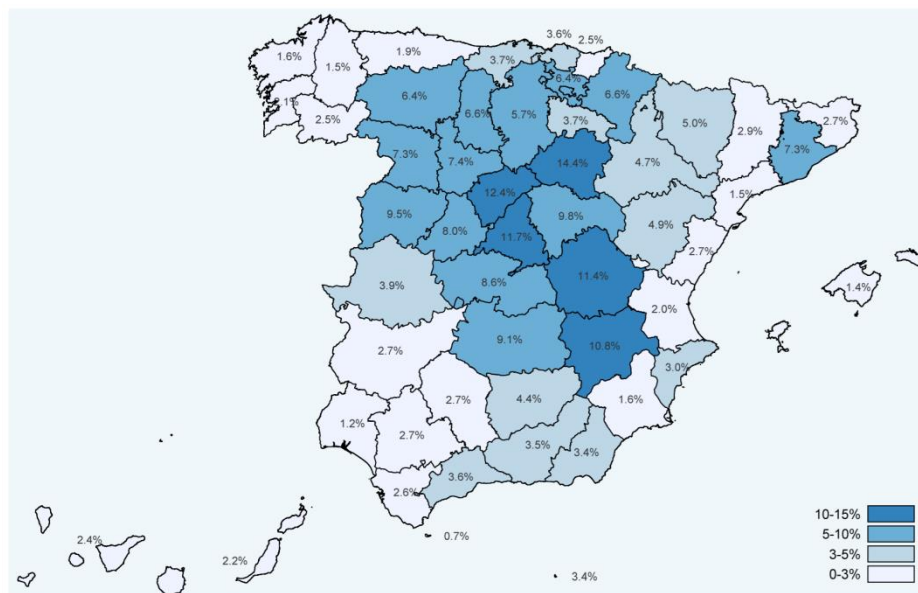
1.2 Inmunidad de la población frente a COVID-19

En España se ha realizado un estudio de seroprevalencia (ENE-COVID)³ en tres rondas (27/04-11/05, 18/05-01/06 y 08/06-22/06), incluyendo 68.296 participantes. La prevalencia estimada de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 ha sido de un 5,0% (IC95%: 4,7- 5,4) en la primera ronda, de 5,2% (IC95%: 4,9- 5,5) en la segunda y de 5,2% (IC95%: 4,9- 5,5) en la tercera. En todas ellas la prevalencia es similar en hombres y mujeres, y es menor en la población infantil, con moderadas diferencias entre los grupos de más edad, que se reducen en la ronda tres. Se observa una marcada variabilidad geográfica, con una agrupación central de provincias con seroprevalencias iguales o próximas al 10% (Figura 1.2). También es mayor la seroprevalencia en habitantes de grandes ciudades (>100.000 habitantes), situándose en el 6,8% (IC95%: 6,2-7,5) en la tercera ronda.

De las personas que refieren haber tenido una PCR+ previa al estudio, entre el 74% y el 89% presentan anticuerpos IgG. En las personas con síntomas compatibles con COVID-19, la seroprevalencia aumenta con el número de síntomas y es particularmente alta en las que refieren anosmia (40%-43% con IgG positiva). De las personas que no refieren haber tenido ningún síntoma de COVID-19, entre el 2,5% y el 2,8% presentan anticuerpos IgG; a su vez de las personas con anticuerpos IgG positivos el 33% no han tenido ningún síntoma.

El porcentaje de profesionales sanitarios con anticuerpos IgG frente a SARS-Cov2 oscila entre el 21-24% en hospitales de Madrid (Gregorio Marañón⁴ y Ramón y Cajal⁵) o el 11,2% del Clínic de Barcelona⁶.

Figura 1.2. Mapa provincial de Anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 en la ronda 3 (julio de 2020)



Fuente: Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España³

Entre las rondas, se han observado nuevas seroconversiones (anticuerpos IgG detectables en personas seronegativas en la ronda previa) y seronegativizaciones (anticuerpos IgG no detectables en personas que eran seropositivas). La tasa de seroconversión fue del 0,9% (IC 95%: 0,8%-1,0%) entre la primera y

la segunda ronda, y del 0,7% (IC 95%: 0,6-0,8) entre la segunda y la tercera ronda. La tasa de seronegativización fue 7,1% (IC 95%: 5,9-8,5) entre la primera y la segunda ronda, y de un 14,4% (IC 95%: 12,7-16,3%) entre primera y la tercera ronda, más frecuente en personas asintomáticas y menos en las personas con pérdida súbita del olfato y/o del gusto.

Están en marcha actualmente nuevas rondas del estudio que nos podrán proporcionar información actualizada tanto de la seroconversión desde la tercera ronda hasta la actualidad, como de la proporción actual de personas con anticuerpos IgG detectables en las diferentes provincias. Los resultados detallados del estudio ENE-COVID se pueden consultar en la página web del Instituto de Salud Carlos III⁷.

1.3 Condiciones de riesgo asociadas con mayor morbilidad y mortalidad

El principal factor de riesgo identificado para enfermedad grave es la edad. La proporción de casos de COVID-19 que requieren hospitalización es del 25% en mayores de 80 años, disminuyendo rápidamente con la edad, al igual que se observa con la letalidad (tabla 1.1). Sin embargo, el mayor número y proporción de personas que cursan ingreso en UCI se encuentran entre los 60 y los 79 años, disminuyendo también rápidamente en grupos de edad más jóvenes. La edad fue también el factor de riesgo de defunción más importante encontrado en un estudio⁸ realizado por el Grupo de Trabajo para la vigilancia y control de COVID-19 en España, constituido por representantes de todas las Unidades de Salud Pública autonómicas, el Ministerio de Sanidad y el Instituto de Salud Carlos III, en el que los pacientes de 80 años o más presentaron 28 veces más de riesgo de morir que los menores de 40 años. En ese mismo estudio, los hombres presentaron un mayor riesgo de hospitalización, admisión en UCI y defunción que las mujeres, independiente de otros factores analizados, si bien en la segunda ola el riesgo en las mujeres es mayor.

Tabla 1.1 Casos de COVID-19 por nivel de gravedad notificados a la RENAVE con inicio de síntomas y diagnóstico posterior al 10 de mayo de 2020. Distribución por grupos de edad, a 06.11.2020.

Grupo de edad (años)	Casos totales N	Hospitalizados ¹ N (%)	UCI ¹ N (%)	Defunciones ¹ N (%)
<2	14513	355 (2,4)	11 (0,1)	7 (0,0)
2-4	20832	132 (0,6)	5 (0,0)	0 (0,0)
5-14	94381	402 (0,4)	21 (0,0)	1 (0,0)
15-29	229171	2110 (0,9)	95 (0,0)	15 (0,0)
30-39	158342	3296 (2,1)	226 (0,1)	30 (0,0)
40-49	178828	5933 (3,3)	498 (0,3)	113 (0,1)
50-59	149898	8286 (5,5)	902 (0,6)	326 (0,2)
60-69	91857	9412 (10,2)	1322 (1,4)	746 (0,8)
70-79	57356	10234 (17,8)	1136 (2,0)	1629 (2,8)
≥80	63083	16364 (25,9)	316 (0,5)	5954 (9,4)
Total	1065850	57110 (5,4)	4565 (0,4)	8977 (0,8)

¹ n (%) calculado sobre el total de casos en cada grupo de edad

Determinadas enfermedades subyacentes también se han identificado como factores de riesgo para evolución grave de la infección por SARS-CoV-2 y aparecen sobrerrepresentadas en los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE en comparación con su prevalencia en población general, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus, con un gradiente ascendente en los casos más graves (Tabla 1.2). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene una prevalencia igual en la población general y los casos de COVID-19, mientras que en los casos graves esta proporción es mucho mayor. En los casos de fallecidos por COVID-19, también se observa mayor prevalencia de cáncer o enfermedades neurológicas comparada con la prevalencia poblacional y los casos no graves, aunque el efecto es menos evidente que en las anteriores enfermedades descritas. No se observa este gradiente en los datos de RENAVE en cuanto a la hipertensión arterial, las enfermedades hepáticas, la

enfermedad renal crónica que sin embargo sí se han señalado como factores importantes asociados a la mala evolución de la enfermedad en otras series^{8,9,10}.

Tabla 1.2. Prevalencia de factores de riesgo en población general y casos de COVID-19 notificados en España a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SIViEs).

	Prevalencia España (%)	Global (%)	UCI (%)	fallecidos (%)
Enfermedad cardiovascular	11,06 ^a	28,5 ^d	40 ^d	61 ^d
EPOC	11,17 ^a	11,6 ^d	14 ^d	22 ^d
Diabetes mellitus	9,72 ^a	17,7 ^d	28 ^d	35 ^d
HTA	27,9 ^b	12,9 ^e	9,4 ^e	22 ^e
IRC	9,60 ^a	2,62 ^e	1,61 ^e	4,07 ^e
Cáncer	3,29 ^a	3,29 ^e	2,33 ^e	4,12 ^e
Enfermedad neurológica	1,71 ^a	1,94 ^e	1,05 ^e	4,03 ^e
Enfermedad hepática	0,7 ^a	0,89 ^e	0,85 ^e	0,85 ^e
Inmunodepresión	ND	0,22 ^f	ND	ND

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **HTA:** hipertensión arterial; **IRC:** insuficiencia renal crónica.

Fuente: Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19, 28 de agosto de 2020, con datos de la Global Burden of Disease 2017. En el caso de enfermedad neurológica se recoge prevalencia de Alzheimer¹¹; *b* Estimación propia con datos de Banegas, Morales y el INE^{12,13,14}; *c* Estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal)¹⁵; *d* Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. ISCIII. Informe nº 21¹⁶; *e* Datos obtenidos a partir de la plataforma de vigilancia SIViEs. HTA recogida como variable separada desde el 18/3; *f* Situación de COVID-19 en España a 23 de marzo de 2020. ISCIII. Informe 13¹⁷.

En estudios más detallados realizados también con datos de vigilancia⁸, la cardiopatía crónica se presentó como un factor de riesgo consistente para todos los niveles de gravedad y la enfermedad renal crónica no se asoció a admisión en UCI, pero presentó el mayor riesgo de evolución fatal de todos los factores estudiados. La diabetes y la enfermedad pulmonar crónica se asociaron a un mayor riesgo de hospitalización y muerte, en consonancia con otros estudios. Por otra parte, un reciente estudio español¹⁸ ha señalado que las personas con obesidad mórbida tienen el doble de riesgo de ser hospitalizadas por COVID-19, multiplicándose por dos el riesgo de sufrir complicaciones graves.

En un estudio de cohortes multicéntrico con datos de 4.035 pacientes de COVID-19 hospitalizados en 127 hospitales españoles hasta el 17 de abril¹⁹, el 74% tenía alguna comorbilidad y un 27% tenía al menos tres. Las más frecuentes fueron hipertensión arterial (51%), enfermedad cardíaca crónica (23%), diabetes mellitus (22%), enfermedad pulmonar crónica excluyendo asma (18%), y obesidad (14%). El riesgo de muerte intrahospitalaria se asoció de forma independiente, por orden de mayor a menor efecto a: edad avanzada (comparado con los menores de 50 años, riesgo 3,8 veces mayor en 50-65 años, 8,9 veces mayor en 66-79 años y 20,8 veces mayor en >80 años), demencia (riesgo 2,3 veces mayor), hipertensión arterial (riesgo 81% mayor), cáncer activo (riesgo 59% mayor), cirrosis hepática (riesgo 59% mayor), enfermedad cardíaca crónica (riesgo 58% mayor), enfermedad renal crónica (riesgo 55% mayor), sexo masculino (riesgo 52% mayor), enfermedad pulmonar crónica (riesgo 40% mayor), enfermedad neurológica crónica (riesgo 30% mayor), diabetes (riesgo 23% mayor) y obesidad (riesgo 21% mayor).

En cuanto a los profesionales sanitarios, éstos representan el 23% de todos los casos en un estudio basado en datos de vigilancia⁸, si bien este colectivo presentó una menor probabilidad de ser hospitalizado o morir que el resto de la población, lo que probablemente refleja una diferente estrategia de diagnóstico en trabajadores esenciales. En este momento, está en marcha un estudio más detallado sobre posibles factores de riesgo de enfermedad grave en profesionales sanitarios en comparación con la población general.

1.4 Bibliografía

- ¹Ministerio de Sanidad. Situación actual de COVID-19 en España (página web): <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
- ² Instituto de Salud Carlos III. COVID-19 en España (página web): <https://cneocovid.isciii.es/>
- ³ Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Informe final, 6 de julio de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_INFORME_FINAL.pdf [consultado 12 octubre 2020].
- ⁴ Un 21% de los sanitarios del Gregorio Marañón presenta anticuerpos frente al SARS-CoV-2. (Noticia en prensa). Disponible en: <https://www.saludadiario.es/hospital/un-21-de-los-sanitarios-del-gregorio-maranon-presentan-anticuerpos-frente-al-sars-cov-2> [consultado 12 octubre 2020].
- ⁵ El Ramón y Cajal realiza un estudio pionero de seroprevalencia en sus profesionales de COVID-19 (noticia en prensa). Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2020/05/26/ramon-cajal-realiza-estudio-pionero-seroprevalencia-profesionales-covid-19> [consultado 12 octubre 2020].
- ⁶ Garcia-Basteiro AL, Moncunill G, Tortajada M et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. medRxiv. 2020.04.27.20082289.
- ⁷ Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España (página web): <https://portalcne.isciii.es/enecovid19/>
- ⁸ Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain. The first wave of the COVID-19 epidemic in Spain: Characterisation of cases and risk factors for severe outcomes. Eurosurveillance 2020 (en prensa).
- ⁹ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19, 28 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf> [consultado 12 octubre 2020].
- ¹⁰ Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain. The first wave of the COVID-19 epidemic in Spain: Characterisation of cases and risk factors for severe outcomes. Eurosurveillance 2020 (Accepted).
- ¹¹ IHME. Global burden of Disease [Internet], 2017. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [consultado 12 octubre 2020].
- ¹² Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. Hypertens Dallas Tex 1979. octubre de 2012;60(4):898-905.
- ¹³ Instituto Nacional de Estadística. Demografía y Población [Internet]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710990 [consultado 12 octubre 2020].
- ¹⁴ Morales Suárez-Varela M., Mohino Chocano Ma C., Soler Quiles C. et al. Prevalencia de hipertensión arterial y su asociación con antropometría y dieta en niños (de seis a nueve años): estudio ANIVA. Nutrición Hospitalaria. Marzo de 2019;36(1):133-41. DOI: 10.20960/nh.02105. Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/02105/show#!> [consultado 16 noviembre 2020]
- ¹⁵ Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL et al. [Prevalence of obesity and cardiovascular comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study]. Semergen. agosto de 2019;45(5):311-22.
- ¹⁶ Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España Informe 21 [Internet]. 2020 abr. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx> [consultado 12 octubre 2020].
- ¹⁷ Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España. Informe 13 [Internet]. 2020 mar. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx> [consultado 12 octubre 2020].

- ¹⁸ Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E et al. Independent role of morbid obesity as a risk factor for COVID-19 hospitalization: a Spanish population-based cohort study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Sep 4. doi: 10.1002/oby.23029
- ¹⁹ Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(11): 1525-1536.

2 Desarrollo de vacunas

2.1 Introducción

Sesenta y seis días después de la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 un humano recibió por vez primera una vacuna candidata frente al virus pandémico¹. Para el 10 de noviembre de 2020 eran 38, 14 y 11 las vacunas frente al virus que se encontraban en las fases I, II y III de ensayos clínicos, respectivamente. Por otra parte, seis -de la Federación Rusa y de la República Popular de China- no han concluido la fase III, pero se aplican en situaciones restringidas².

Las plataformas tecnológicas en marcha son muy variadas y pueden clasificarse en “tradicionales” (inactivadas), recientemente comercializadas (recombinantes y basadas en vectores víricos) y en aquellas que nunca se han utilizado masivamente (ADN y ARN)³.

Las vacunas que están consideradas dentro del acuerdo de compra de la Comisión Europea están todas basadas en el mismo antígeno vírico, la proteína S (*spike* o espícula) del virus SARS-CoV-2. Esta proteína es la que utiliza el virus para iniciar la infección, ya que se une al receptor celular, la proteína ACE2. Por analogía con otras vacunas ya autorizadas, se pensó que si el sistema inmune generara anticuerpos contra la proteína S que evitaran esta unión proteína S - ACE2 se impediría la unión del virus a la célula y, por tanto, se neutralizaría la infección. Las evidencias que tenemos en este momento indican que este mecanismo se ha demostrado eficaz en varias vacunas en desarrollo en la prevención de la infección en modelos animales, y seguramente también proteja en humanos.

Las vacunas frente al SARS-CoV-2 basadas en subunidades proteicas pueden clasificarse en vacunas que utilizan como antígeno la glicoproteína S, las que usan el fragmento donde se haya el *receptor binding domain* (RBD) y las que presentan la proteína S en *virus like particles* (VLP). Todas se obtienen por recombinación genética y para su expresión se utilizan distintos sistemas celulares (células de insecto, células de mamífero, levaduras y plantas)³. Las vacunas de vectores no replicativos se basan en adenovirus humanos o animales crecidos en células de mamífero al que se le inserta en su ADN el gen que codifica la proteína S. Estos virus se han modificado para eliminar sus elementos de replicación de manera que no puede reproducirse en el vacunado, pero sí se puede expresar el gen en forma de ARNm, para una posterior síntesis de esa proteína en el citoplasma celular⁴. Una desventaja residiría en que algunos de ellos se neutralizan parcialmente por la existencia de inmunidad previa al vector y por la posibilidad de generar tras una primera dosis una respuesta inmune frente al adenovirus que disminuya la eficacia de la segunda dosis. Las vacunas de ADN se basan en plásmidos que incluyen la información génica que codifica el antígeno elegido, pero tienen una limitación importante en la técnica usada para su administración, en su pobre inmunogenicidad y en la potencial integración en el genoma y el posible desarrollo de respuestas inmunes anti-ADN⁵. Por su parte, las vacunas de ARN mensajero, que se producen sintéticamente a partir de ADN, son fragmentos de ese ácido nucleico que incluyen la secuencia codificante de la proteína S. El ARNm se encapsula en nanopartículas lipídicas para vehiculizar el ARNm. Al ser el ARNm muy inestable y más aún la cubierta lipídica, las vacunas precisan de congelación para mantener la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo. Por el contrario, y como aspecto muy favorable, pueden producirse gran número de dosis en un periodo de tiempo relativamente corto, tienen un aceptable perfil de seguridad y carecen de la capacidad de integrarse en el hospedador. Las vacunas de ARN mensajero frente a la gripe⁶ y frente a la rabia⁷, entre otras, se han ensayado en humanos. Las ventajas y las limitaciones de cada una de las plataformas se han revisado en profundidad recientemente^{8,9}.

Siendo las vacunas candidatas de administración intramuscular las vacunas candidatas se espera que induzcan potentes respuestas de IgG, protectoras del tracto respiratorio inferior, pero en menor medida de IgA secretoria que protegería de la infección del tracto superior y, por tanto, capaces de

generar inmunidad esterilizante. No obstante, podría ser que las pequeñas cantidades de IgG postvacunal en el tracto respiratorio superior redujeran la cantidad y la duración de la secreción vírica³. Se podría considerar que aunque las vacunas no eviten la infección, sí puedan reducir la carga vírica y la gravedad de la enfermedad y, por tanto, la cantidad de virus que un vacunado puede transmitir a otros¹⁰. A este respecto ya se dispone de datos *preprint* en ratones de vacunas de adenovirus 5 de administración intranasal que codifica la *receptor binding domain* y que induce respuestas IgA en mucosas, anticuerpos neutralizantes séricos y respuestas de células T CD4+ y CD8+. Al margen de su facilidad de administración, esta vía puede inducir inmunidad esterilizante y obviar la inmunidad previa frente al vector¹¹.

De las once vacunas en fase III, cuatro utilizan una plataforma de vectores de adenovirus no replicativos, cuatro utilizan la tecnología clásica de la inactivación vírica, dos la de ARN mensajero envuelto en una cobertura lipídica y dos están basadas en subunidades proteicas recombinante con saponina como adyuvante¹², o adyuvada con el compuesto AS03. De ellas, cuatro pertenecen a la República Popular China (*CanSino Biological*, de vectores no replicantes, y *Sinovac* y *Sinopharm*, dos vacunas inactivadas), una a la Federación Rusa (*Gamaleya Research Institute* de adenovirus Ad26 y Ad5 en esquema de vacunación), una al Reino Unido (adenovirus de chimpancé del *Oxford Vaccine Group/AstraZeneca*), tres a los Estados Unidos (*Moderna, Inc*, de ARN mensajero, *Johnson & Johnson*, de adenovirus 26, y *Novavax* de nanopartícula recombinante), una a la India (*Bharat Biotech*, vacuna inactivada) y una última a Alemania/Estados Unidos (*Pfizer/BioNTech* de ARN mensajero)¹². Es inminente el inicio de la fase III de una vacuna Europea (*Sanofi/GSK*), de subunidad protéica adyuvada con AS03. En fases previas se encuentran vacunas de subunidades proteicas o de “*virus like particles*”. Hay que reseñar que ninguna de las vacunas de uso habitual aprobadas en Europa o en los Estados Unidos utilizan plataformas basadas en ácidos nucleicos o en adenovirus^{13,14}.

En estos estudios se ha medido la inmunidad humoral y celular. Para la primera se utilizan los anticuerpos de unión (*binding*) del tipo de IgG, IgM e IgA que se fijan a proteínas purificadas del virus SARS-CoV-2 (RBD y/o proteína S) y se miden mediante técnica ELISA. También se detectan los anticuerpos neutralizantes IgG que determinan su capacidad funcional para evitar la infección del virus *in vitro*. Las técnicas utilizadas son la de la neutralización por reducción de placas (PRNT) y las de microneutralización que usan virus SARS-CoV-2 vivos o los tests de neutralización de pseudovirus que emplean pseudovirus recombinantes -del tipo del de la estomatitis vesicular- que incorporan la proteína S del virus SARS-CoV-2. Aunque precisan de laboratorios de nivel 3 de bioseguridad, las técnicas de neutralización con virus SARS-CoV-2 son de primera elección¹⁵.

Las respuestas celulares se analizan mediante la evaluación de los linfocitos CD4+ y los CD8+ con la expresión de citoquinas que pueden condicionar respuestas Th1 (IL-2, INF- γ y TNF-2) o respuestas Th2 (IL-4, IL-5 o IL-17), asociadas a fenómenos de inmunopatogenicidad¹⁶.

En esta revisión se incluye la información disponible sobre la respuesta inmune tras la infección por SARS-CoV-2 disponible sobre las vacunas de las que se han publicado resultados, sobre todo aquellas que con mayor probabilidad estarán disponibles para la UE¹⁷. Esta información se irá actualizando a medida que se vaya ampliando la información publicada.

A primeros de noviembre se han descrito, en notas de prensa, los primeros resultados de las dos vacunas de mRNA de Moderna¹⁸ y de Pfizer/BioNTech¹⁹ en los ensayos clínicos de fase III. En ambos casos los resultados son esperanzadores, pues la eficacia de estas vacunas para prevenir COVID-19 de cualquier gravedad es de un 95%. A falta de conocer los detalles de estos resultados, ambas vacunas parecen reducir los casos de COVID-19 en la población adulta y mayor, además de reducir los casos de enfermedad grave, y con un perfil de seguridad aceptable. En cualquier caso, estas Compañía deben presentar la documentación pertinente a la Agencias reguladoras para que las evalúen y autoricen su utilización, si procede.

2.2 Respuesta inmune tras la infección por SARS-CoV-2

El análisis de la respuesta tras el padecimiento de COVID-19 tiene mucha importancia a la hora de evaluar las vacunas candidatas.

Prácticamente un año después de la aparición del virus SARS-CoV-2 en Wuhan el conocimiento sobre la respuesta inmune que produce su padecimiento continúa siendo bastante limitado e inferior al que se tiene sobre los coronavirus humanos estacionales, SARS-CoV-1 y MERS. Por otra parte, la respuesta inmune varía en función del amplio espectro clínico, que, a su vez, depende de factores genéticos, biológicos e inmunológicos en los que las células CD4+ y CD8+ juegan un papel fundamental. Básicamente, y al igual que para otras infecciones, podemos catalogar las respuestas inmunes postpadecimiento en humorales y celulares²⁰.

Los anticuerpos que genera una infección son de dos tipos: anticuerpos de unión (*binding*) y neutralizantes. Respecto a los primeros, una revisión sistemática de 108 estudios²¹ ha mostrado que la mayoría de los infectados -hasta un 85%-95%, según las series^{22,23}- desarrollan una respuesta específica de anticuerpos durante la fase aguda, detectados por ELISA, siendo los IgM los primeros en aparecer, junto a los IgA, seguidos de los IgG, dirigidos básicamente frente a la proteína S, a las subunidades S1 y S2, a la región de unión al receptor (RBD, *receptor binding domain*) y a la nucleocápside. Los IgM suelen alcanzar un pico entre las 2 y las 5 semanas tras el comienzo de síntomas, a partir del cual comienzan a decaer entre las 3 y las 5 semanas para ser indetectables hacia las 6 semanas. Los IgA alcanzan el pico entre los días 16 y 22 y los IgG manifiestan la típica curva de ascenso, pico y meseta. El pico se alcanza entre las semanas 3 y 7 y la persistencia es variable y se han descrito niveles detectables hasta 6-8 meses en el 80% de sueros de convalecientes. Esa misma duración se ha constatado para las células B de memoria en todos los convalecientes y en el 96% para las células T, al menos para uno de los péptidos del virus²². Algunos autores refieren un menor título de anticuerpos y un descenso más acusado en los asintomáticos respecto de los sintomáticos²⁴. En general, los anticuerpos IgG frente al SARS-CoV-2 tienen una alta correlación con los anticuerpos neutralizantes frente a la glucoproteína S²⁵.

La mayoría de los infectados, hasta un 95% según algunos estudios²⁶, desarrollan títulos de anticuerpos neutralizantes IgG detectables frente a la proteína S, aunque a concentraciones variables²⁷, y existe unanimidad en que se correlacionan con la protección clínica al impedir la unión entre la región de unión al receptor y el receptor ACE2 de la superficie celular del huésped²⁸. La duración mínima de estos anticuerpos es de cinco a siete meses²⁹ y la magnitud de los títulos también se correlaciona con la gravedad de la enfermedad²⁶. Se desconoce, por otra parte, el título sérico subrogado de protección³⁰.

En lo que concierne a la inmunidad celular, una revisión sistemática³¹, que incluyó 61 estudios observacionales, comprobó que las personas con cuadros clínicos graves desarrollaron, en general, respuestas celulares T específicas más robustas. Esta respuesta, presente hasta en el 83% de los convalecientes³² incluye a células CD4+, predominantes sobre las CD8+, de memoria y funciones efectoras frente a múltiples epítopes víricos, especialmente frente a la proteína S y frente a la nucleocápside, con perfil predominante Th1³³. Se desconoce la longevidad de esta inmunidad por células T, el grado de protección que confiere y su importancia para proteger frente a la reinfección en relación con los anticuerpos. Estas respuestas T específicas pueden estar presentes en personas seronegativas³⁴.

Son posibles las reinfecciones por virus filogenéticamente diferentes, pero altamente improbables, al menos en los tres primeros meses tras el padecimiento de la enfermedad³⁵. Algunas series estiman, en países con alta exposición al virus, unas tasas de reinfección de 1-2 por cada 10.000 personas infectadas³⁶. A cinco de noviembre se habían descrito en la literatura ocho casos documentados con intervalos de aparición entre la infección y la reinfección de 48 a 142 días³⁷. En general, y aunque con excepciones, la reinfección suele ser más leve^{36,38}.

2.3 Datos publicados sobre las vacunas en desarrollo

En la tabla 2.1 (después de la Bibliografía) se recoge un resumen de los datos que figuran en el anexo de este apartado sobre las diferentes vacunas. A continuación se presenta un esquema de los aspectos más importantes de cada una de las vacunas. En la tabla no figura la descripción de la vacuna de Sanofi/GSK porque todavía no se han publicado datos en revistas científicas. En el anexo figura una descripción y análisis detallados de la información disponible en este momento.

2.3.1 Pfizer/BioNTech. BNT162b1 y BNT162b2

- Vacuna de ARN mensajero que codifica el fragmento de la proteína S denominado *receptor binding domain* (RBD) del virus SARS-CoV-2. La vacuna se formula en nanopartículas lipídicas para una entrega más eficiente del ARN mensajero.
- Esquema de vacunación de dos dosis.
- Reactogenicidad sistémica de moderada intensidad tras la segunda dosis que es inferior en las personas de 65 o más años.
- Buenas respuestas inmunes humorales que mejoran tras la segunda dosis, incluidos las personas de 65 o más años.
- Respuestas celulares CD4+ y CD8+ con perfil polarizado hacia Th1.
- Las vías respiratorias altas y bajas de primates no humanos quedan protegidos tras un desafío con virus SARS-CoV-2 intratraqueal e intranasal.
- Fase III con 44.000 voluntarios de 16 o más años.
- Los objetivos primarios van dirigidos a determinar la eficacia frente a COVID-19 de cualquier gravedad.
- Almacenamiento a muy bajas temperaturas (almacenamiento a $-70^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$).

2.3.2 Moderna, Inc. mRNA-1273

- Vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteína denominada S-2P y consiste en la proteína S estabilizada en su conformación de prefusión por dos sustituciones consecutivas de prolina en las posiciones aminoácidos 986 y 987 que estabilizan la proteína en su conformación de prefusión. El mRNA está encapsulado en nanopartículas lipídicas.
- Esquema de vacunación de dos dosis.
- Eventos sistémicos postvacunales frecuentes que aumentan tras la segunda dosis, especialmente fiebre, en los de 18 a 55 años.
- La vacuna induce producción de anticuerpos neutralizantes tras la segunda dosis, incluidos las personas de 56 o más años, frente a los virus con mutaciones 614D y 614G.
- Producción de inmunidad celular CD4+ con perfil de citoquinas Th1.
- Se constata una prevención precoz de replicación vírica en la vía respiratoria alta y baja tras un inóculo alto de virus en primates no humanos.
- La vacuna mRNA1273 induce una respuesta mayoritariamente del tipo Th1, sin evidencia de respuesta tipo Th2, y no se han observado cambios histopatológicos en pulmones de primates no humanos a la semana del desafío con el virus SARS-CoV-2.
- Fase III con 30.000 participantes de 18 o más años.
- Los objetivos primarios de eficacia van dirigidos al COVID-19 de cualquier gravedad.
- Almacenamiento a muy bajas temperaturas (almacenamiento entre -15 y -25°C durante 9 meses).

2.3.3 Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19. AZD1222

- La vacuna se basa en la glicoproteína S completa que se vehiculiza en un adenovirus no replicativo de chimpancé ChAdOx1.
- Esquema de vacunación de dos dosis.
- Reactogenicidad ligeramente superior a la de la vacuna MenACYW-TT, utilizada como control.
- El paracetamol profiláctico mejora la tolerancia sin reducir la inmunogenicidad.
- Producción de anticuerpos frente a la proteína S y anticuerpos neutralizantes en todos los participantes, incluidos adultos de más de 56 años de edad.
- Ausencia de interferencia entre la inmunidad previa anti-vector y la respuesta inmune a la primera y a la segunda dosis.
- Generación de respuestas inmunes celulares.
- Los anticuerpos frente al vector generados tras la primera dosis no parecen influir en la respuesta humoral inducida por la segunda dosis de vacuna, pero sí en la respuesta celular.
- En primates no humanos, la vacuna evita o reduce la replicación vírica en el tracto respiratorio inferior.
- Fase III con 30.000 participantes.
- Los objetivos primarios de eficacia van dirigidos a determinar la eficacia en prevenir la COVID-19 de cualquier gravedad.
- Condiciones habituales de conservación entre 2 y 8°C.

2.3.4 Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson. Ad26.COV2.S

- Vacuna basada en el adenovirus 26 como vector no replicativo que vehiculiza la glicoproteína S completa en configuración de prefusión estabilizada, con mutaciones en el sitio de corte de la proteína furina y dos mutaciones de prolina.
- Aceptable perfil de seguridad, con menor reactogenicidad en mayores de 65 años.
- La pauta de vacunación está aún por definir. Una dosis de vacuna genera respuestas de anticuerpos neutralizantes en todas las edades, incluidos los de 65 años o más. Induce, además, respuestas CD4+ Th1 y CD8+ T, sin respuestas Th2.
- En los animales vacunados no se aprecia, tras el desafío, un incremento de las respuestas neutralizantes y de células T, lo que sugiere una mínima o ausente replicación vírica en tracto respiratorio superior e inferior.
- Ensayo clínico fase III con 60.000 participantes de 18 o más años.
- Los objetivos primarios de eficacia van dirigidos a valorar la eficacia en la prevención de la COVID-19 moderada/grave/crítica.
- Condiciones habituales de conservación entre 2 y 8°C.

2.3.5 Novavax. NVX-CoV2373

- Vacuna de nanopartículas que contiene la proteína S completa obtenida por tecnología del DNA recombinante en células de insecto (*Spodoptera frugiperda*) infectadas por un baculovirus.
- El esquema de vacunación es de dos dosis separadas por tres semanas.
- La vacuna adyuvada tiene un buen perfil de seguridad.

- Genera respuestas de anticuerpos neutralizantes superiores a los de convalecientes de COVID-19.
- Induce respuestas celulares con perfil Th1.
- Tras un ensayo de desafío en primates no humanos, se observó una muy escasa presencia de virus replicativo en el tracto respiratorio inferior y nula en el superior.
- Las condiciones de conservación son las habituales para las vacunas de los programas poblacionales (2°C-8°C).
- El objetivo primario es analizar la eficacia frente a COVID-19 de cualquier intensidad.
- Evaluarán la compatibilidad con vacunas antigripales comercializadas.
- Fase III con 15.000 participantes entre 18 y 84 años.

2.3.6 Curevac AG. CVnCoV

- Vacuna de ARN mensajero no modificado químicamente, encapsulado en nanopartículas lipídicas, que codifica la proteína S completa con dos mutaciones de prolina para estabilizar su conformación en prefusión.
- Esquema de dos dosis de vacuna.
- Reactogenicidad sistémica
- Potentes respuestas inmunes humorales y celulares similares a los de convalecientes, especialmente en los que recibieron dosis más altas. En los basalmente seropositivos buenas respuestas tras la primera dosis.
- Conservación similar a vacunas sistemáticas entre 2 y 8 °C.
- Aún no se ha iniciado el ensayo en Fase III, pero se prevé iniciarla con 36.500 voluntarios.

2.4 Conclusiones

En la tabla 2.1 (después de la bibliografía) se resumen las características de las vacunas. Las conclusiones más relevantes sobre las vacunas COVID-19 hasta el momento actual son:

- Plataformas vacunales diversas y algunas no ensayadas previamente a escala poblacional.
- En modelos animales, todas estas vacunas indujeron anticuerpos frente a la proteína S medidos por ELISA y en ensayos de neutralización. Además, todas han demostrado protección frente a la enfermedad pulmonar en animales previamente vacunados y desafiados con el virus SARS-CoV-2. En relación con este punto, no se pueden establecer comparaciones entre vacunas dado que la especie de primate utilizado no ha sido siempre la misma, ni tampoco la cantidad de virus SARS-CoV-2 infeccioso, ni la ruta de administración utilizada en el desafío.
- En general, los esquemas de vacunación constan de dos dosis.
- En los ensayos clínicos de fase I y II, las vacunas han mostrado un perfil aceptable de seguridad. La reactogenicidad es menor en los sujetos de más edad.
- Las vacunas inducen respuestas de anticuerpos neutralizantes, incluso en personas mayores, y respuestas celulares de perfil Th1.
- Hasta ahora no se ha observado, ni en modelos animales ni en ninguno de los ensayos clínicos en marcha, la inducción de inmunopatogenicidad (*antibody dependent enhancement*) o de enfermedad respiratoria (*vaccine associated enhanced respiratory disease*) consecuencia de la vacunación.
- No se han publicado datos de inmunogenicidad en inmunodeprimidos, niños y embarazadas, así como tampoco con vacunas de administración concomitante con otras vacunas sistemáticas del adulto (gripe, antineumocócica, herpes zóster y Td). Esta situación es la habitual que ha ocurrido

en otras vacunas ya autorizadas pues esta experimentación clínica se empieza a hacer tras resultados positivos de los ensayos clínicos en fase III.

- Los ensayos clínicos de fase III actualmente en curso tienen como objetivo primario evaluar la eficacia en la prevención de la enfermedad de cualquier intensidad clínica y como secundarios, entre otros, su eficacia en la prevención de la enfermedad grave^{39,40}.
- Los anticuerpos neutralizantes parecen ser los responsables de la protección. Se desconoce el marcador sérico subrogado de protección clínica.
- No se dispone de resultados de la fase III y la mayoría de las farmacéuticas han reclutado al menos 15.000 voluntarios. Esa fase, a su conclusión, aportará sólidos datos de seguridad a medio-largo plazo, inmunogenicidad y eficacia en la población estudiada.
- Algunas vacunas precisan de muy bajas temperaturas de almacenamiento y conservación.

2.5 Bibliografía

-
- ¹ Callaway E. The race for coronavirus vaccine. *Nature*. Abril 2020. 580 nº 7805: 576-577. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y> [consultado 10 de noviembre de 2020]
 - ² Corum J., Wee S. y Zimmer C. Coronavirus Vaccine Tracker. *The New York Times*. Sección Science. Junio 2020. Disponible en: https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html?utm_source=NCIRS+Master+list&utm_campaign=6eb90dddf-EMAIL_CAMPAIGN_2020_04_24_04_25_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_bc54525c32-6eb90dddf-86219979 [consultado 22 de septiembre de 2020]
 - ³ Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. Octubre 2020. 586 nº 7830:516-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3> [consultado 10 de noviembre 2020]
 - ⁴ Initiative, The DELVE. SARS-CoV-2 Vaccine Development & Implementation; Scenarios, Options, Key Decisions. DELVE Report nº 6. Octubre 2020. Disponible en: <http://rs-delve.github.io/reports/2020/10/01/covid19-vaccination-report.html> [consultado 2 octubre 2020]
 - ⁵ Ferraro B., Morrow M., Hutnick N. et al. Clinical applications of DNA vaccines: current progress. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. Agosto 2011. 53:296-302. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cir334> [consultado 10 de noviembre de 2020]
 - ⁶ Feldman R., Fuhr R., Smolenov I. et al. mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase 1 randomized clinical trials. *Vaccine*. Mayo 2019. 37 nº 25:3326-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.074> [consultado 10 de noviembre 2020]
 - ⁷ Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA technology. *Current Opinion in Immunology*. Marzo 2020. 65:14-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.008> [consultado 10 de noviembre de 2020]
 - ⁸ Kaur S. y Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Research*. Octubre 2020. 288:198114. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114> [Consultado 10 de noviembre de 2020]
 - ⁹ Jeyanatham M., Afkhami S., Smaill F. et al. Immunological considerations for COVID-19 strategies. *Nature Reviews. Immunology*. Septiembre 2020. 20:615-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6> [consultado 10 de noviembre de 2020]
 - ¹⁰ Flanagan K., Best E., Crawford N. et al. Progress and pitfalls in the quest for effective SARS-CoV-2 (COVID-19) vaccines. *Frontiers in Immunology*. Octubre 2020. 11:579250. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579250> [consultado 10 de noviembre de 2020]
 - ¹¹ King R., Silva-Sánchez A., Peel J. et al. Single-dose intranasal administration of AdCOVID elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2 in mice. *BioRxiv*. Octubre 2020. 10.10331348. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.10.10.331348> [consultado 10 de noviembre de 2020]

-
- ¹² World Health Organization. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. Septiembre 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines> [Accedido 22 de septiembre de 2020]
- ¹³ Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *The Lancet*. Junio 2020. 395 n° 10239:1751-52. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31252-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31252-6) [consultado 10 de noviembre de 2020]
- ¹⁴ Amanat F. y Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*. Abril 2020. 52 n° 4:583-589. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007> [consultado 10 de noviembre de 2020]
- ¹⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing. Febrero 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html> [consultado 17 de octubre de 2020]
- ¹⁶ Sekine T., Pérez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J. et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. Octubre 2020. 183 n°1:158-168. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017> [consultado 10 de noviembre de 2020].
- ¹⁷ European Commission. Coronavirus: the Commission signs second contract to ensure access to a potential vaccine. Septiembre 2020. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1680 [consultado 23 septiembre de 2020]
- ¹⁸ Moderna. Nota de prensa. 16 noviembre 2020. Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy> [consultado 22 noviembre 2020].
- ¹⁹ Pfizer. Nota de prensa. 18 noviembre 2020. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine> [consultado 22 noviembre 2020].
- ²⁰ Poland G, Ovsyannikova I, Kennedy R. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccines candidates. *Lancet* 2020; 396: 1595-1606.
- ²¹ Post N, Eddy D, Huntley C, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: a systematic review. medRxiv preprint DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.08.25.20178806>.
- ²² Petersen L, Sami S, Vuong N, et al. Lack of antibodies to SARS-CoV-2 in a large cohort of previously infected persons. *Clin Infect Dis* ciaa1685, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1685>.
- ²³ Sherina N, Piralla A, Du L et al. Persistence of SARS-CoV-2 specific B-and-T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection, medRxiv preprint <https://doi.org/10.1101/2020.11.06.371617>
- ²⁴ Long Q, Tang X, Shi Q, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Medicine* 2020; 26: 1200-1204.
- ²⁵ Iyer A, Jones F, Nodoushani A et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 10.1126/sciimmunol.abe0367 (2020)
- ²⁶ Seow J, Graham K, Merrick B, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol* 2020; 5: 1598-1607.
- ²⁷ Robbiani D, Gaebler Ch, Muecksch F et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 infection in convalescent individuals. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.092619>
- ²⁸ Addetia A, Crawford K, Dingens A et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with high attack rate. *Journal Clin Microbiol* 2020; 58:e02107-20
- ²⁹ Ripperger T, Urhlaub J, Watanabe M et al. Orthogonal SARS-CoV-2 serologic assays enable surveillance of low seroprevalence communities and reveal durable humoral immunity. *Immunity* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.004>
- ³⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink – 12 November 2020. ECDC: Stockholm; 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/detection-new-sars-cov-2-variants-mink> [consultado 14 noviembre 2020].
- ³¹ Shrotri M, van Schalwyk M, Post N et al. Cellular immune response to SARS-CoV-2 infections in humans: a systematic review. medRxiv preprint DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.08.24.20180679>
-

-
- ³² Braun J, Loyal L, Frentsch M et al. SARS-CoV-2 reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. 2020. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
- ³³ Altmann D, Boyton R. SARS-CoV-2 T cell immunity: specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol* 10.1126/sciimmunol.abd6160 (2020)
- ³⁴ Sekine T, Pérez-Potti A, Rivera Ballesteros O et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *bioRxiv preprint DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.174888>*
- ³⁵ Wallace M. Updates to COVID-19 immunity and epidemiology to inform vaccine policy. ACIP Meeting Minutes October 30, 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-10/COVID-Wallace.pdf> [consultado 14 noviembre 2020].
- ³⁶ Abu Raddad L, Chemaitelly H, Malek J et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *medRxiv preprint DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.08.24.20179457>*
- ³⁷ Selhorst Ph, Van Ierssel S, Michiels J et al. Symptomatic SARS-CoV-2 re-infection of a health care worker in a Belgian nosocomial outbreak despite primary neutralizing antibody response. *medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.05.20225052>*
- ³⁸ Kamps B, Hoffmann Ch. COVID Reference Eng 2020/5. Fifth edition, November 2020. Disponible en: <https://amedeo.com/CovidReference05.pdf>. [consultado 14 noviembre 2020].
- ³⁹ Doshi P. Will covid-19 vaccine save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ*. Octubre 2020. 371:m4037. DOI: 10.1136/bmj.m4037
- ⁴⁰ National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine. Framework for equitable allocation of COVID-19 vaccine. Washington, DC: The National Academy Press; 2020. Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/25917/framework-for-equitable-allocation-of-covid-19-vaccine> [Accedido 13 noviembre 2020]

Tabla 2.1. Características de las vacunas frente al SARS-CoV-2 que han publicado resultados (en peer review o preprint)

Características	Farmacéutica					
	Moderna mRNA-1273	Pfizer/BionTech BNT162b2	AstraZeneca/Oxford Vaccine Group AZD1222	Janssen/Johnson&Johnson Ad26.COV2.S	Novavax NVX-CoV2373	Curevac AG CVnCoV
Fase de ensayo clínico	I	I	I/II-II	I/IIa	I/II	I
Plataforma	ARNm que codifica la proteína S encapsulada en partículas lipídicas	ARNm que codifica la proteína S encapsulada en nanopartículas lipídicas	Adenovirus de chimpancé no replicante que vehiculiza la proteína S	Adenovirus humano 26 no replicante que vehiculiza la proteína S	Nanopartícula de proteína S con saponina Matrix-M1 como adyuvante	ARNm que codifica la forma estabilizada de proteína S encapsulada en nanopartículas lipídicas
Reclutados y edades	45: 18 a 55 años 40: 56->71 años	45: 18-55 años 45: 65-85 años	Fase I/II: 543: 18-55 años Fase II: 80: 56-69 años Fase II: 120: ≥70 años	402: 18-55 años 394: ≥65 años	108: 18-59 años	245: 18-60 años
Dosis elegida	100 microgramos	30 microgramos	Fase I/II: 5x10 ¹⁰ partículas víricas (p.v.) Fase II: 2.2x10 ¹⁰ p.v. Fase II: 3.5-6-5x10 ¹⁰ p.v.	5x10 ¹⁰ (seleccionada para fase III) 1x10 ¹¹	5 o 25 microgramos de antígeno con/sin 50 microgramos de adyuvante	12 microgramos
Esquema vacunal	0 y 29 días	0 y 21 días	533: 1 dosis 10 participantes 2 dosis: 0 y 28 días Fase II: 2 dosis	Aún por definir 18-55 años: 300 con 1 dosis. 300 con 2 dosis (0-56 días) ≥65 años: 150 con 1 dosis. 150 con 2 dosis (0-56 días)	Dos dosis: 0-21 días	Dos dosis: 0-29 días
Seguridad (efectos adversos sistémicos)	Efectos adversos aumentan tras 1ª dosis 18-55 años. 2ª dosis: 38-39°C: 40%.>50%: fatiga, cefalea, mialgia 56-70 años. Tras 2ª dosis: 10%: fiebre. 80%: fatiga, cefalea y mialgia	Efectos adversos aumentan tras 1ª dosis <u>18-55 años</u> Tras 2ª dosis: 38-5-38.9°C: 17%. Escalofríos y fatiga: 75%-58% <u>65-85 años</u> Tras 2ª dosis: 38-5-38.9°C: 8%. Fatiga y escalofríos: hasta el 17%	Fase I/II. 56 recibieron paracetamol profiláctico (PP) Sin PP. 68%-70%: fatiga y cefalea. 18%: t ³ >38°C Con PP. 40%-55%. Fatiga y cefalea. 18%: t ³ >38°C Efectos adversos locales y sistémicos menos severos tras 2ª dosis Fase II. Menos efectos adversos en ≥ 59 años respecto a los 18 a 59 años	Análisis de 1ª dosis. Mayor reactividad con mayor dosis de antígeno y menor edad <u>18-55 años</u> : 58% y 64% efectos locales y sistémicos (cefalea, fatiga y mialgias), resp. 19%: fiebre <u>65-75 años</u> : 27% y 36% efectos locales y sistémicos (cefalea, fatiga y mialgias), resp. 4%: fiebre	Aumento de efectos adversos locales y sistémicos con adyuvante y tras la 2ª dosis. No fiebre tras 1ª o 2ª dosis en ningún grupo, excepto en un participante Tras 2ª dosis: 55%-60% fatiga, cefalea y mialgias.	Tras ambas dosis, el 100% de los que recibieron la dosis de 12 microgramos tuvieron efectos adversos sistémicos El 57.1% y el 53.8% de los que recibieron la dosis de 12 mcgs. tuvieron fiebre ≥38°C tras la primera y segunda dosis, respectivamente
Inmunogenicidad	<u>18-55 años</u> IgG-AntiRBD: 100% tras 1ª dosis Acs neutralizantes: 100% tras 2ª dosis Inducción de respuestas CD4+ y CD8+ con perfil Th1 <u>56->71 años</u>	Menores IgG-AntiRBD y Acs neutralizantes en 65-85 años <u>18-55 años</u> GMTs (50%): 1.7-4.6 superiores al suero de convalecientes <u>65-85 años</u>	IgG-AntiRBD tras 1ª dosis con aumento significativo tras la 2ª (no reducción de respuesta en PP) <u>Tras 1ª dosis.</u> Acs neutralizantes: 91%-100% <u>Tras 2ª dosis.</u> Acs neutralizantes: 100%	Análisis de la 1ª dosis <u>18-55 años</u> Seroconversión de Acs neutralizantes: 92% Seroconversión de Ac-AntiS: 99% <u>65-75 años</u> Seroconversión de Acs	Respuestas humorales en 100% tras 1ª dosis adyuvada. Incremento tras 2ª dosis IgG-AntiS diez veces superior en adyuvada Respuestas similares con 5 o 25 microgramos Inducción de respuestas	Potentes respuestas inmunes humorales, incluso en los basalmente seropositivos, para IgG-AntiS, IgG-antiRBD y anticuerpos neutralizantes El 100% de los que recibieron la dosis de 12

	Acs neutralizantes: respuestas similares a las de 18-55 años, incluso frente a linaje 614 D y 614G Respuestas celulares de perfil Th1	GMTs (50%): 1.1-2.2 superiores al suero de convalecientes Respuestas celulares CD4+ y CD8+ con perfil Th1 Menores IgG anti-RBD y acs neutralizantes en 65-85 años	Respuesta dosis de recuerdo en aquellos con IgG-AntiS prevacunales No interferencia con Acs neutralizantes previos frente al vector ChAdOx1 Respuestas celulares en 100% de vacunados Fase II. Respuestas inmunes humorales y celulares en ≥ 59 años similares a las de ≥ 18 años	neutralizantes: 100% para 5×10^{10} y 83% para 1×10^{11} Seroconversión de Ac-AntiS: 100% Respuestas celulares Th1 en 80% y 83% de 18-55 y 65-75 años, respec. Respuesta dosis de recuerdo en aquellos con IgG-AntiS prevacunales	celulares con las vacunas adyuvadas con dominancia de perfiles Th1 y mínimas respuestas Th2	mcgs. generaron anticuerpos neutralizantes Constatación de memoria inmune tras infección natural
Conservación	Almacenamiento: -15 a -25°C durante 9 meses 2°C a 8°C: 20 días Tª ambiente: 12 horas Tras rotura septum de envase clínico: 6 horas	Almacenamiento: -70°C \pm 10°C Descongelada sin reconstituir (2-8°C): 5 días Reconstituida a Tª ambiente: 6 horas	Condiciones habituales de conservación 2-8°C	Dosis de 0,5 cc. Almacenamiento: 2°C-8°C hasta 2 años No precisa reconstitución	Dosis de 0,5 cc. Almacenamiento: 2°C-8°C	Dosis de 0,5 cc. Almacenamiento en origen y transporte: -80°C Almacenamiento en país de destino: 5°C Soluta: 5°C con una vida media de seis meses y durante 24 horas a temperatura ambiente una vez reconstituida. Disolvente: temperatura ambiente (25°C) durante 24 meses
Observaciones	En primates no humanos vacunados con dos dosis, ausencia de ARN subgenómico en fosas nasales a las 48 horas tras un desafío con SARS-CoV-2. No cambios histopatológicos en primates sugerentes de cuadros inmunopatológicos	En primates no humanos vacunados con dos dosis de 30 microgramos, ausencia de ARN subgenómico en fosas nasales a las 72 horas tras un desafío con SARS-CoV-2 Ausencia de signos clínicos de enfermedad pulmonar	En primates no humanos vacunados con una o dos dosis no hubo daño pulmonar tras desafío con SARS-CoV-2. Baja carga vírica en lavado broncoalveolar y no reducción de carga vírica en nariz No evidencias de enfermedad inmune potenciada ni respuestas Th2	En primates no humanos vacunados con una dosis, tras el desafío con SARS-CoV-2 escasa presencia de virus en vías nasales Los animales con niveles subprotectores de Acs neutralizantes no mostraron aumento de replicación vírica ni enfermedad clínica ni incremento de eosinófilos	En primates no humanos vacunados, ausencia de virus en tejido pulmonar o en fosas nasales. Ausencia de daño tisular pulmonar.	En roedores la vacuna generó anticuerpos neutralizantes y protección pulmonar
Acuerdos de compra con la Comisión Europea	Acuerdo de compra de 80 millones de dosis con opción de 80 millones más	Acuerdo de compra de 300 millones de dosis	Acuerdo de compra a la avanzada de 300 millones de dosis con opción de 100 millones más	Acuerdo de compra a la avanzada de 200 millones de dosis con opción de 200 millones más	-----	Conversaciones concluidas para 225 millones de dosis con opción de 180 millones de dosis

GMT: Media geométrica del título de anticuerpos; Ags: antígenos; Acs: Anticuerpos

2.6 Anexo. Descripción y análisis de los datos publicados

2.6.1 Pfizer/BioNTech. BNT162b1 y BNT162b2

En el marco del programa de desarrollo de una vacuna frente al SARS-CoV-2, estas farmacéuticas trabajaron inicialmente con cuatro candidatas. Los primeros resultados publicados de esta vacuna correspondían a la fase I/II en 45 adultos de 18 a 55 años aleatorizados para recibir dos dosis de vacuna separadas por 21 días de una vacuna de ARN mensajero, BNT162b1, en dosis de 10, 30 o 100 microgramos¹. El ARN mensajero utilizado codifica el fragmento de la proteína S denominado *receptor binding domain* (RBD) en forma trimérica de la glicoproteína S del SARS-CoV-2. La vacuna se formulaba en nanopartículas lipídicas para una entrega más eficiente del ARN mensajero. La vacuna fue reactogénica localmente con dolor en el punto de la inyección y muy reactogénica sistémicamente (fatiga, cefalea y fiebre¹). La respuesta inmune, IgG anti RBD y anticuerpos neutralizantes, mejoró tras la segunda dosis.

Para los estudios pivotaes las farmacéuticas han seleccionado la vacuna BNT162b2, que expresa la proteína S entera estabilizada en conformación prefusión tras modificar dos aminoácidos de la proteína S. Se han publicado en *The New England Journal of Medicine* los resultados de la fase I². Incluye a adultos de 18 a 55 años y de 65 a 85 que recibieron dos dosis separadas por 21 días de una vacuna de ARN mensajero modificado y vehiculizado en nanopartículas lipídicas, que codifica para la proteína S íntegra y estabilizada en una configuración de prefusión mediante dos mutaciones de prolina.

En el grupo de sujetos de 18 a 55 años y en los de 65 a 85 participaron 45 voluntarios en cada uno de ellos, distribuidos en grupos de 12 que recibieron dosis de 10, 20 o 30 microgramos o de 9 para los que recibieron placebo. La inmunogenicidad se midió en término de anticuerpos neutralizantes y anticuerpos IgG frente a RBD o a la proteína S medidos por ELISA. Los primeros también se compararon con el suero de 38 convalecientes de SARS-CoV-2 de 18 a 85 años.

En cuanto a la reactogenicidad sistémica, fue inferior a la causada por la vacuna BNT162b1, fue dependiente de dosis y mayor en las segundas dosis. La dosis de 30 microgramos produjo fiebre en el 17% (38,4°C-38,9°C) y en el 8% (38°C-38,4°C) de los de 18 a 55 años y en los de 65 a 85 años, respectivamente, tras la segunda dosis. El dolor en el lugar de la inyección tras ambas dosis fue la reacción local más frecuente tras la administración de esa misma dosis con porcentajes en los de 18 a 55 años entre el 83% y el 92% y entre el 67% y el 75% en los de 65 a 85 años.

Las respuestas inmunes humorales fueron similares para ambas vacunas, con respuestas claras tras las segundas dosis de ambas concentraciones antigénicas, y de menor intensidad en cuanto a las concentraciones de anticuerpos neutralizantes en los de 65 a 85 años. En relación con las concentraciones de 20 y 30 microgramos, las respuestas no difirieron ni por vacuna ni por edad. Los GMTs de anticuerpos neutralizantes a diluciones del 50% en los mayores tras la segunda dosis de 30 microgramos fueron de 1,1 a 2,2 superiores respecto a los convalecientes y de 1,7 a 4,6 para los de 18 a 55 años. La vacuna generó respuestas celulares T, CD4+ (Th1) y CD8+, incluso a dosis muy bajas de antígeno, según resultados publicados en *preprint*³.

También se han llevado a cabo estudios de desafío con la vacuna BNT162b en primates no humanos⁴. En macacos Rhesus vacunados no se detectó ARN vírico en muestras broncoalveolares obtenidas a los tres días de la infección con el virus SARS-CoV-2. A partir de las primeras 24 horas tampoco se detectó ARN en muestras nasales.

A la vista de los resultados de seguridad, la compañía ha seleccionado la dosis de 30 microgramos de la vacuna BNT162b2 para la fase III en los de 18 a 85 años.

¹75% con fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ en los de 18 a 55 años tras la segunda dosis de 30 microgramos.

Para la vacuna BNT162b2 también se ha hecho público el protocolo⁵ de la fase II/III de esta vacuna que la farmacéutica ha remitido a la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos.

La fase II está compuesta por 180 vacunados y 180 placebo, estratificados equitativamente en dos grupos de edad, de 18 a 55 y de >55 a 85 años. Para la fase III se prevé incluir en el ensayo a 43.998 personas de 16 o más años estratificados en grupos etarios de 16 a 55 años y mayores de 55 años, y distribuidos en proporción 1:1 que serán seguidos durante 26 meses. Participan en esta fase III los sujetos sanos con enfermedades estables de base, excluidos los inmunodeficientes pero incluidos aquellos con infección controlada por VIH, VHB y VHC. También forman parte los que en el cribado resultaron positivos a IgM y/o IgG frente al SARS-CoV-2.

Los objetivos primarios de eficacia son la prevención desde COVID-19 confirmada (incluyendo fiebre y/o tos y/o escalofríos más confirmación molecular) en personas sin evidencia de infección previa, y los secundarios son similares a los primarios pero frente a enfermedad grave, y en sujetos independientemente de si hubieran pasado ya una infección previa de COVID-19

El número de participantes se seleccionó bajo las asunciones de una eficacia $\geq 60\%$ tras la última dosis de vacuna, con una tasa de ataque en el grupo placebo del 1.3% y con 164 casos según el objetivo primario tras la segunda dosis en los seis meses siguientes, para proporcionar una potencia del 90% que permita concluir que será alta la probabilidad de una verdadera eficacia superior al 30%.

En relación con el almacenamiento de esta vacuna se debe mantener a $-70^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ y se conserva una vez descongelada hasta 5 días a temperatura de $2-8^{\circ}\text{C}$ y 6 horas a temperatura ambiente^{6,7}.

Con fecha 8 de octubre, la Agencia Europea de Medicamentos, en base a los resultados preliminares de los estudios no clínicos y de los llevados a cabo en adultos, ha puesto en marcha un proceso de revisión continuada *-rolling review-* de la vacuna, por el que se comienza a evaluar los primeros datos no clínicos y que se mantendrá en vigor hasta que se disponga de la suficiente evidencia que apoye una aplicación de autorización de comercialización⁸.

2.6.2 Moderna, Inc. mRNA-1273

En la revista *The New England Journal of Medicine*⁹ se han publicado los resultados de fase I de búsqueda de dosis, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna de ARN mensajero (mRNA-1273) que codifica la glicoproteína denominada S-2P, y consiste en la proteína S estabilizada en su conformación de prefusión por dos sustituciones consecutivas de prolina en las posiciones aminoácidos 986 y 987 que estabilizan la proteína en su conformación prefusión. El mRNA está encapsulado en nanopartículas lipídicas.

Se han utilizado plataformas similares con esa conformación prefusión de la glicoproteína para las vacunas frente a virus respiratorio sincitial, parainfluenza, gripe, virus Nipah, MERS-CoV y VIH.

La vacuna se administró en régimen de dos dosis, 0 y 29 días, con concentraciones que comenzaron en 25 microgramos y siguieron con 100 y 250 microgramos dado que no llegaron a aplicarse las reglas de parada (*"halting rules"*). Los resultados que presentan son los correspondientes al día 57 desde la recepción de la primera dosis. Se midieron por ELISA anticuerpos de unión (*binding*) frente a la proteína S-2P y frente al *receptor binding domain* (RBD) de la subunidad S1 de la glicoproteína S. La actividad neutralizante plasmática se midió mediante técnica de neutralización de pseudoviriones y mediante la técnica PRNT (neutralización de reducción en placas) utilizando virus SARS-CoV-2 vivos. Se compararon las respuestas inmunes con las inducidas por el virus salvaje en suero de personas convalecientes. Los autores midieron también las respuestas celulares en los que recibieron las dosis de 25 y de 100 microgramos.

Participaron en esta fase I un total de 45 voluntarios, 89% blancos, de entre 18 y 55 años con una edad media de 33 años. Los eventos adversos sistémicos solicitados fueron más comunes tras la segunda dosis, apareciendo en el 54%, 100% y 100% de los que recibieron las dosis de 25, 100 y 250 microgramos, respectivamente. El 21% (3 de 15) de los que recibieron la dosis de 250 microgramos reportaron uno o más eventos considerados como graves. Se constató fiebre (38°C-38,9°C) tras la segunda dosis en el 40% y 57% de los de las dosis de 100 y 250 microgramos, respectivamente. En más de la mitad de los participantes y entre ambas dosis, más del 50% tuvieron fatiga, escalofríos, cefalea, mialgia o dolor local.

En otra publicación se abordó la seguridad e inmunogenicidad en cuarenta voluntarios, con edad media de 68,7 años (56 a más de 71 años), de dos dosis de vacuna a concentraciones de 25 o de 100 microgramos¹⁰, divididos en grupos de diez en función de edad (56 a 70 y ≥ 71 años) y de la concentración antigénica. Los eventos adversos locales y sistémicos fueron más comunes tras la segunda dosis y en el grupo de menor edad. Se observaron tras esta última dos eventos sistémicos considerados como graves: fiebre (39°C-40°C) en un participante de 56 a 70 años que recibió la dosis de 25 microgramos y fatiga en uno de más de 71 años y tras recibir la dosis de 100 microgramos. En los de 56 a 70 años y tras la segunda dosis de 100 microgramos, la fatiga, cefaleas y mialgia fueron los eventos adversos solicitados sistémicos más frecuentes (alrededor de un 80% para cada uno de ellos).

En todos los voluntarios se generaron anticuerpos frente a RBD detectados por ELISA el día 15 tras la primera dosis, con respuestas dosis dependientes para ambas concentraciones de antígeno. Los GMT ELISA frente a la proteína S-2P excedieron a los títulos observados en el suero de convalecientes. En cuanto a los anticuerpos neutralizantes, se detectaron respuestas en menos de la mitad de los participantes tras la primera dosis, aunque, tras la segunda, tuvieron respuesta todos los voluntarios. Estas respuestas fueron similares a los valores de la mitad superior de los de la distribución en los sueros de convalecientes. Por otra parte, en el día 43 todos los individuos tenían capacidad neutralizante capaz de reducir la infectividad del virus salvaje en un 80% o más (PRNT₈₀). La magnitud de estas respuestas, también, fue igual o superior, a las del suero de personas convalecientes. No obstante, y a este respecto, los autores llaman la atención sobre la dificultad inherente a estas comparaciones ya que hay que tener en cuenta la variabilidad de los títulos de anticuerpos de los convalecientes en función de la edad del paciente y la gravedad del cuadro clínico, el tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad y el número de muestras del panel.

Las dosis de 25 y 100 microgramos desencadenaron respuestas celulares CD4⁺ con expresión de citoquinas del tipo Th1 y con mínima expresión de citoquinas Th2.

Las respuestas inmunes en los sujetos de 56 a 70 años y en los de más de 71 años aumentaron con la segunda dosis y fueron dependientes de la dosis de antígeno. Para las de 25 y 100 microgramos, las GMTs de los anticuerpos ELISA Anti-S-2P fueron superiores en los de mayor edad y superiores a las del suero de convalecientes. Los anticuerpos neutralizantes frente al virus con el aminoácido 614D -original aislada en Wuhan- por técnica de pseudovirus se observaron a partir de los siete días tras la segunda dosis y para la dosis de 100 microgramos fueron similares en ambos grupos de edad y parecidos, también, a los encontrados en los de 18 a 55 años que recibieron la misma carga antigénica y superiores a los del grupo de 25 microgramos y a los del suero de convalecientes. Esta actividad neutralizante persistió hasta cuatro semanas tras la segunda dosis. Se constató una robusta actividad neutralizante, independientemente de la edad, para el virus con el aminoácido 614G -actualmente de circulación predominante en el mundo- tras la dosis de 100 microgramos. Las respuestas neutralizantes por reducción de placas (PRNT₈₀) de virus salvaje fueron superiores en los de menor edad. Ambas dosis y en ambos grupos de edad desencadenaron respuestas de citoquinas CD4⁺ con perfil celular Th1. Las respuestas CD8⁺ solo se observaron, a bajo nivel, tras la segunda dosis de 100 microgramos en ambas cohortes de edad.

En la misma revista se ha publicado la evaluación de esta vacuna en primates no humanos¹¹ en la que se ha estudiado la inmunogenicidad, la presencia de virus SARS-CoV-2 en lavado broncoalveolar (LBA) y en fosas nasales, la histopatología de la vía aérea tras un desafío (*challenge*) con virus salvaje y la expresión de las citoquinas intracelulares. Se seleccionaron 24 macacos Rhesus de ambos sexos y de tres a seis años de edad estratificados en grupos de tres, de los que dos grupos recibieron dos dosis de la vacuna (0 y 4 semanas) a dosis intramuscular de 10 o 100 microgramos. Los monos del tercer grupo recibieron placebo. A la semana ocho (cuatro después de la segunda dosis) a todos ellos se les hizo un desafío con $7,6 \times 10^5$ unidades formadoras de placas por vía intratraqueal e intranasal.

Las concentraciones de los anticuerpos neutralizantes medidos por técnica de pseudovirus y de virus vivos completos SARS-CoV-2 aumentaron tras la segunda dosis y con niveles dependiente de dosis, al igual que los anticuerpos IgG ELISA frente al fragmento RBD y los anticuerpos frente al dominio N de la subunidad S1 de la proteína *spike*. En cuanto a las respuestas de las células T se constataron respuestas Th1 con secreción de interferón- γ , interleuquina-2 y 21 (producida por los CD4T *helper* foliculares) y factor de necrosis tumoral- α a las cuatro semanas tras la segunda dosis de 100 microgramos.

Respecto al desafío con virus salvaje tanto en vías respiratorias altas como bajas -que intentaba medir la eficacia protectora de la vacuna- solo uno de ocho macacos de ambos grupos vacunales, a los dos días tras la inoculación, tenían ARN subgenómico (indicador de replicación vírica) en fluido broncoalveolar frente a los ocho positivos que recibieron placebo. También a las 48 horas, en ninguno de los ocho que recibieron la dosis alta de antígeno se detectó virus en muestras nasales, en comparación con cinco de los ocho y seis de los ocho que recibieron la dosis de 10 microgramos o el placebo, respectivamente. Al cuarto día solo uno de los del grupo de 100 microgramos tenían niveles bajos de ARN subgenómico en nariz. Los picos de niveles víricos en lavado broncoalveolar y en fosas nasales entre el día 2 y el 7 tras el desafío fueron significativamente menores en los de 100 y en los de 10 en relación con el grupo control. Además, resultó muy limitada la inducción de citoquinas inflamatorias a los 2 y 4 días en el BAL, lo que sugiere un rápido control del virus, suficiente como para limitar la innata activación inmune.

A las dos semanas tras el desafío con el virus salvaje SARS-CoV-2 la IgG sérica frente a las proteínas S y N (nucleoproteína) aumentó en el grupo control, mientras que en los vacunados permanecieron estables, lo que se interpretó como que no existía respuesta anamnésica.

Muy recientemente se ha hecho público el protocolo¹² de la fase III de esta vacuna que la farmacéutica Moderna ha remitido a la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos.

Incluyen a sujetos de 18 o más años con/sin patologías de base, excluidas inmunodeficiencias, y estratificados en personas de 65 o más años y en personas de menos de 65 años con/sin factores de riesgo de padecer COVID-19 grave (incluidos VIH controlados), que recibirán dos dosis de 100 microgramos de vacuna separadas por 28 días. Como objetivos primarios plantean: demostrar eficacia en la prevención de COVID-19 de cualquier intensidad clínica (incluida la tos más PCR positiva) y evaluar la seguridad e inmunogenicidad de dos dosis de 100 microgramos de vacuna o de cloruro sódico como placebo (proporción 1:1) administradas con un intervalo de 28 días en 30.000 voluntarios. Como objetivos secundarios, entre otros, se evaluará la eficacia en la prevención de la enfermedad grave, la eficacia para evitar la infección serológicamente confirmada o la enfermedad COVID-19 independientemente de la sintomatología y se evaluará la eficacia para evitar la COVID-19 independientemente de haber padecido previamente una infección por SARS-CoV-2 (aunque la historia "conocida" de infección suponía un criterio de exclusión) y también la eficacia para evitar la infección asintomática. El seguimiento se prevé a dos años para conocer la duración de la protección y la seguridad a largo plazo. Se selecciona ese número de participantes con las asunciones de que la efectividad vacunal será del 60% con un límite inferior del intervalo de confianza por encima del 30%, una tasa de incidencia de COVID-19 en seis meses en el grupo placebo del 0,75% y una tasa anual de pérdida de participantes del 2%.

En relación con almacenamiento de la vacuna y al ser el ARN de naturaleza inestable, precisa de temperaturas de almacenamiento, entre -15°C y -25°C , con periodo de validez de 30 días a temperaturas de 2°C - 8°C ¹³.

2.6.3 Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19. AZD1222

Los resultados de la fase I/II de esta vacuna que utiliza como plataforma un adenovirus de chimpancé, se publicaron en *The Lancet*¹⁴. Esta plataforma ya se había probado en humanos en un ensayo clínico en fase I frente al MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*)¹⁵.

La vacuna se basa en la glicoproteína S completa que se vehiculiza en un adenovirus no replicativo de chimpancé ChAdOx1. El ensayo fue aleatorizado, ciego para el observador y controlado con placebo (MenACYW-TT) y se realizó en voluntarios de 18 a 55 años (proporción 1:1) y llevado a cabo en cinco lugares del Reino Unido que recibieron una o dos dosis de 5×10^{10} partículas víricas. Aunque el ensayo estaba programado para la evaluación de una dosis, diez participantes recibieron 28 días más tarde una segunda dosis (*prime-boost* homólogo). Las 543 personas del grupo vacunal se distribuyeron en 4 grupos en función del tiempo de seguimiento y de la analítica de la inmunogenicidad. 534 sujetos formaron parte del grupo placebo. La respuesta celular se midió mediante ELISpot y la humoral mediante IgG ELISA frente a la glicoproteína S trimérica, mediante inmunoensayo (MIA) y frente al fragmento RBD de la proteína S. Además, se realizaron tres ensayos de anticuerpos neutralizantes con virus SARS-CoV-2 vivo (PRNT, MNA y neutralización del virus Marburg VN) y con uno de pseudoneutralización (pseudoNA).

La edad media de los sujetos fue de 35 años y el 90.9% eran blancos. Dada la alta dosis inmunizante seleccionada para poder inducir una rápida y potente respuesta inmune en un contexto pandémico, 56 participantes del grupo vacunal recibieron paracetamol profiláctico (1 gramo cada seis horas en las primeras 24 horas). En los que no recibieron profilaxis refirieron dolor local el 67%, fatiga en el 70%, cefalea en el 68%, algias musculares en el 60% y el 18% y el 2% fiebre de al menos 38°C o 39°C , respectivamente. En el grupo de profilaxis se registró fatiga, cefalea, mialgias y fiebre en el 71%, 61%, 48% y 16%, respectivamente. La severidad e intensidad tanto de las reacciones locales como sistémicas fueron mayores en el primer día tras la vacunación.

Se detectaron respuestas inmunes celulares (interferón- γ por ELISpot) en todos los analizados que alcanzaron su pico en el día 14 descendiendo hacia el día 56 postvacunación. Las respuestas humorales IgG ELISA frente a la glicoproteína S alcanzaron su cenit para el día 28 y experimentaron una fuerte respuesta tras la segunda dosis. Se constataron respuestas de anticuerpos neutralizantes (ensayo de microneutralización, MNA) en el 91% tras una dosis y en el 100% cuando se midieron por PRNT. Tras la segunda dosis, todos los participantes, a los días 42 y 56, según el tipo de ensayo, MNA o Marburg VN, tuvieron actividad neutralizante. Algunos participantes que tenían altos títulos neutralizantes basales frente al SARS-CoV-2 -por infección previa- mostraron respuesta inmune tras la vacunación.

En cuanto a las personas mayores se han publicado resultados de un estudio de fase II relativos a la seguridad, inmunogenicidad y a las respuestas inmunes¹⁶. Se establecieron dos grandes grupos según recibieron dosis bajas ($2,2 \times 10^{10}$) o estándar ($3,5$ - $6,5 \times 10^{10}$) de vacuna. En ambos participaron 80 personas de 56 a 69 años (media de 60 años) que recibieron una o dos dosis de vacuna ChAdOx1 nCoV-19 o de MenACYW y 120 de 70 o más años (media de 73 años) distribuidos, también, en subgrupos similares. Los voluntarios no tenían comorbilidades médicas graves o no controladas.

Las reacciones locales y sistémicas fueron más frecuentes en los que recibieron ChAdOx1 nCoV-19 que en los del grupo control, básicamente del tipo de dolor local, mialgias y cefaleas, pero siempre menos frecuentes en los de 56 a 69 años y menos aún en los de 70 o más años, respecto a los de 18 a 55 (que constituyeron un tercer grupo que recibieron dos dosis de vacuna de dosis baja o estándar

o vacuna control). La gravedad de los efectos sistémicos no aumentó tras la segunda dosis y no se registró fiebre en los que recibieron dosis estándar de vacunas.

Con ambas concentraciones de vacuna las respuestas IgG-AntiS aparecieron tras la primera dosis para aumentar tras la segunda y no variaron con la edad. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes en el 99% de los que recibieron la segunda dosis. Las respuestas de células T alcanzaron su pico a los 14 días tras la primera dosis y no aumentaron significativamente tras la segunda. No se observaron respuestas neutralizantes frente al vector.

También se han publicado los resultados de la vacunación en primates no humanos¹⁷, que mostraron que tanto una como dos dosis de vacuna fueron eficaces para evitar el daño pulmonar tras un desafío con virus SARs-CoV-2 en la vía aérea alta y baja con altas dosis de virus. Se observó una reducción significativa, respecto de los controles, de la carga vírica en el lavado broncoalveolar, lo que sugiere que la vacuna evita o reduce de un modo importante la replicación vírica en el tracto respiratorio inferior. No se observó una reducción en la secreción vírica nasal en ninguno de los dos regímenes vacunales. En este modelo animal, los autores piensan que aunque la vacuna no evite la transmisión ni la infección, sí puede reducir significativamente la gravedad de la enfermedad. Destaca, por otra parte, que en los vacunados no detectaron evidencias de enfermedad inmune potenciada ni respuestas inmunes Th2.

Al igual que otras compañías, AstraZeneca también ha publicado el protocolo remitido a la FDA norteamericana y que regirá la fase III del ensayo clínico a llevar a cabo en los Estados Unidos¹⁸.

El objetivo primario es el de estimar la eficacia de dos dosis de vacuna, separadas por 29 días, para la prevención del COVID-19 de clínica con un síntoma grave o dos leves². También se valorará la inmunogenicidad y la seguridad en los participantes hasta los 730 días tras la vacunación. Este ensayo clínico incluye sujetos sanos o con condiciones médicas estables, excluyendo inmunodeprimidos y VIH estables. Como objetivos secundarios, entre otros, se medirá la eficacia para prevenir la infección y la eficacia en prevenir enfermedad COVID-19 grave. Excluyen del ensayo a aquellos sujetos con antecedentes de padecimiento de COVID-19 confirmado por laboratorio, pero incluyen a los que tuvieron infección asintomática o no diagnosticada (seropositivos basalmente), ya que piensan que una vez disponible poblacionalmente, no se hará serología prevacunacional.

Se prevé que participen 30.000 voluntarios con proporción 2:1 (20.000 para vacuna y 10.000 para suero salino) que se estratificarán en 18-65 años y mayores de 65 años.

Para el objetivo primario de eficacia calculan que con 150 acontecimientos entre los dos grupos y que no sean seropositivos basalmente para detectar una eficacia del 60% con un 90% de potencia, estimando una tasa de ataque del 0,8%.

La conservación de la vacuna es la habitual de las vacunas, entre 2°C y 8°C y se presenta en viales de 5 mililitros para 10 dosis de 0,5 ml.

Con fecha 1 de octubre la Agencia Europea de Medicamentos, en base a los resultados preliminares de los estudios no clínicos y de los llevados a cabo en adultos, ha puesto en marcha un proceso de revisión continuada *-rolling review-* de la vacuna, por el que se comienza a evaluar los primeros datos no clínicos y que se mantendrá en vigor hasta que se disponga de la suficiente evidencia que apoye una aplicación de autorización de comercialización¹⁹.

² Graves: Neumonía/saturación $\leq 94\%$ /disnea

Leves: fiebre, tos, mialgia, fatiga, vómitos o diarrea, anosmia o ageusia

2.6.4 Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson. Ad26.COVS

La farmacéutica ha diseñado siete tipos experimentales de vacunas (expresando diferentes formas de la proteína S) basados en el adenovirus 26 como vector no replicativo y ha seleccionado una (denominada Ad26-S.PP) que vehiculiza la glicoproteína S completa en configuración de prefusión estabilizada, con mutaciones en el sitio de corte la proteína furina y dos mutaciones de prolina. La secuencia de la proteína S se deriva del primer aislamiento del SARS-CoV-2 de Wuhan.

La inmunogenicidad de esta plataforma previamente se ha ensayado en adultos frente a VIH, virus Ebola, virus respiratorio sincitial, virus Zika y malaria.

En la fase I/IIa participaron 1.045 voluntarios de 18 o más años repartidos en varias cohortes en función de recibir vacuna (1 o 2 dosis de 1 mililitro separadas por 56 días) o placebo (suero salino), de la edad (≥ 18 a ≤ 55 o ≥ 65 años) o de la dosis de vacuna (5×10^{10} o 1×10^{11}). En un artículo *preprint*²⁰ han publicado los resultados de las cohortes 1a y 1b (402 de 18 a 55 años) y de la cohorte 3 (394 de 65 o más años) tras una dosis de vacuna. Para las cohortes 1a y 3a se permitió un máximo de 25 seropositivos basales al SARS-CoV-2. Se analiza la seguridad e inmunogenicidad tras la primera dosis y en la de los de 65 o más años analizan la seguridad en todos y la inmunogenicidad únicamente en los primeros quince participantes de 65 a 75 años. Los anticuerpos frente a la proteína S se midieron por ELISA, los neutralizantes mediante microneutralización de virus salvaje y las respuestas CD4+T-helper (Th1), Th2 y CD8+ mediante tinción intracelular de citoquinas.

Se observaron eventos adversos locales solicitados en el 58% y el 27% y los sistémicos en el 64% y 36%, respectivamente, de las cohortes 1 y 3. De estos últimos, los más comunes fueron fatiga, cefalea y mialgia. Se constató fiebre en el 19% y en el 4%, respectivamente. La reactogenicidad tendió a ser mayor con la alta concentración antigénica.

La tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes al día 29 llegó al 92% con las dos concentraciones de antígeno y con GMTs similares. Se observó un perfil similar en los primeros quince participantes de la cohorte de 65 a 75 años con seroconversión del 100% y del 83% para las dosis de 5×10^{10} y 1×10^{11} , respectivamente. Se observó seroconversión para los anticuerpos frente a la proteína S en el 99% de la cohorte 1 y en el 100% de la cohorte 3. En el día 14 postvacunación tuvieron respuestas de citoquinas Th1 en el 80% y en el 83% de los participantes de las cohortes 1a y 3, respectivamente, y respuestas CD8+T (expresión de IFN- γ y/o citoquinas IL-2) en ambas cohortes y con las dos dosis inmunizantes. Las respuestas Th2 fueron prácticamente inexistentes.

En la cohorte de seropositivos por ELISA (Anti-S), el 81% tuvieron un incremento de cuatro veces el título de anticuerpos, lo que se consideró, según criterios preespecificados, como respondedores.

En el modelo animal, participaron en el estudio 52 macacos Rhesus de seis a doce años de los que 32 recibieron una dosis de vacuna vía intramuscular con distintas configuraciones de la proteína S o placebo²¹. A las dos semanas, 31 animales vacunados tenían anticuerpos IgG ELISA específicos frente a la región RBD de la proteína S y en el 100% a las cuatro semanas. Se midieron los anticuerpos neutralizantes de dos maneras, mediante neutralización de pseudovirus y mediante neutralización del virus SARS-CoV-2 vivo. También a las dos semanas la mayoría de los vacunados tenían títulos y por ambos tipos de ensayos. La vacuna Ad26-S.PP fue la que desencadenó los mayores títulos neutralizantes y ambos se correlacionaron bien con los títulos ELISA. Esta última también generó anticuerpos IgG e IgA frente a la proteína S en el lavado broncoalveolar (LBA) y respuestas efectoras de neutrófilos fagocíticos, de deposición de anticuerpos y activadores de células *natural killer*. En 30 de 32 vacunados se constataron a las cuatro semanas respuestas inmunes celulares sugerentes de estimulación del brazo Th1.

En la semana seis se sometieron a un desafío con virus SARS-CoV-2 por vía intratraqueal e intranasal para medir el ARN subgenómico entre los días 1 y 4. Al contrario que en los no vacunados, los que recibieron Ad26-S.PP no tuvieron virus detectables en el lavado broncoalveolar (LBA) y solo uno mostró virus, a bajo título, en muestras nasales. En cualquier caso, y en relación con los picos de

carga vírica, la protección fue más robusta para el tracto respiratorio inferior. Globalmente y en el total de animales vacunados, 17 no tuvieron ARN subgenómico ni en LBA ni en nariz y cinco no lo tuvieron en LBA pero sí en nariz aunque en escasa cuantía.

A los catorce días tras el desafío tanto los primates no vacunados como la mayoría de los vacunados desarrollaron respuestas de anticuerpos neutralizantes y de CD4⁺ y CD8⁺, excepto los que recibieron Ad26-S.PP. Estos últimos, por su parte, no tuvieron respuestas anamnésicas de anticuerpos neutralizantes y solo tuvieron bajas respuestas T frente a la proteína S. Los autores interpretan este dato consistente con los niveles indetectables de virus en este grupo de vacunados y sugerentes de los bajos niveles de replicación vírica, si es que existen, tras el desafío. Estos datos podrían interpretarse en el sentido de que la vacuna induce una protección esterilizante.

La fase III comenzó en septiembre de 2020 y se encuentra disponible el protocolo de actuación²². La población diana está constituida por 60.000 voluntarios de 18 o más años, con/sin comorbilidades relevantes, incluido VIH estable o bien controlada, desglosados en 18 a ≤60 años y ≥60 años (mínimo de un 30%), que recibirán una dosis inmunizante de 5x10¹⁰ partículas víricas o placebo (suero salino) en proporción 1:1 y que se seguirán durante dos años y un mes. Se excluyen los sujetos inmunodeficientes. La muestra se ha calculado en base a una incidencia de COVID-19 moderado/grave del 1.4% en los primeros tres meses, con una reducción del 50% en el mes 4 y una del 62% en los meses posteriores junto a una tasa de seroprevalencia del 10%. La dosis inmunizante es de 5x10¹⁰ partículas víricas.

El número total de acontecimientos diagnósticos será de 154 asumiendo una eficacia del 60% frente a un diagnóstico confirmado molecularmente con una potencia del 90% para rechazar la hipótesis nula ($H_0 \leq 30\%$).

El objetivo primario es demostrar eficacia frente a la COVID-19 sintomática de cualquier gravedad confirmados por laboratorio en adultos seronegativos. Los secundarios, entre otros, el demostrar eficacia en la reducción de casos moderados/graves/críticos en adultos independientemente del estado sérico y el efecto de la vacuna frente a las infecciones asintomáticas o no detectadas por SARS-CoV-2.

Con fecha 18 de noviembre, la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios ha autorizado realizar el ensayo clínico pivotal fase III, ENSEMBLE 2, en ocho hospitales de nuestro país, en el que los voluntarios recibirán dos dosis de vacuna y de los que un 30% tendrán más de sesenta años²³.

2.6.5 Novavax. NVX-CoV2373

Se dispone de los resultados del ensayo clínico de fase I/II²⁴ publicados en *The New England Journal of Medicine*. Se trata de una vacuna de nanopartículas que contiene la proteína S completa obtenida por tecnología del DNA recombinante en células de insecto (*Spodoptera frugiperda*) infectadas por un baculovirus. Se presenta en una conformación estabilizada en forma prefusión termoestable y resistente a la proteólisis²⁵. Lleva como adyuvante una saponina Matrix-M1 utilizada en una vacuna antigripal de la misma farmacéutica (*Nanoflu*TM). La vacuna y el adyuvante se almacenan entre 2°C y 8°C y se mezclan antes de administrarla, en régimen de dos dosis (0 y 21 días).

En el primer ensayo clínico se incluyeron voluntarios de 18 a 59 años (edad media de 30.8 años) que recibieron dosis de 5 o de 25 microgramos con/sin adyuvante (83 con adyuvante, 25 sin él y 23 placebo) en dos lugares de Australia. La reactogenicidad fue, en general, aceptable, con mayor número de efectos locales y sistémicos en los que recibieron la vacuna adyuvada y que aumentaron con la segunda dosis. En los cuatro grupos que recibieron vacuna y en el que recibió placebo (suero salino 0.9%), la reactogenicidad local y sistémica tras la primera dosis fue ausente o leve entre el 84% y el 100% y el 68% y el 91%, respectivamente. Tras la segunda dosis fue ausente o leve en el

67%-100% y el 58%-96% de los vacunados, respectivamente. El efecto local más frecuente fue el dolor local y los sistémicos el dolor articular, la fatiga y la cefalea. Se observaron robustas respuestas de IgG anti-S en ELISA anti-S en el día 21 con GMTs diez veces superiores en sujetos que recibieron la vacuna adyuvada frente a los que recibieron la no adyuvada. Tras la segunda dosis los anticuerpos anti-proteína S (medidos por ELISA) fueron cien veces superiores en el grupo que recibió la vacuna adyuvada frente a los que recibieron la no adyuvada. Tras la primera dosis los títulos de esos anticuerpos fueron similares a los de los pacientes asintomáticos de COVID-19 y tras la segunda dosis los títulos de anticuerpos fueron similares a los del suero de convalecientes de pacientes hospitalizados por COVID-19. Los títulos medidos mediante microneutralización con virus vivos fueron más altos con la vacuna adyuvada y tras las segundas dosis, en el grupo de vacuna adyuvada, se constataron títulos más de cien veces superiores respecto a una sola dosis sin adyuvante. Al comparar con el suero de personas convalecientes de COVID-19 y tras la segunda dosis de la vacuna adyuvada de 5 microgramos, los GMTs de los anticuerpos neutralizantes fueron cuatro veces mayores que los de los pacientes ambulatorios sintomáticos y estuvieron próximos a los de los hospitalizados. Las respuestas tras dos dosis fueron similares para 5 y 25 microgramos. La vacuna adyuvada en las dos concentraciones indujo respuestas polifuncionales de CD4⁺T con expresión de IFN- γ , IL-2 y TNF- α con respuestas dominantes de tipo Th1.

En un estudio de desafío con virus SARS-CoV-2 llevado a cabo en macacos *cynomolgus* que recibieron dos dosis de la vacuna adyuvada en su presentación de 5 o 25 microgramos, no se detectó ARN subgenómico en lavado broncoalveolar excepto en un animal que recibió la dosis baja de vacuna pero que aclaró el virus hacia el cuarto día. No se detectó, por otra parte, ARN subgenómico en fosas nasales de ningún animal vacunado²⁶.

La fase III comenzó en septiembre 2020 en 20 lugares del Reino Unido y también está disponible el protocolo de actuación²⁷.

El objetivo primario es demostrar la eficacia de la vacuna en la prevención del COVID-19 grave, moderado o leve, virológicamente confirmado en 15.000 adultos seronegativos basalmente de 18 a 84 años que recibirán un esquema de vacunación de dos dosis de vacuna de 5 microgramos de antígeno con 50 microgramos de adyuvante. La proporción con placebo (suero salino) es 1:1. Intentarán que al menos un 25% de los reclutados tengan 65 o más años. Excluyen, entre otros, a inmunodeficientes, personas VIH controlados y en tratamiento, trastornos crónicos de base no estabilizados. El objetivo exploratorio en un subgrupo será evaluar la compatibilidad con unas vacunas antigripales comercializadas, distintas según la edad del vacunado. La duración del estudio será de un máximo de 386 días. Seleccionan un total de 152 casos de enfermedad para una eficacia vacunal del 60% con una potencia del 90%.

2.6.6 Curevac AG. CVnCoV

Se han hecho públicos los resultados de la fase I en preprint evaluando la inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad en adultos de 18 a 60 años con/sin antecedentes de infección previa que recibieron dos dosis de vacuna separadas por 29 días²⁸. La vacuna CvNCoV consiste en ARN mensajero no modificado químicamente, encapsulado en nanopartículas lipídicas, que codifica la proteína S completa con dos mutaciones de prolina para estabilizar su conformación en prefusión. En roedores la vacuna generó anticuerpos neutralizantes y protección pulmonar²⁹.

Participaron en el estudio clínico (grupo vacunal y el placebo -suero salino-) 245 voluntarios con edad media de 38,6 años de los que 231 recibieron el esquema de dos dosis de vacuna a concentraciones comprendidas entre 2 y 12 microgramos de antígeno -los ensayos actuales se llevan a cabo con las dosis de 12 a 20 microgramos-.

En relación con la seguridad, cuatro participantes no recibieron la tercera dosis, tres por efectos adversos grado 3 y uno por una potencial reacción alérgica. Los efectos adversos locales aumentaron

en incidencia y gravedad en función de la dosis, pero en la segunda dosis. La reatogenicidad sistémica también se incrementó en frecuencia e intensidad a medida que aumentaba la dosis inmunizante, especialmente en las segunda dosis de 4 y 12 microgramos. Tras la primera y segunda dosis en el grupo de 12 microgramos, el 100% presentaron un efecto adverso sistémico. Los más frecuentes fueron cefalea, fatiga, escalofríos, mialgias y fiebre. Respecto a esta última, el 57.1% y el 53,8% de los que recibieron la dosis más alta tuvieron fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tras la primera y segunda dosis, respectivamente. Los basalmente seropositivos experimentaron menor reatogenicidad local y sistémica, respecto de los *naïve*, pero recibieron menor dosis antigénica (2 y 4 microgramos).

Se observaron potentes respuestas inmunes humorales, incluso en los basalmente seropositivos, IgG anti proteína S, e IgG anti-RBD y anticuerpos neutralizantes medidos por técnicas de microneutralización. Las respuestas aumentaron con la concentración antigénicamente más alta y con el número de dosis. El 100% de los que recibieron la dosis alta generaron anticuerpos neutralizantes. Los títulos de anticuerpos neutralizantes tras la segunda dosis de 12 microgramos fueron similares a los del suero de convalecientes de la enfermedad. Al día 43, las ratios entre anticuerpos frente a "S" y "RBD" y los neutralizantes en los que recibieron 12 microgramos fueron comparables a las medidas en el suero de convalecientes -bajo riesgo de inmunopatogenicidad-. En los seropositivos, se incrementaron las respuestas de los tres tipos de anticuerpos a la semana de la primera dosis de 2 o 4 microgramos -memoria inmune tras infección natural-. Se prevé iniciar las fases II y III con la dosis de 12 microgramos en 36.500 voluntarios.

La conservación del soluto se hace a 5°C con una vida media de seis meses y durante 24 horas a temperatura ambiente una vez reconstituida. El disolvente se conserva a temperatura ambiente (25°C) durante 24 meses.

2.6.7 Bibliografía

-
- ¹ Mulligan M., Lyke K., Kitchin N. et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. Agosto 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2639-4> [Accedido: 23 septiembre 2020]
 - ² Walsh E., Frenck R., Falsey A. et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates. The New England Journal of Medicine. Octubre 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906
 - ³ Sahin U., Muik A., Derhovanessian E. et al. Concurrent human antibody and Th1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533>
 - ⁴ Vogel A., Kanevsky I., Che Y. et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA protein is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. bioRxiv preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.09.08.280818>
 - ⁵ Pfizer. A Phase 1/2/3 study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of RNA vaccine candidates against COVID-19 in healthy individuals. Disponible en: https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-09/C4591001_Clinical_Protocol.pdf [Accedido: 23 septiembre 2020]
 - ⁶ Offit P. Making a COVID-19 Vaccine at Warp Speed. Vaccine Education Webinar. Allegheny county immunization Coalition. Disponible en: https://globalmeet.webcasts.com/viewer/event.jsp?ei=1354263&tp_key=8fcccb5c08 [Accedido: 24 septiembre 2020]
 - ⁷ David Gelles. How to ship a vaccine at -80°C and other obstacles in the Covid fight. The New York Times. Septiembre 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/09/18/business/coronavirus-covid-vaccine-cold-frozen-logistics.html> [Accedido: 24 septiembre 2020]
 - ⁸ Dimitrova, E. EMA starts second rolling review of a COVID-19 vaccine. European Medicines Agency. Octubre 2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-second-rolling-review-COVID-19-vaccine#:~:text=EMA's%20human%20medicines%20committee%20\(CHMP,BioNTech%20in%20collaboration](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-second-rolling-review-COVID-19-vaccine#:~:text=EMA's%20human%20medicines%20committee%20(CHMP,BioNTech%20in%20collaboration)

-
- %20with%20Pfizer.&text=EMA%20will%20complete%20its%20assessment,for%20quality%2C%20safety%20and%20effectiveness [Accedido: 17 octubre 2020]
- ⁹ Jackson L., Anderson E., Roupheal N., Roberts P., Makhene M. et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary report. The New England Journal of Medicine. Julio 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483
- ¹⁰ Anderson E., Roupheal N., Widge A., Jackson L., Roberts P. et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. The New England Journal of Medicine. Septiembre 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2028436
- ¹¹ Corbett K., Flynn B., Foulds K., Francica J., Boyoglu-Barnum S. et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against nonhuman primates. The New England Journal of Medicine. Julio 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2024671
- ¹² Moderna. Clinical Study Protocol. Agosto 2020. mRNA-1273. Disponible en: <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf> [Accedido: 23 septiembre 2020]
- ¹³ Oliver S. COVID-19 vaccines: Work Group interpretations. ACIP presentation slides. Agosto 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-08/COVID-07-Oliver.pdf> [Accedido: 23 septiembre 2020]
- ¹⁴ Folegatti P, Ewer K, Aley P, et al. Safety and Immunogenicity of the ChAdOx1nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet 2020; 396: 467-478.
- ¹⁵ Folegatti P, Bittaye M, Flaxman A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East Respiratory Syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomized, uncontrolled, phase 1 trial. The Lancet. Infect Diseases. Abril 2020. 20:816-826. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30160-2
- ¹⁶ Ramasamy M, Minassian A, Ewer K, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1).
- ¹⁷ Doremalen N., Lambe T, Spncer A, et al. ChAdOx1nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in Rhesus macaques. Nature 2020; 586: 578-582.
- ¹⁸ AstraZeneca. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study in adults to determine the safety, efficacy, and immunogenicity of AZD1222, a non-replicating ChAdOx1 vector vaccine, for the prevention of COVID-19. Septiembre 2020. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D8110C00001/52bec400-80f6-4c1b-8791-0483923d0867/c8070a4e-6a9d-46f9-8c32-cece903592b9/D8110C00001_CSP-v2.pdf [Accedido: 24 septiembre 2020]
- ¹⁹ Pinho A. EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine. European Medicines Agency. Octubre 2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-COVID-19-vaccine-eu#:~:text=EMA's%20human%20medicines%20committee%20\(CHMP,with%20the%20University%20of%20xford](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-COVID-19-vaccine-eu#:~:text=EMA's%20human%20medicines%20committee%20(CHMP,with%20the%20University%20of%20xford) [Accedido: 17 octubre 2020]
- ²⁰ [Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. MedRxiv preprint. Septiembre 2020. DOI: 10.1101/2020.09.23.20199604.](#)
- ²¹ Mercado N, Zahn R, Wegmann F, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in Rhesus macaques. Nature. Julio 2020. 586:583-588. DOI: 10.1038/s41586-020-2607-z
- ²² Janssen Vaccines & Prevention B.V. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to assess the efficacy and safety of Ad26.COV2.S for the prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in adults aged 18 years and older. Septiembre 2020. Disponible en: <https://www.jnj.com/coronavirus/COVID-19-phase-3-study-clinical-protocol> [Accedido 24 septiembre 2020]
- ²³ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. La AEMPS autoriza el primer ensayo clínico fase III para la vacuna contra la COVID-19 en España. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH-31-2020-ensayo-fase-3-es.pdf?x53593> [Accedido: 20 noviembre 2020].
- ²⁴ Keech C., Albert G., Cho I. et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. The New England Journal of Medicine. Septiembre 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2026920
-

- ²⁵ Bangaru S., Ozorowski G., Turner H. et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science* 2020. DOI: 10.1126/science.abe1502. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/sci/early/2020/10/19/science.abe1502.full.pdf> [Accedido 20 octubre 2020]
- ²⁶ Guebre-Xavier M., Patel N., Tian J. et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine* 2020; 38: 7892-7896.
- ²⁷ Novavax. A phase III, randomised, observer-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine with Matrix-M1 adjuvant in adult participants 18-84 years of age in the United Kingdom. Septiembre 2020. Disponible en: <https://www.novavax.com/sites/default/files/2020-11/2019nCoV302Phase3UKVersion2FinalCleanRedacted.pdf> [Accedido el 10 noviembre 2020]
- ²⁸ Kremsner P, Mann Ph, Bosch J et al. Phase I assessment of the safety and immunogenicity of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2 in human volunteers. medRxiv preprint. Noviembre 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551> [Accedido 11 noviembre 2020]
- ²⁹ Rauch S, Roth N, Schwendt K, et al. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. bioRxiv preprint. Octubre 2020. Doi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.23.351775v1> [Accedido 11 noviembre 2020]

3 Priorización de la vacunación

3.1 Introducción

La finalidad de la vacunación es prevenir que las personas vacunadas contraigan la enfermedad y, en caso de contraerla, disminuir la gravedad y mortalidad de la misma, evitando el riesgo que ello puede conllevar para su vida e integridad (protección directa) y poder llegar a controlar la epidemia mediante el aumento de la población que por medio de la vacunación puede quedar inmunizada frente a la misma (protección indirecta).

Si bien una protección indirecta que permita controlar la pandemia mediante la inmunización de una alta proporción de la población será más fácil de alcanzar si la o las vacunas utilizadas tienen efecto sobre la transmisión (capacidad esterilizante del virus a nivel de nasofaringe), los ensayos clínicos en fase III con las vacunas en desarrollo no se han diseñado para medir el impacto en la transmisión y es posible que esta información no esté disponible en el momento de la autorización de las vacunas.

Además, otro objetivo de la vacunación es reducir la presión asistencial y el riesgo de sobresaturación de la demanda y colapso del sistema sanitario, así como permitir la recuperación de la actividad económica en circunstancias lo más próximas posibles a la normalidad, sobre todo, de aquellos sectores y profesiones consideradas esenciales y los que se están viendo más afectados y en los que el acceso a medios digitales para mantener la actividad es más difícil de lograr.

Teniendo en cuenta que las vacunas estarán inicialmente disponibles en una cantidad limitada y que irá aumentando de una manera progresiva, es indispensable establecer una priorización de los grupos de población que serán objeto de vacunación en las diferentes etapas o fases. Incluso cuando la disponibilidad sea mayor, la imposibilidad de vacunar a toda la población en un plazo de tiempo reducido obliga a establecer una priorización en la vacunación.

La distribución y la priorización de los recursos sanitarios es siempre necesaria. En el contexto de la actual pandemia por COVID-19, la decisión de priorización de los grupos de población a vacunar debe tener en cuenta los principios bioéticos fundamentales y las disposiciones que serían de aplicación de acuerdo con nuestro ordenamiento jurídico nacional e internacional. Por ello, además de los aspectos que habitualmente se tienen en cuenta al establecer las recomendaciones de vacunación con un producto de nueva introducción (carga de enfermedad, eficacia, seguridad, etc.), se ha considerado necesario establecer un marco ético que describa los principios sobre los cuales se fundamenta la evaluación de los diferentes grupos de población, atendiendo también, para ello, a las normas legales de aplicación.

Durante las próximas semanas o meses es esperable la obtención progresiva de **mayor información sobre las propiedades y comportamiento de las nuevas vacunas** procedente de los ensayos clínicos en fase III¹. En este documento se plantea una priorización basada en la información disponible hasta este momento y será necesario ir revisándola y actualizándola a medida que se vaya teniendo más información de cada vacuna sobre:

- La **seguridad**, la **eficacia**, la **inmunogenicidad** y, en su caso, los subrogados séricos de protección, en diferentes grupos de edad y en las personas con condiciones de riesgo, además de la **efectividad** (tras el seguimiento y evaluación postcomercialización)
- La **protección frente a la infección y frente a la transmisión** del patógeno
- La **duración de la protección** generada por la vacunación

Las indicaciones de utilización de las vacunas que se autoricen en diferentes grupos de población, así como cualquier cambio en las características epidemiológicas de la enfermedad o en las

características microbiológicas del virus SARS-CoV-2, se tendrán también en cuenta en las actualizaciones futuras.

3.2 Metodología

La introducción de nuevas vacunas en el calendario de vacunación o cualquier modificación de los programas de vacunación se realizan tras una evaluación técnica siguiendo el procedimiento descrito en “Criterios de Evaluación para Fundamental Modificaciones en el Programa de Vacunación en España”², si bien la particularidad de la crisis pandémica hace que no se puedan aplicar los criterios tal y como están establecidos.

En primer lugar, se ha desarrollado el marco ético de la priorización, describiendo explícitamente los principios y valores básicos que se han tenido en cuenta. Se ha considerado la información sobre las características epidemiológicas de la enfermedad en España (apartado 1) y los ensayos clínicos de las vacunas frente a COVID-19 en desarrollo (apartado 2). Se han tenido en cuenta las recomendaciones realizadas desde la OMS y la Comisión Europea, así como la información basada en modelos matemáticos, prestando especial atención a los realizados en España y en países de nuestro entorno.

Además de revisiones bibliográficas, se han consultado los siguientes documentos:

- *SAGE Values Framework for the Allocation and Prioritization of COVID-19 Vaccination* del Grupo de Expertos Asesor de Vacunas de la OMS (SAGE)³.
- Comunicación de la Comisión Europea al Parlamento y al Consejo Europeos sobre Preparación de la estrategia de vacunación COVID-19 y la distribución de las vacunas⁴
- ECDC. Consideraciones sobre la introducción y priorización de la vacunación de COVID-19 en la UE/EEE y Reino Unido⁵
- Marco de ética y equidad propuesto por el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU.⁶
- *Interim Framework for COVID-19 Vaccine Allocation and Distribution in the United States*, elaborado por la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health⁷.
- *JCVI: updated interim advice on priority groups for COVID-19 vaccination* del *Joint Committee on Vaccination (JCVI) and Immunisation*, de Reino Unido⁸.
- Guía preliminar sobre las poblaciones priorizadas a vacunar frente a COVID-19, de Canadá⁹.
- *Framework for Equitable Allocation of COVID-19 Vaccine* de la *National Academy of Sciences* (NAS), de EE UU¹⁰.
- Informe del Comité de Bioética de España sobre los aspectos bioéticos de la priorización de recursos sanitarios en el contexto de la crisis del coronavirus¹¹ e informe del Comité de Bioética de España sobre la financiación pública del medicamento PrEP en la prevención del VIH¹².

3.3 Etapas en la disponibilidad de vacunas frente a COVID-19

Desde el inicio de la aparición del virus SARS-CoV-2 como causa de enfermedad en humanos se han puesto en marcha varias iniciativas con la intención de desarrollar, lo más rápidamente posible, vacunas seguras y eficaces. El 17 de junio de 2020, la Comisión Europea presentó la “Estrategia de vacunación en la UE”, con el objetivo de acelerar el desarrollo, la producción y la distribución de vacunas frente a COVID-19¹³. La Comisión Europea, en nombre de los Estados miembros, está negociando con al menos 6 compañías productoras de vacunas frente a COVID-19 con la finalidad de poder disponer de alguna o algunas vacunas en los próximos meses¹⁴.

Se espera que la disponibilidad de vacunas sea limitada al principio y se vaya incrementando progresivamente con el tiempo. Teniendo en cuenta este escenario, se establecen varias etapas (tabla 3.1) que se tendrán en cuenta para priorizar los grupos de población según las dosis disponibles en cada momento.

Tabla 3.1. Diferentes etapas en la disponibilidad de vacunas, los factores clave y las estrategias de vacunación

	Primera etapa	Segunda etapa	Tercera etapa
Vacunas disponibles	Pocas dosis iniciales	Mayor número de dosis	Disponibilidad de dosis a demanda
Factores clave	<ul style="list-style-type: none"> - Suministro limitado - Incremento progresivo - Posibilidad de diferentes vacunas - Condiciones de almacenamiento y suministro específicas (cadena de frío) 	<ul style="list-style-type: none"> - Posible cubrir grupos prioritarios - Diferentes vacunas disponibles - Posible mejora de condiciones de almacenamiento y administración 	Vacunas suficientes para cubrir la demanda
Estrategia de vacunación	<ul style="list-style-type: none"> - Grupos altamente prioritarios - Seleccionar puntos vacunación 	<ul style="list-style-type: none"> - Incrementar acceso de otros grupos prioritarios a la vacunación - Mejorar el acceso a la vacunación. Aumentar los puntos de vacunación (y acciones adicionales) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aprovechar las redes de suministro habituales - Completar la vacunación del resto de grupos de población

3.4 Marco ético. Principios y valores que rigen la evaluación de los grupos de población a priorizar

La distribución y priorización de los recursos sanitarios debe decidirse atendiendo a los principales principios bioéticos aceptados universalmente, los cuales derivan esencialmente de los Acuerdos y Tratados internacionales ratificados por España, entre los que destacan, la Declaración Universal de los Derechos Humanos¹⁵, el Convenio Europeo de Derechos Humanos¹⁶, la Carta de Derechos Fundamentales de la UE¹⁷ y, en el ámbito específicamente bioético, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos¹⁸ y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina (Convenio de Oviedo)¹⁹. Y también, debe establecerse de conformidad con los principios, valores y derechos consagrados en nuestra Constitución.

Y si bien la distribución y priorización de los recursos sanitarios es siempre necesaria, más aún en un contexto como el que estamos viviendo, es indispensable atender el contexto humano al que afecta la decisión, sobre todo, cuando se trata de grupos sociales especialmente vulnerables.

La Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos²⁰ dispone en su artículo 14 que “2. Teniendo en cuenta que el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social, los progresos de la ciencia y la tecnología deberían fomentar: a) el acceso a una atención médica de calidad y a los medicamentos esenciales, especialmente para la salud de las mujeres y los niños, ya que la salud es esencial para la vida misma y debe considerarse

un bien social y humano”; “d) la supresión de la marginación y exclusión de personas por cualquier motivo”.

Y el Convenio de Oviedo²¹ dispone en su artículo 3 que: “Las Partes, teniendo en cuenta las necesidades de la sanidad y los recursos disponibles, adoptarán las medidas adecuadas con el fin de garantizar, dentro de su ámbito jurisdiccional, un acceso equitativo a una atención sanitaria de calidad apropiada”.

Además, a la vista de lo dispuesto en nuestro ordenamiento jurídico, en concreto, sobre la distribución y priorización de los recursos sanitarios (véase, en especial, el artículo 20.2 parr. 3º de la Ley 16/2003²²), puede afirmarse, que nuestro sistema sanitario incorpora un modelo mixto que, partiendo del principio de igualdad, completa esta visión con los principios de equidad y de protección frente a la vulnerabilidad, así como con los principios de eficacia, eficiencia, efectividad, seguridad y utilidad terapéuticas.

Por todo ello, se propone un modelo mixto para la priorización de la vacunación en el que operen varios principios sobre la base de que los enunciados en primer lugar tienen un valor preferencial:

1. **Igualdad en dignidad y derechos:** todo ser humano, por el mero hecho de serlo, es igualmente digno y socialmente útil, en base al valor universal de la dignidad humana. En consecuencia, cada persona debe ser considerada y tratada con igual dignidad y derechos. Este principio prohíbe establecer prioridades en el acceso a las vacunas basándose únicamente en características tales como raza, etnia, religión, sexo, edad, nacionalidad, origen, discapacidades, condición económica o social y otros.
2. **Necesidad:** Con carácter general, es el principio idóneo para distribuir un recurso esencial para la salud, como es la vacuna contra la COVID-19. Su formulación más sintética es “a igual necesidad, igual acceso al recurso”. Este principio debe modularse de acuerdo con los otros mencionados.
3. **Equidad:** exige tener en cuenta en la priorización de la vacunación las vulnerabilidades, desigualdades, riesgos y necesidades de los grupos que, debido a factores sociales, geográficos o biomédicos subyacentes, corren riesgo de sufrir peores consecuencias por la pandemia. También incluye garantizar la igualdad en el acceso de la población a las vacunas COVID-19, en particular poblaciones socialmente desfavorecidas. Este principio establece que, en muchos casos, puede ser más justo dar preferencia a los grupos de mayor vulnerabilidad. Este principio, junto al de reciprocidad que se expone más adelante, también sustenta la priorización de aquellos que, en el beneficio de terceros, exponen más intensamente su salud.
4. **Protección de las personas con discapacidad en situación de vulnerabilidad:** en relación con el anterior principio, la protección de las personas con discapacidad en contextos de especial vulnerabilidad constituye un deber ético-legal asumido por nuestro ordenamiento a través de la ratificación de la Convención de derechos de las personas con discapacidad²³. Con carácter general, las personas con discapacidad participan de circunstancias análogas a cualquier ciudadano y, por tanto, no deben ser objeto ni de un trato preferente, ni tampoco discriminatorio, únicamente por razón de su discapacidad. Sin embargo, un caso particular que justifica su priorización es el de las personas con discapacidad que precisan intensas necesidades de apoyo para el desarrollo de sus vidas. Por lo general, se trata de personas que han sido clasificadas por la ley 39/2006 con el Grado III de gran dependencia³. Estas personas

³ “Grado III. Gran dependencia: cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria varias veces al día y, por su pérdida total de autonomía física, mental, intelectual o sensorial, necesita el apoyo indispensable y continuo de otra persona o tiene necesidades de apoyo generalizado para su autonomía personal” (Art. 26.1.c de la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia).

están más expuestas a contagios y a contagiar, puesto que requieren de una relación constante y de gran proximidad con los prestadores de apoyo.

5. **Interés superior del menor:** exige atender prioritariamente a los derechos e intereses de los menores en la adopción de aquellas decisiones que pueden afectarles. El principio se deriva de la Convención de derechos del niño²⁴ y exige no solo atender al riesgo para la salud e integridad de los menores, sino también a otros derechos, esenciales para su desarrollo, como son, en especial, el derecho a la educación, el derecho a preservar sus relaciones familiares o el de integración y participación activa en la comunidad.
6. **Beneficio social:** incluye la obligación de proteger y promover la salud pública y el bienestar socioeconómico a corto y largo plazo, como uno de los principales determinantes de salud. Esto incluye considerar la capacidad de cada grupo de población para desarrollar acciones que impacten en la reducción de la mortalidad y la morbilidad por COVID-19, minimizar el impacto social y económico y asegurar el funcionamiento continuo de los servicios esenciales, incluidos los servicios de salud. El principio incluye maximizar los beneficios y minimizar las complicaciones (o efectos adversos) para la población. A fin de evitar conflictos entre el beneficio para el individuo y para la población, busca un equilibrio que permita conseguir el máximo beneficio para ambos. El primer principio de la bioética “Primero no hacer daño” (*primum non nocere*) orienta la aplicación del principio de beneficio social en la medida que el interés colectivo encuentra como límite sustancial y primario el que el individuo no sufra un daño en su integridad.
7. **Reciprocidad:** Supone proteger especialmente a quienes soportan importantes riesgos y cargas adicionales por la COVID-19 por estar dedicados a salvaguardar el bienestar de los demás, incluida la salud. Este principio justifica el acceso prioritario a los recursos escasos por parte de las personas que arriesgan su propia salud o vida para combatir la pandemia.

Además de atenderse a los principios descritos, la toma de decisiones para la priorización debe basarse fundamentalmente en la evidencia científica. Los principios se aplicarán adaptándose a los nuevos conocimientos sobre la enfermedad y las vacunas, y a la disponibilidad y características de las mismas. Si se producen cambios en la evidencia, estos deben darse a conocer.

Junto a dichos principios de carácter sustantivo, que deben ser atendidos a la hora de establecer los criterios y grupos a priorizar en el acceso a la vacuna en las diferentes fases, los siguientes principios de orden más procedimental deben informar también sobre la toma de decisiones a la hora de llevar a cabo dicha priorización:

Participación: Incluye la participación de la población afectada en la toma de decisiones, tomando en consideración la diversidad de opiniones presentes en una sociedad plural.

Información y educación: Para que los ciudadanos puedan participar necesitan de una información fiable y comprensible, así como de una educación básica en materia de salud pública. En esa educación se subrayará la importancia de las vacunas para la salud pública, así como la justificación de los criterios de priorización en el acceso a las vacunas COVID-19 mientras su disponibilidad sea insuficiente para atender a toda la población.

Todas las personas que se vacunan tienen derecho a recibir con antelación información sobre la misma, en las mismas condiciones en las que se hace con las demás vacunas. Se presentará en formatos adecuados y siguiendo el principio del diseño para todos, de manera que resulten accesibles y comprensibles a las personas con discapacidad.

Transparencia: Según este principio, la toma de decisiones y la priorización realizada deben justificarse y comunicarse de forma clara y accesible; también las incertidumbres y la variación de criterios en un momento dado a la vista de unas nuevas circunstancias.

Rendición de cuentas: Exige dar cuenta de los resultados alcanzados como consecuencia de la priorización adoptada, de modo que puedan ser objeto de escrutinio por parte de la ciudadanía y, en su caso, de exigencia de responsabilidades.

Para conseguir la confianza de los ciudadanos, es fundamental que la toma de decisiones se lleve a cabo de acuerdo con estos cuatro principios.

3.5 Grupos de población y criterios a utilizar en la valoración de priorización

Se han valorado los **grupos de población** que figuran a continuación (resumen en la tabla 3.2). El orden en que se han evaluado estos grupos no indica ningún orden de prioridad:

- Personal sanitario y sociosanitario. Se incluyen también las personas que prestan cuidados a las personas vulnerables en sus hogares.
- Personas residentes en centros de mayores.
- Población general mayor de 64 años.
- Personas con gran dependencia.
- Personas con condiciones de riesgo.
- Personas que viven o trabajan en comunidades o entornos cerrados.
- Personas pertenecientes a poblaciones vulnerables por su situación socioeconómica.
- Personas con trabajos esenciales.
- Personal docente.
- Población infantil.
- Población adolescente y joven (mayores de 16 años).
- Población adulta.
- Población de áreas de alta incidencia y/o situaciones de brotes.
- Embarazadas y madres que proporcionan lactancia natural.
- Población seropositiva a SARS-CoV-2.

Además, se ha valorado a los varones como grupo poblacional con mayor vulnerabilidad por su sexo, por haberse observado un mayor número de hombres hospitalizados y fallecidos. En los modelos de regresión logística multivariable desarrollados en China, en los que se incluía el sexo como variable independiente, ajustado el modelo por todas las demás variables, dicha variable sexo no se asoció con una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa²⁵. Sin embargo, en estudios realizados en España, uno multicéntrico en 127 hospitales²⁶ y el otro analizando la información notificada por la RENAVE²⁷, ambos con datos de la primera ola epidémica, mostraron que el sexo masculino era predictor independiente de muerte intrahospitalaria, en el primero, y de enfermedad grave, hospitalización y muerte en el segundo. A pesar de que datos globales señalan que en la mayoría de países los hombres tienen un mayor riesgo de complicaciones y muerte como consecuencia de la infección por COVID-19, en otros contextos se han descrito que estas diferencias en la letalidad por sexo podrían ser debidas a diferencias geográficas en la identificación de casos por sexo o en los riesgos de infección debido a factores demográficos o perfiles de salud²⁸. Teniendo en cuenta todas estas evidencias, no se ha considerado por el momento este grupo en la priorización.

En la valoración se han utilizado los siguientes **criterios**:

1. Criterios de riesgo

- A. **Riesgo de morbilidad grave y mortalidad:** las personas tienen una mayor probabilidad de enfermedad grave o muerte si adquieren la infección por SARS-CoV-2.

- B. **Riesgo de exposición:** las personas tienen una mayor probabilidad de estar en entornos donde el SARS-CoV-2 está circulando y estar expuestos a una cantidad infectiva del virus.
 - C. **Riesgo de impacto social o económico negativo:** las personas desarrollan una función social o laboral por la cual la vida y el sustento de otras personas dependen de ellas directamente, por lo que estaría en peligro si enfermaran; o por su profesión u oficio no tiene fácil implementar la digitalización de su actividad o trabajo.
 - D. **Riesgo de transmitir la infección a otros:** las personas tienen una mayor probabilidad de transmitir la infección a otras personas.
2. **Otros criterios:** estos criterios se tendrán en cuenta para establecer estrategias de captación y de comunicación que mejoren la aceptación de la vacunación en cada grupo de población a vacunar en cada momento.
- E. **Factibilidad:** facilidad para identificar a las personas de un determinado grupo de población para citarlas y ofrecerles la vacunación.
 - F. **Aceptación:** valoración de la actitud del grupo de población concreto hacia la vacunación (en función de las coberturas de vacunación alcanzadas frente a otras vacunas y de los resultados de estudios de opinión realizados).

A medida que se disponga de más información sobre la seguridad y eficacia de las distintas vacunas, se incluirá en los apartados de valoración de los grupos específicos de población (infantil, embarazadas, personas mayores, personas con inmunodepresión, patologías crónicas de base y antecedentes de infección por SARS-CoV-2).

Además de estos criterios mencionados, se desarrollarán **modelos matemáticos** que permitan incorporar de forma dinámica los avances del conocimiento sobre la COVID-19 y los efectos de las vacunas (situación epidemiológica, características poblacionales, disponibilidad de la vacuna, efectos de las mismas, y cualquier otra circunstancia que potencialmente pueda afectar al desarrollo de la estrategia). En un contexto en que la planificación de la vacunación se ha de realizar con gran cantidad de factores desconocidos y un alto nivel de incertidumbre, los modelos matemáticos podrán aportar información sobre los riesgos y beneficios que se prevén según se vacune a diferentes grupos de población y podrán orientar la toma de decisiones sobre la estrategia de vacunación más idónea en cada momento.

3.6 Evaluación de los grupos de población

Se ha realizado una evaluación de cada uno de los grupos identificados para valorar su priorización a partir de los criterios de evaluación mencionados. En todo caso, se trata de evaluación abierta, sujeta a continua actualización y que puede ampliar los grupos a valorar y los colectivos incluidos en cada uno de los grupos a medida que se cuente con más información.

En la estimación del número de personas en cada grupo se ha considerado el total en cada uno de ellos, sin tener en cuenta que una persona podría pertenecer a varios grupos priorizados para la vacunación (contaría para cada grupo, pero sólo sería vacunado una vez).

3.6.1 Personal sanitario y sociosanitario

Este grupo incluye a todas las personas que trabajan en centros sanitarios y sociosanitarios, así como a las que proporcionan cuidados a personas de poblaciones de riesgo en sus hogares (mayores, personas con discapacidad, enfermos, etc.). Se diferencia entre personal sanitario y sociosanitario de primera línea y resto de personal sanitario y sociosanitario.

Primera línea

- ✓ Todo el **personal sociosanitario** que trabaja atendiendo a personas vulnerables en entornos residenciales (incluidos los que desempeñan otras funciones distintas a la prestación de servicios sanitarios -administrativo, limpieza, cocina...-). También profesionales que proporcionan cuidados a personas de poblaciones de riesgo en sus hogares (mayores, personas discapacitadas, enfermos, etc.). En este grupo no se incluyen los cuidadores no profesionales (familiares, convivientes...).
- ✓ **Personal sanitario** que trabaja de cara al paciente, en los siguientes entornos (incluidos los que desempeñan otras funciones distintas a la prestación de servicios sanitarios -administrativo, limpieza, etc.-):
 - unidades, consultas o circuitos COVID
 - puertas de entrada de pacientes agudos a los servicios de salud (servicios de admisión, urgencias, emergencias, atención primaria y cualquier especialidad que reciba pacientes agudos)
 - servicios de cuidados intensivos u otras unidades que asuman estas funciones en caso necesario
 - cualquier servicio de cuidado no intensivo donde se realicen procedimientos que puedan generar aerosoles²⁹.
 - personal que toma muestras o personal de servicios centrales donde se manipulan muestras que potencialmente pueden contener virus viables.

Resto de personal sanitario o sociosanitario

Resto de personas no incluidas en el grupo anterior que trabajan en centros sanitarios.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad. La elevada proporción de trabajadores sanitarios y sociosanitarios diagnosticados de COVID-19 refleja el mayor riesgo en este colectivo a la infección, que podría resultar en enfermedad grave y mortalidad, sobre todo en aquellos de primera línea³⁰, que viene determinada por las características de cada persona, como su edad y condiciones de salud previas. Si bien el análisis disponible hasta el momento indica que este colectivo presentó una menor probabilidad de hospitalización, ingreso en UCI o muerte que el resto de la población diagnosticada, estos resultados podrían reflejar una diferente estrategia de diagnóstico en trabajadores esenciales³¹.

Riesgo de exposición. Este personal (que globalmente supone un 3% de la población) tiene mayor riesgo de exposición a SARS-CoV-2 dada la concentración de casos que se produce en los lugares donde trabajan. Aunque este riesgo no es homogéneo para todo el colectivo, puesto que el grado de contacto con los enfermos varía, los datos epidemiológicos muestran un nivel de infección elevado. Durante los primeros meses de la pandemia en España, el 24,1% del total de casos de COVID-19 declarados a la RENAVE era personal sanitario¹¹. Desde entonces, ese porcentaje ha descendido, aunque supone el 4,2% del total, probablemente relacionado con la mayor capacidad diagnóstica y el descenso de casos en centros sociosanitarios durante este periodo³².

Riesgo de transmisión. En los centros sanitarios y sociosanitarios se concentran personas con mayor vulnerabilidad frente al SARS-CoV-2, por lo que la infección del personal de estos centros podría suponer un mayor riesgo de transmisión de la infección a personas con alto riesgo de mortalidad y morbilidad grave.

Riesgo de impacto social y económico negativo. Proteger a estas y estos trabajadores protege también la disponibilidad de los servicios esenciales más críticos para la respuesta a la pandemia de COVID-19. Además, es probable que los efectos indirectos de la pandemia en la salud sean peores si dichos servicios se ven comprometidos o sobrecargados, lo que implica un importante impacto social y económico negativo. Estas personas desempeñan un papel fundamental para garantizar que el sistema de salud pueda atender a los pacientes con COVID-19.

Aceptabilidad. No existen estudios específicos de aceptación de la vacunación de COVID-19 en el personal sanitario en nuestro contexto. A pesar de que los estudios muestran alta aceptabilidad de la vacuna en población general^{33,34}, si se considera la aceptación del personal sanitario a otras vacunaciones, algunas son muy bien aceptadas como la de hepatitis B, pero en otras, como la gripe, se observan reticencias que se reflejan en unas coberturas de vacunación que aún están lejos de ser óptimas³⁵, aunque se está observando un aumento en la temporada actual.

Factibilidad. En general, la accesibilidad a la vacunación de estos trabajadores es buena, aunque se podría optimizar. Hay razones pragmáticas para dar prioridad al colectivo de sanitarios, ya que forman parte del sistema de salud, son una población diana accesible y además su vacunación puede servir de ejemplo a la población, facilitando el despliegue efectivo de la estrategia de vacunación contra la COVID-19.

Conclusión:

Teniendo en cuenta la valoración realizada, este grupo debería ser uno de los primeros a priorizar. En función de la disponibilidad de vacunas, se debe a su vez priorizar en función del trabajo específico que realizan estas personas (por ejemplo, UCI, laboratorio, plantas COVID, etc.) y de las características personales de riesgo (edad a partir de 50 años y condiciones de riesgo), así como si no han tenido infección por SARS-CoV-2 o no han pasado la enfermedad.

Además, la priorización en este grupo está respaldada por el **principio de reciprocidad**, ya que estas personas están desempeñando un papel fundamental en la respuesta al COVID-19, trabajando en condiciones extremas, exponiéndose a un riesgo mayor, no sólo a ellos mismos sino también a sus familias, por el bien de los demás. Por ésta, y las otras razones que se exponen a continuación, sería un grupo para priorizar en la vacunación, en consonancia también con las recomendaciones internacionales.

ESTIMACIÓN. Aproximadamente **1,7 millones de personas**. Se estima que el 50% correspondería a personal crítico de primera línea y aproximadamente 320.000 personas serían personal sociosanitario que atienden a mayores institucionalizados y personas con discapacidad. Además, se incluyen aproximadamente 250.000 profesionales que cuidan de personas dependientes en sus domicilios. Dependiendo de la disponibilidad de vacunas también podría priorizarse dentro de este grupo al personal sanitario con condiciones de riesgo (se estimaría a partir del 16% estimado de personas con condiciones de riesgo en la población general) y con mayor edad (585.000 mayores de 50 años). Fuente: Encuesta de Población Activa (EPA), segundo semestre de 2020. Datos de carácter orientativo.

3.6.2 Personas residentes en centros de mayores

A la hora de priorizar la vacunación de este grupo de población, el conocimiento de las características de las vacunas es decisivo: el efecto en la transmisión y la eficacia protectora alcanzada en esta protección son aspectos básicos a tener en cuenta. En todo caso, si la vacuna disponible es segura y eficaz, las personas mayores institucionalizadas deben ser priorizadas en la primera etapa³⁶.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: Con carácter general, existe una amplia evidencia científica de que las personas mayores tienen más riesgo de morbilidad, ingresos hospitalarios y muerte. Esta situación parece agravarse cuando se estudian los brotes y *clusters* en personas ingresadas en residencias de mayores, en las que se observa una elevada transmisión a partir de una persona infectada, originando gran número de hospitalizaciones y una alta letalidad. Esta situación también se observa en otros países³⁷.

Riesgo de exposición y transmisión: En las residencias de mayores, la infección y la transmisión, asintomática o presintomática, está bien establecida y en ella las personas que trabajan en estos entornos juegan un papel de propagación de la infección en cada centro y entre diferentes centros si desarrollan su trabajo en varios. Por lo tanto, a la hora de priorizar una intervención preventiva en estas residencias, los internos y el personal deben considerarse como un todo, un entorno cerrado en el que conviven internos y trabajadores. De esta manera, la vacunación conjunta de ambos colectivos puede tener un impacto significativo en la disminución de los casos. Además, la mayor probabilidad de patología concomitante en esta población hace que puedan requerir atención en entornos sanitarios con más frecuencia, aumentando el riesgo de exposición.

Riesgo de impacto social y económico negativo: El impacto social viene determinado por el deber ético de proteger a los más vulnerables y por el gran impacto asistencial y social en este grupo.

Aceptabilidad: Habría que esperar los resultados de estudios específicos de aceptación en nuestro medio.

Factibilidad: La vacunación en residencias está protocolizada y existe experiencia en diferentes campañas, como la vacunación antigripal. En caso de necesidad también se podría desagregar por tamaño de los centros residenciales u otros criterios en función de la disponibilidad inicial de vacunas.

Conclusión

Este grupo de población tiene el más elevado riesgo de morbilidad grave y mortalidad, además del riesgo incrementado de exposición, por lo que deberían priorizarse.

ESTIMACIÓN. Se estima que actualmente hay 380.000 personas mayores institucionalizadas. Fuente: INE 2019 y Ministerio de Sanidad. Datos de carácter orientativo.

3.6.3 Población general a partir de 64 años

Al igual que en el anterior grupo, es primordial conocer las características de las vacunas a la hora de priorizar la vacunación en las personas mayores de 64 años. Una vacuna que sea eficaz en evitar la enfermedad, las complicaciones y fallecimientos, pero sin efecto en la transmisión tendría gran impacto en este grupo³⁸. Pero también podría ocurrir que, debido a la inmunosenescencia, las vacunas disponibles no generaran eficacia protectora en esta población. Por tanto, siempre que la vacuna disponible sea segura y eficaz en adultos mayores estos deben ser priorizados³⁹.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: Existe amplia evidencia científica que muestra que las personas mayores tienen más riesgo de morbilidad, ingresos hospitalarios y muerte. En España, el porcentaje de hospitalización e ingreso en UCI aumenta con la edad. Los mayores de 80 años presentan el porcentaje de ingreso más alto, en relación con el resto de grupos, en el segundo período de la pandemia y, aunque la mayor proporción de casos de COVID-19 se producen en menores de 60 años, el porcentaje de hospitalizaciones y defunciones aumenta con la edad, especialmente entre 60-69 años (0,8%), de 70 a 79 (2,7%) y alcanzando un pico de 9,4% en mayores de 79 años⁴⁰. Esta situación también se observa en otros países, como EE.UU., donde las tasas de hospitalización mostraron incrementos significativos a partir de los 65 años y por tramos etarios de 10 años, alcanzando un máximo a partir de los 85 años. También la letalidad es substancialmente más elevada y entorno al 80% de las muertes ocurrieron en adultos de 65 o más años⁴¹.

Riesgo de exposición y transmisión: Deben tenerse presentes las condiciones sociológicas de España, donde es frecuente encontrar hogares en los que conviven personas de diferentes edades y

otros en los que, aun sin convivir en el mismo domicilio, existe una interrelación frecuente entre los componentes de las distintas generaciones familiares, favoreciendo la transmisión entre ellos. Ese entorno domiciliario es el ámbito más frecuente de exposición (33,4%) para las nuevas infecciones desde el mes de mayo de 2020. El riesgo de exposición de la población se centra fundamentalmente en los ámbitos social y familiar. También hay que tener en cuenta que el mayor porcentaje de comorbilidad en la población mayor hace que requieran con mayor probabilidad asistencia sanitaria, lo cual puede aumentar el riesgo de exposición al acudir a entornos sanitarios con mayor circulación del virus.

Riesgo de impacto social y económico negativo: Igual que en el grupo anterior, el impacto social viene determinado por el deber ético de proteger a los más vulnerables y por el importante impacto asistencial y social derivado de la importante morbimortalidad en este grupo.

Aceptabilidad: Hay que esperar los resultados de estudios de aceptación, y desagregar por edades.

Factibilidad: Existe amplia experiencia en la vacunación en personas de 65 o más años por diferentes campañas de vacunación (neumococo, gripe...). En caso de necesidad también se podría desagregar por tramos de edad.

Conclusión

Este grupo de población tiene un elevado riesgo de morbilidad grave y mortalidad por lo que deberían priorizarse. Podrán desglosarse en varios subgrupos en función de la edad.

ESTIMACIÓN. Aproximadamente el 20% de la población corresponde a personas a partir de 65 años (≈ 9 millones de personas). El 9,8% de la población ($\approx 4,5$ millones de personas) tiene entre 65 y 74 años y una proporción similar se encuentra en el grupo a partir de 75 años. Fuente: INE 2019 y Ministerio de Sanidad. Datos de carácter orientativo.

3.6.4 Personas con gran dependencia

En este grupo se incluyen aquellas personas consideradas grandes dependientes (grado III) según la Ley de Dependencia (reconocidas o que hayan solicitado el reconocimiento), incluidas aquellas institucionalizadas. Como ya se ha mencionado en el marco ético, la protección de las personas consideradas grandes dependientes es prioritaria, y así lo recoge el marco jurídico, dado que su situación implica la necesidad de ayuda de otras personas para realizar varias actividades básicas de la vida.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: Las personas con discapacidad consideradas dependientes de grado III, habitualmente tienen condiciones de riesgo asociadas que les condiciona la dependencia, bien la edad o bien otras patologías concomitantes, lo que les convierte en personas más vulnerables (gravedad y mortalidad) a la enfermedad por COVID-19. Además, se ha demostrado que el grado de dependencia, independientemente de la edad, el sexo y la patología concomitante se relacionan con mayor mortalidad⁴².

Riesgo de exposición y transmisión: Las personas con discapacidad que requieren de intensas necesidades de apoyo para llevar adelante sus vidas están más expuestas a contagios y a contagiar, puesto que mantienen una relación constante y de gran proximidad física con sus prestadores de ayuda. En algunos casos, esta discapacidad supone una importante limitación de la actividad habitual de la persona y la circunscriben al ámbito familiar, no existiendo mayor riesgo de exposición, sin embargo, algunas de estas personas presentan condiciones o patologías que pudieran necesitar de atención frecuente en centros sanitarios o sociosanitarios, aumentando el

riesgo de exposición. En estas personas puede resultar difícil la implantación de las medidas recomendadas durante la pandemia.

Impacto social y económico negativo: El impacto de un ingreso hospitalario para las personas con gran discapacidad es sumamente grave porque supone integrar la asistencia sanitaria para combatir la enfermedad, con los complejos apoyos diarios que precisa para desarrollar su vida. Además, las personas dependientes en los hogares, y especialmente los grandes dependientes, tienen un impacto significativo sobre la situación laboral y económica de las personas dedicadas a su atención y cuidado, que se agravaría si estas personas enferman por COVID-19.

Aceptabilidad: Según estudios realizados para otras vacunaciones que se recomiendan en este colectivo, como la gripe, las personas con gran dependencia (grado III) y mayor riesgo de complicaciones podrían estar más concienciadas del riesgo de enfermedad grave y muerte y aceptar mejor la vacunación¹⁵.

Factibilidad: Se podrían utilizar los mismos canales utilizados para el resto de vacunaciones.

Conclusión:

Las personas con gran discapacidad deben tenerse en cuenta de forma especial para la vacunación por su especial vulnerabilidad de COVID-19, debido al mayor riesgo de complicaciones y mortalidad y por su situación de intensa dependencia de otros para la realización de las actividades de la vida diaria.

ESTIMACIÓN. Los grandes dependientes representan casi una de cada cuatro personas dependientes en España reconocidas como tales. De este conjunto, el 73% tiene 65 o más años y más de la mitad supera los 80 años. Se estima el número de grandes dependientes en 366.975 personas. Fuente: Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD)-IMSERSO y Ministerio de Sanidad. Datos de carácter orientativo.

3.6.5 Personas con condiciones de riesgo

Este grupo incluye a todas aquellas personas con mayor vulnerabilidad a COVID-19 por sus condiciones de salud. Se ha dividido en dos subgrupos en **función del nivel de evidencia (sólida y media/baja)** disponible que avala el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, a partir del análisis de los casos notificados por la RENAVE y la revisión realizada por los CDC^{43,44,45}.

En la priorización serán consideradas **personas con condiciones de alto riesgo** para COVID-19 aquellas con condiciones o patologías para las que **existe evidencia sólida**, en el momento actual, de mayor riesgo de enfermedad grave.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad:

Personas o condiciones con mayor riesgo de enfermedad grave, evidencia sólida: Cáncer, enfermedad renal crónica, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), afecciones cardíacas, tales como insuficiencia cardíaca, enfermedad de la arteria coronaria o miocardiopatías, personas inmunodeprimidas por trasplante de órganos sólidos, obesidad (índice de masa corporal, IMC ≥ 30 kg/m² pero < 40 kg/m²), obesidad grave (IMC ≥ 40 kg/m²), enfermedad de células falciformes, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad hepática crónica grave, síndrome de Down (sobre todo a partir de 40 años de edad)^{46,47}.

Personas o condiciones con mayor riesgo de enfermedad grave, evidencia media o baja: Asma moderada a grave, enfermedad cerebrovascular, fibrosis quística, hipertensión arterial, inmunodeficiencias, VIH, uso de corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor, condiciones neurológicas (por ejemplo, demencia), enfermedad hepática crónica moderada, fibrosis pulmonar, talasemia, diabetes mellitus tipo 1, personas fumadoras.

Riesgo de exposición y transmisión: Sería igual al de la población general, pero en algunas condiciones o patologías podría darse la situación de que, por el agravamiento de la condición o los tratamientos requeridos, esas personas necesitaran realizar visitas a entornos asistenciales frecuentes (diálisis, quimioterapia, etc.), aumentando el riesgo de exposición. Igualmente, si las condiciones o patologías suponen una importante incapacidad limitando la actividad habitual de la persona y la circunscriben al ámbito familiar, el riesgo de exposición y transmisión podría ser más bajo que en la población general.

Impacto social y económico negativo: Determinado por el alto porcentaje de la población con estas condiciones y patologías de riesgo (ver estimación), y la posibilidad de que gran parte de esta población pertenezca a su vez a otros grupos de población con mayor riesgo de exposición, transmisión o impacto social y económico negativo.

Aceptabilidad: Según estudios realizados para otras vacunaciones que se recomiendan en este colectivo, como la gripe, las personas con condiciones de riesgo podrían estar más concienciadas del riesgo de enfermedad grave y muerte y aceptar mejor la vacunación¹⁵.

Factibilidad: Se podrían utilizar los mismos canales utilizados para la vacunación de gripe, ya que la recomendación de las personas con condiciones de riesgo a vacunar es similar.

Conclusión:

Las personas con enfermedades crónicas y con algunas otras condiciones deben tenerse en cuenta de forma especial para la vacunación por su especial vulnerabilidad de COVID-19, debido al riesgo de complicaciones graves e incluso de fallecimiento, por la posible diferente respuesta inmunitaria a la vacunación y por el importante porcentaje de la población que suponen.

ESTIMACIÓN. Se estima que un 16% de personas entre 0-64 años tienen condiciones de riesgo (\approx 8 millones de personas), aumentando al 60% en edades entre 65-74 años (\approx 2,8 millones) y 80% en personas mayores de 75 años (\approx 3,7 millones). Fuente: Encuesta Nacional de Salud 2017. Datos de carácter orientativo.

3.6.6 Personas que viven o trabajan en comunidades o entornos cerrados

Se considera que dicho grupo incluye diferentes subgrupos que merecen atención por separado por sus particularidades y que pueden ser ampliados en función de la información disponible. Asimismo, en cada subgrupo se evalúa de forma independiente a las personas que viven y a las que trabajan en estos entornos. Este grupo incluye entornos cerrados no tenidos en cuenta en otros apartados (por ejemplo, residencias de mayores). Algunos entornos a tener en cuenta:

- Instituciones penitenciarias
- Internados
- Centros de menores
- Centros de internamiento (por ejemplo, de inmigrantes)
- Casas de acogida
- Residencias de estudiantes
- Comunidades religiosas

- **Personas que viven en comunidades o entornos cerrados:**

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: será igual al de la población general y particular de cada colectivo a incluir, dependiendo de que concurren otras condiciones que añadan mayor riesgo,

por ejemplo, entornos cerrados donde las personas que conviven tienen mayor edad, mayor prevalencia de condiciones de riesgo o mayor vulnerabilidad socioeconómica o laboral.

Riesgo de exposición y transmisión: será más alto que el de la población general por el entorno cerrado, si bien en algunos entornos la probabilidad de brotes es menor que en otros, y las características de algunos colectivos también pueden dificultar la asistencia (por ejemplo, reclusos).

Riesgo de impacto social y económico negativo: debe analizarse para cada colectivo por separado.

- **Personas que trabajan en comunidades o entornos cerrados**

Incluiría a los trabajadores de instituciones penitenciarias, internados, casas de acogida, residencias de estudiantes, comunidades religiosas y cualquier otro entorno cerrado con agrupación de personas que se pueda identificar.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: igual al de la población general.

Riesgo de exposición y transmisión: será más alto que el de la población general por el entorno cerrado. Si bien dependerá de las actividades que realizan y nivel de contacto con otras personas en ese entorno.

Riesgo de impacto social y económico negativo: el impacto social y económico de los trabajadores de estas instituciones puede ser alto, ya que en muchos casos pertenecerán a personal sociosanitario o esencial, que contribuye al mantenimiento de la función social.

Aceptabilidad: Es posible que la aceptabilidad de la vacuna entre esta población sea superior por una mayor percepción del riesgo derivada del tipo de actividad laboral en estos entornos cerrados.

Factibilidad: Algunos grupos serán fáciles de identificar y poder acceder a ellos (instituciones penitenciarias, menores), pero otros serán de más difícil identificación y acceso.

Conclusión:

La heterogeneidad de colectivos que cumplen estas características junto con la dificultad para identificar todos los subgrupos que viven o trabajan en entornos cerrados y acceder a ellos, hacen que la priorización como colectivo se considere en una segunda etapa, a excepción de entornos cerrados donde concurren otras circunstancias que llevan a una mayor priorización (centros de discapacitados) o personas que trabajan en estos entornos y son personal esencial (funcionarios de prisiones, personal sociosanitario, personal de instituciones públicas, etc.).

ESTIMACIÓN. No se dispone de cifras de todos los colectivos. Instituciones penitenciarias: aproximadamente 24.000 funcionarios y 51.000 personas reclusas. Fuente: Ministerio del Interior. Datos de carácter orientativo.

3.6.7 Personas pertenecientes a poblaciones vulnerables por su situación socioeconómica

La crisis sanitaria provocada por COVID-19 ha puesto de manifiesto el peso de los determinantes sociales de la salud, de tal forma que la pandemia no afecta a todos los grupos de población por igual y estos determinantes ilustran la relación de retroalimentación entre la pandemia y la vulnerabilidad social^{48,49}.

Algunos grupos de población que están viviendo situaciones de mayor vulnerabilidad epidemiológica por causa de su vulnerabilidad social son:

- Personas con **trabajos precarios**, carentes de marco regulatorio (por ejemplo, economía sumergida, etc.).
- Personas que viven en **viviendas precarias** (mal ventiladas, sin suministros básicos), con alta densidad de convivientes o en las que conviven diferentes generaciones en una misma vivienda. Personas que viven en **viviendas colectivas** (como residencias o albergues) y personas sin hogar (ver “Entornos cerrados”).
- Personas con **situaciones económicas precarias** (por ejemplo, personas preceptoras del IMV, cheque comedor, usuarias de comedores sociales, desempleadas de larga duración, sin hogar) y/o que viven en **barrios menos favorecidos** (que también son los barrios con mayor incidencia).

Estas situaciones se dan más en mujeres, en personas con menor nivel socioeconómico, migrantes, pertenecientes a minorías étnicas, personas con barreras idiomáticas, personas en situación administrativa irregular, personas mayores, personas dependientes o que reciben ayudas a domicilio, personas con adicciones a sustancias y personas con diagnóstico de trastorno mental grave.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: suelen tener mayores dificultades de acceso al sistema sanitario, y por tanto, para el diagnóstico y seguimiento, y mayor incapacidad para el aislamiento o cuarentena. Muchas de estas personas, por sus circunstancias, presentan un peor estado de salud de base y, por tanto, un peor pronóstico de la enfermedad⁵⁰.

Riesgo de exposición y transmisión: se considera mayor, debido a la mayor dificultad para disponer de medidas y materiales de prevención y poder seguir las recomendaciones, además de la limitada efectividad que las estrategias de prevención, detección de casos, estudio de contactos y control de la transmisión tiene en estas personas⁵¹.

Riesgo de impacto social y económico negativo: La pandemia y las medidas para su control han tenido un impacto socioeconómico desigual en la población, por lo que han recrudecido o generado nuevos contextos de vulnerabilidad social⁵². En las zonas menos favorecidas, con menor nivel socioeconómico, la incidencia y gravedad por COVID-19 es mayor.

Aceptabilidad: La encuesta reciente de opinión acerca de la vacunación frente a COVID (desarrollada por la FECYT)⁵³ indica que las clases socioeconómicas medias y bajas aceptarían mejor la vacunación.

Factibilidad: Algunos colectivos con barreras de acceso al sistema sanitario, serían de más difícil captación (por ejemplo, personas sin papeles o sin hogar).

Conclusión:

El acceso prioritario de estas poblaciones con vulnerabilidad social a la vacunación se plantea, por tanto, como una medida de salud pública adicional a otras medidas estructurales y sociales que intervengan de manera específica sobre estos determinantes. La dificultad más importante para priorizar estas poblaciones es la heterogeneidad de las mismas y las limitaciones en la factibilidad de captación. Sin embargo, se debe asegurar la vacunación de las personas que se puedan identificar por los canales de vacunación como pertenecientes a este grupo y realizar un esfuerzo para aumentar su captación, en el escenario de priorización en el que se incorporen.

ESTIMACIÓN. Algunos datos sobre este grupo de población:

- 10 millones de personas viven en España por debajo del umbral de la pobreza.
- 23.000 personas sin hogar.
- 1,6 millones de personas en situación de dependencia.

- 34% de los mayores de 65 años en programas de intervención social.
- 46% de la población inmigrante en situación de vulnerabilidad socioeconómica.
- 750.000 personas de etnia gitana.

La estimación de grupos específicos se puede hacer a través de Servicios Sociales y Consultas de Atención Primaria. Fuente: Plan Nacional de Acción para la Inclusión Social en España 2014 (Ministerio de Sanidad). Datos de carácter orientativo.

3.6.8 Personas con trabajos esenciales

Un servicio o actividad esencial es aquel o aquella necesarios para el mantenimiento de las funciones sociales básicas, la salud, la seguridad, el bienestar social y económico de los ciudadanos, o el eficaz funcionamiento de las Instituciones del Estado y las Administraciones Públicas. Al pensar en su priorización, es importante tener en consideración que no todas estas personas son trabajadores críticos (los que no pueden faltar) y que algunas de ellas pueden teletrabajar (por ejemplo, los sectores de energía y telecomunicaciones). Por otro lado, existen situaciones de vulnerabilidad sociolaboral, es decir, personas con condiciones de trabajo y vida precarios (temporeros, falsos autónomos, etc.). Ambos grupos se valoran por separado a continuación.

Personas con trabajos esenciales

En este grupo se incluyen **servicios especialmente críticos** (bomberos, Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado, Protección Civil, personal de instituciones penitenciarias que trabaja con reclusos..) con función esencial para la sociedad y con efectivos limitados y difícilmente reemplazables y, por otro lado, **otras actividades esenciales** de sectores que son básicos para el funcionamiento de la sociedad.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: Similares a la población general excepto que pertenezcan a otro grupo de población de mayor vulnerabilidad.

Riesgo de exposición y transmisión: Las personas trabajadoras que prestan servicios en los sectores calificados como esenciales y realizan su trabajo presencialmente (por ejemplo, Cuerpos de Seguridad del Estado y otros colectivos de emergencias) tienen una mayor probabilidad de estar en entornos donde el SARS-CoV-2 está circulando y estar expuestos a una dosis infectiva del virus. Esto provoca, además, un mayor riesgo de transmitir la infección a otras personas.

Riesgo de impacto social y económico negativo: En un escenario de transmisión comunitaria, las personas con trabajos que prestan servicios en los sectores calificados como esenciales, deben tener mayor prioridad en la medida en que la función social, la vida y el sustento de otras personas dependen de ellas directamente y estaría en peligro si enfermaran.

Aceptabilidad: Al igual que lo mencionado para personal sanitario y sociosanitario, están incluidos en los grupos de riesgo en los que se recomienda la vacunación en otras enfermedades y eso puede hacer que estén más sensibilizados.

Factibilidad: Existen servicios de prevención de riesgos laborales que atienden a estos trabajadores, la mayoría de los cuales tienen establecidos canales de comunicación con las Consejerías de Salud, que ya han utilizado en la vacunación frente a la gripe, por ejemplo, aunque se debería reforzar la accesibilidad.

Personas con vulnerabilidad por las condiciones sociolaborales

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: Similares a la población general, excepto personas que pertenezcan a otro grupo de población de mayor vulnerabilidad, como la socioeconómica (ver apartado anterior).

Riesgo de exposición y transmisión: Por pertenecer a actividades esenciales y realizar el trabajo de forma presencial tienen una mayor probabilidad de estar en entornos donde el SARS-CoV-2 está circulando y estar expuestos a una cantidad infectiva del virus. Esto provoca, además, un mayor riesgo de transmitir la infección a otras personas. Además, en estos entornos las medidas de prevención son más difíciles de aplicar, por múltiples motivos⁴. Cabe recordar los brotes relacionados con trabajadores del sector hortofrutícola, temporeros en su mayoría⁵, por ejemplo, que fueron el segundo grupo laboral más afectado por brotes.

Riesgo de impacto social y económico negativo: En su mayoría pertenecen a actividades esenciales que forman parte de la cadena de abastecimiento alimentario u otros servicios a las familias/personas, cuya actividad debe garantizarse para ofrecer a la población un servicio básico y fundamental.

Aceptabilidad: Están incluidos en los grupos de riesgo en los que se recomienda la vacunación en otras enfermedades y eso puede hacer que estén más sensibilizados.

Factibilidad: Aunque existen servicios de prevención de riesgos laborales que atienden a estos trabajadores, puede haber dificultades para la captación de personas con trabajos precarios. Habitualmente, el personal sanitario de esos servicios tiene establecidos canales de comunicación con las Consejerías de Salud, por ejemplo, para la vacunación de algunos colectivos esenciales frente a la gripe, aunque se debería reforzar la accesibilidad.

Dada la variabilidad y heterogeneidad de las profesiones identificadas como esenciales en el Real Decreto 463/2020 y el Real Decreto-ley 10/2020, de 29 de marzo, la priorización de este grupo de población requiere de una desagregación. Por ello, se realizará la priorización de la vacunación en servicios y actividades esenciales, en función del impacto en la función social, la vida y el sustento de otras personas y la capacidad para desempeñar estas funciones mediante trabajo a distancia.

Conclusión:

La priorización de estas personas trabajadoras también se apoya en el **principio de reciprocidad**; durante los estados de alarma han tenido que desempeñar un papel fundamental en la respuesta a la COVID-19, trabajando bajo condiciones intensas y desafiantes, poniéndose en mayor riesgo no solo ellos mismos, sino también a las personas de sus hogares, por el bien de los demás. Este principio, unido a los riesgos de mayor exposición y transmisión, así como a los de impacto social y económico negativo hace que las personas con trabajos esenciales deban ser priorizadas en las primeras fases de la estrategia de vacunación. Además, las personas con vulnerabilidad en las condiciones sociolaborales, deben también contemplarse en la priorización de la vacunación, por la dificultad de tomar las medidas de prevención adecuadas.

⁴ [Guía para la prevención y control de la COVID-19 en las explotaciones agrícolas que vayan a contratar a temporeros](#)

⁵ The national COVID-19 outbreak monitoring group. COVID-19 outbreaks in a transmission control scenario: challenges posed by social and leisure activities, and for workers in vulnerable conditions, Spain, early summer 2020. Euro Surveill. 2020;25(35):pii=2001545. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.35.2001545>

ESTIMACIÓN: Las personas con trabajo esencial (excluidas las que prestan servicios en Sanidad, Servicios Sociales y Educación) son 4.226.633 (23% del total de ocupados). Fuente: segundo trimestre de 2020 de la EPA. Datos de carácter orientativo.

3.6.9 Personal docente

Incluye a aquellas personas que trabajan en el ámbito de la enseñanza, docente y personal de administración y servicios (PAS), distinguiendo entre personal docente de primera línea (educación infantil, primaria, secundaria y bachillerato), por un lado, y formación profesional y universitaria, por el otro.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: Igual a la población general, salvo que concurran otras condiciones de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Por ello, debería a su vez priorizarse dentro de este grupo atendiendo a criterios preventivos y epidemiológicos, como serían las personas de mayor edad y comorbilidades entre los docentes y personal de administración y servicios.

Riesgo de exposición: Por trabajar en un ámbito de alta concentración de personas en espacios no muy amplios, como es el ámbito de la educación.

Riesgo de transmisión: Los menores de 25 años constituyen un colectivo con una alta probabilidad de transmitir y diseminar la infección al resto de la comunidad, si bien se puede decir que la transmisión es menos eficiente para SARS-CoV-2 que para otras infecciones respiratorias como la gripe⁵⁴. Así, protegiendo a los docentes y personal de administración y servicios se protege no solo a los estudiantes, sino también a las familias de aquellos y a la población en general. Por ello, se debería priorizar, dentro de este grupo, atendiendo al mayor riesgo de exposición y transmisión a los estudiantes (por ejemplo, personal cuyas actividades sean de prácticas y talleres).

Riesgo de impacto social y económico negativo: proteger a estos trabajadores protege la disponibilidad de los servicios esenciales para garantizar el derecho fundamental a la educación, derecho sustancial no solo para el libre desarrollo de la personalidad sino también para permitir la socialización a los niños y adolescentes. Esos fines no puede alcanzarse si los estudiantes no tienen posibilidad de convivir en el entorno escolar, por lo que la formación *on line* o similar resulta insuficiente.

Aceptabilidad: No existen estudios específicos que valoren la aceptabilidad en este colectivo.

Factibilidad: La vacunación prioritaria puede resultar un estímulo para que actúen como agentes que faciliten una visión positiva de las vacunas entre el alumnado y sus familias y, de esta manera, ayudar al despliegue efectivo de la estrategia de vacunación contra la COVID-19, al ser una población objeto bastante accesible y cuya vacunación proporcionará experiencia que será muy útil para la vacunación del resto de la población.

Conclusión:

Se debería considerar la priorización del personal docente de educación infantil, primaria, secundaria y bachillerato en una segunda etapa debido al alto riesgo de exposición y de transmisión (sobre todo los que trabajan con los más pequeños en guarderías y educación infantil, que tienen un contacto más estrecho) y, además, por la **exigencia ética y legal de proteger el derecho a la educación de los niños y adolescentes y su libre desarrollo de la personalidad**, protegiendo la salud de los docentes y PAS. Y si bien es cierto que la actividad de la enseñanza es una de las que fácilmente puede ofrecerse de forma digital, u *online*, como ocurrió en los primeros meses de la pandemia y aún sigue ocurriendo en algunos centros educativos por el impacto del virus, sin embargo, no incluir en la priorización a los docentes y PAS por poder desarrollar sus actividades

mediante fórmulas de teletrabajo no parece una decisión constitucionalmente adecuada. El Tribunal Constitucional señala que el derecho a la educación tiene una doble dimensión, subjetiva y objetiva. La primera incluye el pleno desarrollo de la personalidad; la segunda, la educación en democracia. Puesto que ambos fines son de imposible o muy difícil consecución si los niños y adolescentes se ven privados de la convivencia en el entorno escolar, debe exigirse, siempre que la situación epidemiológica lo permita, que la formación sea presencial.

Así pues, la priorización de los docentes y PAS se basaría en que protegiéndoles no solo se protege la salud de los niños y adolescentes, sino también y fundamentalmente su derecho a la educación que es un elemento sustancial del pleno desarrollo de la personalidad y de la formación en democracia y que, por tanto, debe desarrollarse, necesariamente, en el aula.

En el ámbito de la formación universitaria y profesional, la priorización puede no ser tan relevante, debido a que la protección puede obtenerse mediante la formación *on line*, digital o bimodal síncrona (salvo talleres o prácticas), no siendo tan exigible, desde una perspectiva ético-legal, la presencialidad y, por tanto, la vacunación de docentes y PAS en dichos niveles educativos.

ESTIMACIÓN. Educación preprimaria, 65.719; Educación primaria, 373.794; Educación secundaria, 414.550; Educación postsecundaria, 215.664. Total: 1.069.726 personas. Fuente: EPA segundo trimestre de 2020. Datos de carácter orientativo.

3.6.10 Población infantil

En este grupo se incluye el alumnado de centros educativos (guarderías, colegios, institutos y centros de formación profesional) y población no escolarizada (<3 años).

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: la población infantil y adolescente representa un 10% de los casos de COVID-19 y menos del 3 por mil de las muertes.

Riesgo de exposición: la población infantil escolarizada estaría más expuesta al virus por acudir a centros educativos (entornos cerrados).

Riesgo de transmisión: No está del todo aclarado el papel de los menores en la transmisión del virus en la comunidad. En situación de disponibilidad de pocas dosis de vacunas y de amplia transmisión, se debe perseguir la protección directa y el mantenimiento de los servicios esenciales. Una vez se disponga de un mayor número de dosis se puede plantear la vacunación sistemática de la población infantil, especialmente si la o las vacunas demuestran capacidad esterilizante en el tracto respiratorio superior, pero siempre que hayan sido satisfactorios los resultados de los ensayos clínicos en esta población.

Riesgo de impacto social y económico negativo: la vacunación y protección directa de esta población podría evitar un impacto social y económico negativo importante, al evitar la interrupción social/familiar.

Aceptabilidad: Los padres podrían aceptar bien esta vacunación, por lo que ayudaría evitar la interrupción familiar, social y laboral; pero se necesitarían estudios en más profundidad en este sentido.

Factibilidad: Sería fácil la captación, siguiendo los canales utilizados en los programas de vacunación infantil.

Conclusión:

Con la evidencia actual, la población infantil no puede considerarse un grupo prioritario de vacunación en este momento. Además, de forma inicial, las vacunas que se autoricen posiblemente

no dispondrán de resultados de utilización en esta población. Sin embargo, hay que tener en cuenta algunas incertidumbres pendientes de aclararse respecto a esta población, como el papel que puede jugar en la transmisión y los aspectos relativos a la seguridad y eficacia de la vacuna, que hacen obligado revisar esta afirmación con la nueva evidencia que vaya estando disponible.

ESTIMACIÓN. 7 millones de personas menores de 14 años. Fuente: INE (población 1 julio 2019). Datos de carácter orientativo.

3.6.11 Población adolescente y joven

Este grupo incluiría al resto de alumnado de centros educativos no incluido en población infantil, es decir, población adolescente y población mayor de 16 años que acude a centros educativos y la que ya no acude a centros educativos.

Riesgo de morbilidad o mortalidad: En España, la gravedad en este tramo de edad es muy inferior a la población de mayor edad, según la información de la RENAVE, si bien, la presencia de comorbilidades en el análisis haría que esta probabilidad de gravedad posiblemente aumentara.

Riesgo de exposición: La incidencia acumulada de casos en la población entre 15 y 29 años es la más alta de todos los grupos etarios, lo que traduce la alta exposición de este grupo de edad, superior al resto. Los factores asociados a esta mayor exposición se centran en la mayor socialización de este grupo de población, con un mayor número de salidas al exterior relacionadas con el ocio, viajes, mayor número de relaciones interpersonales y un relajamiento excesivo de las medidas de seguridad. Además, las personas jóvenes refieren presión social y de sus compañeros para relajar estas medidas de seguridad como la mascarilla o la distancia de seguridad⁵⁵. La edad más joven y el sexo masculino se asocian a un menor uso de las medidas higiénicas relacionadas con la prevención de la infección por coronavirus⁵⁶, lo que promueve la exposición y el contagio en este tipo de población y de forma secundaria al resto de la población. Sin embargo, la exposición en el ámbito escolar es actualmente baja, y supone el 1% de los casos diagnosticados desde el 10 de mayo, muy alejado de los más frecuentes, como la exposición en domicilio (33%) o entorno desconocido (40%), reflejo del cumplimiento estricto de las medidas de seguridad en los centros educativos. Desde el inicio del curso escolar el 13% de los brotes eran de origen educativo⁵⁷.

Riesgo de impacto social y económico negativo: Este grupo de población, per se, tiene un cierto potencial impacto social, ya que los casos de infección pueden llevar a la decisión de cerrar aulas y centros educativos, lo que secundariamente también impacta en la dinámica familiar. Así, a nivel económico, puede provocar un impacto al afectar a los convivientes, entre ellos, los padres o hermanos en situación laboral activa, cuyo aislamiento por ser contacto de caso contribuye al absentismo laboral. Una alta tasa de contagios en esta población también influye en las decisiones que se puedan tomar en cuanto al cierre de establecimientos de ocio y otros frecuentados por este grupo de población. Se conoce que la infección y el aislamiento en adolescentes tienen efectos psicosociales negativos relevantes.

Riesgo de transmitir la infección a otros: Estas personas podrían tener una alta probabilidad de transmitir y diseminar la infección al resto de la comunidad. Al igual que en población infantil, parece que la evidencia disponible indica que la transmisión entre menores es menos eficiente, y que no son los transmisores primarios a los adultos en el contexto escolar⁵⁸. Sin embargo, el aumento de la tasa de infección en personas menores de 25 años se acompaña de un consiguiente incremento de la tasa de infectados en personas mayores de 25 años⁵⁹.

Aceptabilidad y factibilidad: *A priori*, similar a la que se obtienen con otras vacunas que se administran en esta población, si bien la captación de la población adolescente y joven fuera del contexto escolar es más difícil, como indican las coberturas de vacunación en estas cohortes de edad.

Conclusión:

Al igual que con la población infantil, con la información disponible en la actualidad, los adolescentes y jóvenes no pueden considerarse un grupo prioritario de vacunación, aunque queda pendiente la disponibilidad de mayor conocimiento acerca de su papel en la transmisión y la seguridad y eficacia de la vacuna en esta población, que harán que haya que revisar su priorización.

ESTIMACIÓN. 7 millones de personas entre 15 y 29 años. Fuente: INE (población 1 julio 2019). Datos de carácter orientativo.

3.6.12 Población adulta

Este grupo incluiría a las personas adultas sin condiciones de riesgo.

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: Considerando como criterios de gravedad para la COVID-19 los ingresos hospitalarios o en UCI, el menor riesgo corresponde a la población infantil y juvenil y después a la población adulta entre 19 y 60 años, siendo muy superior en mayores de 69 años⁶⁰. Además, diferentes estudios en varios países indican que la mortalidad en la población adulta se relaciona con la edad, empezando a aumentar significativamente a partir de los 65-70 años, pero se va reduciendo en los diferentes grupos de edad más jóvenes⁶¹. Las personas con menos de 65 años tenían de 36 a 84 veces menos riesgo de muerte por COVID-19 que las personas \geq 65 años en 10 países europeos y Canadá y de 14 a 56 veces menos riesgo en Reino Unido y EE UU⁶². En España, la letalidad observada y estimada en el estudio de seroprevalencia también fue muy baja en los menores de 49 años (0,002%), 0,04% entre 50-69 años y del 4,1% en mayores de 70 años. Aunque, cuando se ajusta por comorbilidades, el riesgo de la edad se reduciría bastante, lo que sugiere que las comorbilidades relacionadas con la edad podrían tener un peso muy importante en el riesgo de enfermar y morir⁶³. En resumen, el mayor riesgo en la población adulta estaría asociado con una mayor edad y la existencia de afecciones subyacentes o de riesgo para la COVID-19 que se analizarán separadamente.

Riesgo de exposición: El riesgo de exposición de la población adulta se centra fundamentalmente en los ámbitos social y familiar y laboral. En este último, excluyendo el ámbito sociosanitario y ciertos servicios esenciales, el mayor riesgo de exposición al virus se centraría en actividades en entornos cerrados o que implican un número alto de interacción con otras personas, como comercio, turismo y hostelería, sectores estos con gran peso en nuestro país. Los informes epidemiológicos de COVID-19 publicados desde mayo por el Centro Nacional de Epidemiología, indican que, en España, la exposición en domicilio y en el ámbito laboral serían responsables del 33% y 6,7% de los casos de COVID -19.

Riesgo de impacto social y económico negativo: Según el análisis sobre la situación de COVID-19 en España, el 31,4% de los brotes y el 26,4% de los casos de COVID -19 se producen en el ámbito social (incluidas las reuniones familiares o de amigos) y el 13% de los brotes y 18% de los casos en el ámbito laboral⁶⁴. Ambos son espacios donde la población adulta tiene amplia presencia. El impacto social y económico debería asociarse en este grupo con el coste directo e indirecto sobre la actividad económica y la pérdida de riqueza y empleos derivadas⁶⁵ y también el coste derivado de los brotes y las cuarentenas en el ámbito familiar.

Riesgo de transmitir la infección a otros: Se estima que las personas entre 20 y 50 años pueden representar un importante grupo en la trasmisión del virus, tanto por padecer la enfermedad leve como por ser una fuente de infección asintomática. La frecuencia de infección asintomática es mayor en los grupos de edad más jóvenes, entre 0 y 9 años (19%), 10 a 19 (14,7%), seguida de los

casos en la edad adulta 20 a 29 años (16,2%), 30 y 39 años (14,7%) 40-49 años (7,4%) y 50-59 (10,3%)⁶⁶.

Aceptabilidad: Ya mencionados en los estudios referidos en personal sanitario y sociosanitario.

Factibilidad: A través de los canales habituales del resto de programas de vacunación.

Conclusión:

Aunque existe poca evidencia sobre priorización de vacunación en la población adulta sin factores de riesgo, casi todas las recomendaciones concluyen que, en una situación de escasez de vacunas, sería uno de los últimos grupos a vacunar.

ESTIMACIÓN. 24 millones de personas entre 30 y 64 años. Fuente: INE (población 1 julio 2019). Datos de carácter orientativo.

3.6.13 Población de áreas de alta incidencia y/o situaciones de brotes

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: Igual a la de la población en su conjunto salvo que el área de alta incidencia o el contexto en que se produce el brote comprenda población contenida en alguno de los demás grupos de priorización.

Riesgo de exposición: En áreas de alta incidencia el riesgo de exposición de la población es mayor que en otros territorios, si bien la experiencia nos muestra como esta circunstancia puede cambiar con cierta rapidez. Esto es más acusado en caso de brotes en los que se pueda definir una población en mayor riesgo de expansión del brote, por ejemplo, los que se han dado en colectivos específicos como trabajadores temporeros o en instituciones cerradas. Se debe recalcar que la vacunación solo tendría efecto en las personas que se expusieran al virus transcurrido el periodo necesario para que el organismo desarrolle una respuesta inmune (a partir del 7^º-10^º día), por lo que su utilización como profilaxis post-exposición en personas que han tenido un contacto de riesgo no está amparada por la evidencia.

Riesgo de transmisión: Además de la protección directa de los sujetos vacunados, a pesar de que en el momento inicial no se dispondrá de datos sólidos sobre la eficacia en la reducción de la transmisión, es presumible que se produzca una protección indirecta a través del incremento de las personas vacunadas, que, en caso de infectarse, podrían tener enfermedad menos grave, con menos síntomas y con menor diseminación de virus. Por otra parte, pudiera ser que la vacuna evitara la enfermedad grave pero no la asintomática con lo que el vacunado podría involuntariamente contribuir a la propagación⁶⁷. El tiempo necesario para obtener una respuesta inmune protectora tras la vacunación implicaría que este beneficio solo existirá en brotes complejos que se prevea que se van a extender en el tiempo.

Riesgo de impacto social y económico negativo: Puede existir un beneficio adicional si el entorno del brote afecta a algún colectivo o sector esencial.

Aceptabilidad: Es esperable que en una situación de mayor riesgo de exposición se incremente la aceptabilidad de la vacunación.

Factibilidad: Depende de la situación epidemiológica en cada momento. En un momento de incidencia alta con transmisión comunitaria esta estrategia no sería factible. En general además sería de difícil aplicación y comunicación a la población. Existiría también la dificultad en establecer y consensuar en todo el país qué se consideraría área de alta incidencia para el objetivo de vacunación y qué nivel territorial se escogería.

Conclusión:

En situaciones de transmisión comunitaria, la priorización de áreas de alta incidencia para la aplicación de la vacuna es dudosa y, posiblemente, el beneficio de la vacuna es mayor en otras indicaciones. Podría valorarse en circunstancias de transmisión muy baja, y en situación de escasez de vacunas, aplicarla en primer lugar en zonas focalizadas que tengan una transmisión elevada y problemas para su control o para el control de brotes complejos que se prevea que se van a extender en el tiempo. No se ve una utilidad clara de la vacunación como profilaxis pre o postexposición en las personas clasificadas como contactos en brotes controlados, dado el periodo de incubación y el tiempo que se estima que va a tardar en tener efecto la vacunación.

ESTIMACIÓN: Aproximadamente 200.000 personas con la incidencia acumulada tras el confinamiento. En un momento de incidencia alta con transmisión comunitaria no se podría hacer vacunación en brotes. Datos de carácter orientativo.

3.6.14 Embarazadas y madres que proporcionan lactancia natural

Riesgo de morbilidad grave y mortalidad: Un alto porcentaje de embarazadas con COVID-19 son asintomáticas⁶⁸. Sin embargo, una revisión sistemática y metanálisis de 77 estudios ha observado que comparado con las no embarazadas en edad reproductiva, las embarazadas y las mujeres en el postparto que padecían COVID-19 tenían más probabilidades de precisar ingreso en cuidados intensivos (OR= 1,62) y ventilación asistida (OR= 1,88). Dentro del grupo de embarazadas, la edad materna avanzada, la mayor masa corporal, la hipertensión arterial crónica y la diabetes preexistente se asociaron con COVID-19 grave. Adicionalmente, tuvieron mayor riesgo de partos prematuros y los neonatos nacidos de madres con Covid-19 tuvieron un mayor riesgo de ingreso hospitalario por distrés respiratorio respecto de los nacidos de madres sin infección⁶⁹. Hasta la fecha no se dispone de evidencias concluyentes sobre el papel, si es que existe, de la lactancia materna en la transmisión vertical del SARS-CoV-2 de las madres a sus neonatos⁷⁰.

Riesgo de exposición: Similar al de la población general.

Mayor riesgo de impacto social y económico negativo: A priori, la Covid-19 en la embarazada no tiene por qué suponer un riesgo incrementado de impacto socioeconómico.

Riesgo de transmisión: Tal como se ha expuesto, no se dispone de evidencias sólidas de transmisión perinatal del virus ni a través de la lactancia materna⁷¹.

Aceptabilidad: Pese a las recomendaciones, la cobertura de vacunación durante la gestación para algunas vacunas es subóptima, principalmente por miedo y falta de información y, en algunos casos, aceptable⁷². En el caso de la vacunación frente a la gripe se alcanza el 40,6% y en la vacunación frente a tosferina el 80,1%⁷³.

Factibilidad: Se trata de una población muy accesible por los controles ginecológico-obstétricos a los que acuden de forma sistemática.

Conclusión:

La inclusión de embarazadas en la priorización de grupos a vacunar estaría sujeta a la existencia de una vacuna autorizada para su uso en embarazadas.

ESTIMACIÓN. 370.000 nacidos vivos. Fuente: INE (población 1 julio 2019). Datos de carácter orientativo.

3.6.15 Población con antecedente de infección por SARS-CoV-2

La evidencia actual muestra que la gran mayoría de las personas infectadas producen anticuerpos neutralizantes además de estimular la inducción de respuestas celulares T^{74,75}. También hay personas no expuestas al virus que tienen evidencia de células T y anticuerpos preexistentes frente a coronavirus estacionales que reconocen epítomos del SARS-CoV-2 aunque no siempre tengan actividad neutralizante del virus⁷⁶. En el caso de COVID-19, todavía se dispone de poca información sobre algunos aspectos, como la posibilidad de reinfecciones y sus características clínicas, la posibilidad de respuesta inmune de memoria tras la infección, el riesgo de transmisión o la duración de la inmunidad tras infección natural⁷⁷.

Un estudio realizado en los Estados Unidos con más de 30.000 personas que han padecido COVID-19 leve o moderada, muestra que tras la infección se desarrollan respuestas de anticuerpos IgG elevadas contra la proteína S del virus y que los títulos son relativamente estables durante al menos el período de observación de 5 meses. Más recientemente, se ha comunicado la persistencia de IgG anti-S y de células B de memoria anti-S hasta más allá de los seis meses tras inicio de síntomas⁷⁸. Además, los títulos de anticuerpos se correlacionan significativamente con la neutralización del virus SARS-CoV-2, de modo que más del 90% de las personas que seroconvierten producen respuestas de anticuerpos neutralizantes detectables⁷⁹. Aún no está claro si la infección por SARS-CoV-2 en humanos protege de la reinfección y por cuánto tiempo, aunque el número de casos de reinfección documentada es muy bajo.

Conclusión:

El conocimiento actual en relación con la inmunidad generada tras la infección natural y su duración hace necesario reevaluar periódicamente la decisión de excluir o no de la vacunación a personas con antecedente de infección, que hayan tenido una prueba antigénica, PCR positiva o prueba de serología positiva, sobre todo en las personas priorizadas para vacunación por su condición de vulnerables. En todo caso, la evidencia disponible, aunque no muy abundante, indica que, además de ser segura, la vacunación inducirá respuesta inmune en aquellas personas que ya han pasado la infección⁸⁰. Este aspecto se valorará por la Agencia Europea de Medicamentos en la evaluación para la autorización de la vacuna. Es necesaria más información sobre estos aspectos antes de conocer la necesidad o no de vacunación, aunque sea en etapas sucesivas.

Tabla 3.2 Valoración de varios grupos de población, criterios utilizados, principios éticos aplicables y estimación poblacional.

Grupo de población	Criterios de priorización				Principios éticos aplicables*	Estimación poblacional [§]	
	Riesgo gravedad	Riesgo exposición	Riesgo impacto	Riesgo transmisión			
Personal sanitario y sociosanitario	MEDIO	ALTO	ALTO	ALTO	7,6,3	1,7 M (0,6M >50a)	
. residencias mayores . Personal 1ª línea	MEDIO	ALTO	ALTO	MUY ALTO	7,6,3	0,32M (0,1M >50a 0,86M)	
Personas de residencias de mayores	MUY ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	1,2,3	0,38 M	
Mayores a partir de 65 años	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	1,2,3	9 M	
. 65-74 años . ≥75 años	MUY ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	1,2,3	4,5M 4,5M	
Personas con gran dependencia	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	1,2,3,4	0,36	
Condiciones de riesgo	Evidencia alta	ALTO	ALTO	MEDIO	ALTO	4,3,2	0-64: 8 M >65: 7 M
	Evidencia media o baja	MEDIO	MEDIO	MEDIO	MEDIO	4,3,2	
Entornos cerrados**	Viven	MEDIO	MEDIO	MEDIO	ALTO	7,3,2	---
	Trabajan			ALTO		7,3,2	
Situación socioeconómica desfavorecida*	MEDIO/ ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	3,2	---	
Situación laboral**	Esencial	MEDIO	MEDIO	ALTO	ALTO	6,7	4,2M (0,7 >50a)
	Vulnerables					6,3,2	0,17M
Personal docente	MEDIO	ALTO	ALTO	ALTO	5	1,1 M (0,4>50a)	
Población infantil***	BAJO	ALTO	MEDIO	ALTO	5,6	7 M (<14 a)	
Adolescentes y jóvenes***	BAJO	ALTO	MEDIO	ALTO	5,6	7 M (15-29a)	
Embarazadas y lactancia	ALTO	MEDIO	MEDIO	MEDIO	5,2	0,37 M	
Población adulta	MEDIO	MEDIO	MEDIO	MEDIO	6,2	24 M (30-64a)	

*Principios y valores éticos: 1) Igualdad en dignidad y derechos, 2) Necesidad; 3) Equidad, 4) Protección de las personas con discapacidad en situación de vulnerabilidad, 5) Interés superior del menor, 6) Beneficio social, 7) Reciprocidad. **Mayor gravedad sólo en los agrupamientos humanos donde confluyen personas donde por edad, sexo o condiciones de riesgo la enfermedad puede ser más grave. ***Escarificada y no escolarizada. §Datos de carácter orientativo.

3.7 Priorización

En base a la valoración realizada en el apartado anterior, se describen a continuación los grupos de población a vacunar por orden de prioridad en la primera etapa de disponibilidad de vacunas.

Primera etapa. Suministro inicial y muy limitado de dosis de vacunas. Dentro de esta etapa se seguirá el siguiente orden de priorización:

1. Personas internas y personal sanitario y sociosanitario en residencias de personas mayores y con discapacidad. Si es necesario, se priorizará la vacunación en las residencias más

- vulnerables (mayor número de internos, menor capacidad de adopción de medidas de prevención y control y/o residencias que no han tenido casos de COVID-19).
2. Personal sanitario de primera línea. Si es necesario, se priorizará la vacunación en las y los profesionales a partir de 50 años de edad o con condiciones de alto riesgo (ver 3.6.5), que trabajan en áreas COVID-19 y los que trabajan en atención primaria.
 3. Otro personal sanitario y sociosanitario.
 4. Personas con discapacidad que requieren intensas medidas de apoyo para desarrollar su vida (grandes dependientes no institucionalizados).

De manera progresiva, y a medida que se vaya disponiendo de más información, se irán añadiendo los grupos de población a vacunar. Deberá tenerse en cuenta que, conforme se van incorporando grupos de población a vacunar, algunas de las personas que los componen pueden haber sido contempladas previamente por pertenecer también a otros grupos. Por lo tanto, el número de personas a vacunar puede ser menor que el total estimado de dicho grupo (por ejemplo, algunas personas del grupo 4 pueden también pertenecer al grupo 1).

3.8 Pasos siguientes

La priorización de grupos de población a vacunar en la etapa 1 se ha realizado teniendo en cuenta cuatro criterios de riesgo. Para una mejor orientación de la población a vacunar se utilizarán **modelos matemáticos** en los que se simulará la situación epidemiológica actual en España y el impacto de diferentes escenarios, incluyendo la vacunación de diferentes grupos de población.

Los escenarios a evaluar pueden incluir diferentes situaciones epidemiológicas y parámetros posibles de las diferentes vacunas, incluyendo los efectos observados según la eficacia sobre la prevención de la enfermedad y sobre la transmisión comunitaria del virus, así como la duración de la protección tras la vacunación.

La integración de los datos de vigilancia epidemiológica en tiempo real con la información de vacunación puede proporcionar una información importante que permitirá adaptar el programa de vacunación. Esto podría permitir el cálculo de las personas que se necesita vacunar para controlar la pandemia de una manera más eficiente.

Principales parámetros para incluir en un modelo matemático⁸¹

Para que el modelo matemático oriente de manera eficaz las decisiones sobre el suministro de vacunas es importante conocer:

- **Objetivo** general de la vacunación (por ejemplo, protección de grupos prioritarios; reducción de la circulación vírica en la población; contención geográfica; respuesta a brotes esporádicos, eliminación de la enfermedad).
- Parámetros específicos de la **enfermedad** (por ejemplo, tasas de transmisión específicas por edad, tasas de mortalidad específicas por edad o grupo de riesgo, carga de enfermedad específica por edad o grupo de riesgo, tasas de hospitalización específicas por edad o grupo de riesgo, período de latencia, período infeccioso).
- Parámetros de la **pandemia** (por ejemplo, diseminación geográfica y comunitaria de COVID-19, tendencias de la epidemia, propagación de COVID-19 en entornos sanitarios; incidencia de hospitalización y mortalidad específicos por edad o grupo de riesgo de COVID-19 basados en estudios serológicos).
- Parámetros específicos de la **vacuna** (por ejemplo, eficacia y seguridad de la vacuna en diferentes grupos de edad y grupos de riesgo, tasa de protección diaria de la vacuna,

duración de la protección, número de dosis, capacidad para evitar transmisión o no, autorización en determinados grupos -población infantil, embarazadas, inmunocomprometidos...-).

- Parámetros de **población** (por ejemplo, número de personas en cada grupo de edad en España y por CC AA, número y proporción de individuos en cada grupo de población).
- Parámetros del **programa** (por ejemplo, disponibilidad de vacunas, coberturas de vacunación por grupos diana, tasa de abandono o rechazo).

Preguntas a responder⁸²

- Impacto en la salud y en la epidemiología de COVID-19.
 - ¿Cuál será el impacto de vacunar cada uno de los grupos de población sobre las infecciones, los fallecimientos y los años de vida perdidos al vacunar a cada uno de los grupos de población con respecto a no vacunar (manteniendo medidas de distanciamiento y mascarilla o ninguna medida)?
 - ¿Cuál es la estrategia de vacunación óptima para obtener la máxima reducción de infecciones, muertes o años de vida perdidos?
- Impacto económico y social
 - Impacto de diferentes estrategias en proteger los servicios esenciales (servicios sanitarios y sociosanitarios, educación).
 - Nivel de eficacia, de efectividad y de coberturas de vacunación para evitar confinamientos y restricciones de movimiento y viajes.
 - Impacto en bienestar y seguridad económicos de diferentes opciones de vacunación.
 - Perspectiva social de la vacunación (coste-efectividad por cada infección evitada, por cada fallecimiento, por año de vida perdido).
 - Perspectiva económica en unidades monetarias.

Escenarios iniciales y datos esenciales

- Comparación con la no intervención y con el mantenimiento del distanciamiento social y el uso de mascarillas.
- Eficacia frente a la infección, frente a la enfermedad, en diferentes grupos de edad y en todas las edades.
- Coberturas de vacunación (20%, 50%, 80%).
- Horizonte temporal (a corto, medio y largo plazo).

3.9 Bibliografía

¹ WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [consultado 24 octubre 2020].

² Grupo de Trabajo Criterios 2011 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [consultado 18 octubre 2020].

-
- ³ World Health Organization. (2020). WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination, 14 September 2020. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299> [consultado 24 octubre 2020].
- ⁴ European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Preparedness for COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment. 15 October 2020. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/2020_strategies_deployment_en.pdf [consultado 24 octubre 2020].
- ⁵ ECDC. Considerations on introduction and prioritisation of COVID-19 vaccination in the EU/EEA and UK. 19 October 2020 (todavía no disponible).
- ⁶ Marco de ética y equidad propuesto por el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP)
- ⁷ Toner E, Barnill A, Krubiner C, et al. Interim Framework for COVID-19 Vaccine Allocation and Distribution in the United States. Baltimore, MD: Johns Hopkins Center for Health Security; 2020. Disponible en: https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs-pdfs/2020/200819-vaccine-allocation.pdf [consultado 24 octubre 2020].
- ⁸ JCVI: updated interim advice on priority groups for COVID-19 vaccination del Joint Committee on Vaccination (JCVI) and Immunisation, 25 September 2020. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-25-september-2020/jcvi-updated-interim-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination> [consultado 24 octubre 2020].
- ⁹ Government of Canada. Preliminary guidance on key populations for early COVID-19 immunization. Date modified 2020-11-03. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-key-populations-early-covid-19-immunization.html#a7> [Consultado 21 noviembre 2020].
- ¹⁰ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2020. *Framework for Equitable Allocation of COVID-19 Vaccine*. Washington, DC: The National Academies Press. Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/25917/framework-for-equitable-allocation-of-covid-19-vaccine> [consultado 13 octubre 2020]
- ¹¹ Informe del Comité de Bioética de España sobre los aspectos bioéticos de la priorización de recursos sanitarios en el contexto de la crisis del coronavirus, 25 marzo 2020. Disponible en: <http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/Informe%20CBE-%20Priorizacion%20de%20recursos%20sanitarios-coronavirus%20CBE.pdf> [consultado 13 octubre 2020]
- ¹² López López MT, de Montalvo Jaaskelainen F, Alonso Bedate C. et al. Informe del Comité de Bioética de España sobre la financiación pública del medicamento Profilaxis preexposición en la prevención del VIH (PrEP), 7 marzo 2017. Disponible en: https://eprints.ucm.es/41886/1/Informe_PrEP.pdf [consultado 13 octubre 2020]
- ¹³ Comisión Europea. Comunicación desde la Comisión al Parlamento Europeo, el Consejo Europeo, El Consejo y el Banco de Inversiones Europeo. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en la UE. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1597339415327&uri=CELEX:52020DC0245> [consultado 24 octubre 2020].
- ¹⁴ Comisión Europea. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en la UE. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/health/coronavirus-response/public-health_en [consultado 24 octubre 2020].
- ¹⁵ Naciones Unidas. Declaración Universal de Derechos Humanos. Disponible en: <https://www.un.org/es/universal-declaration-human-rights/> [consultado 24 octubre 2020].
- ¹⁶ Consejo de Europa. Convenio Europeo de Derechos Humanos. Disponible en: https://www.echr.coe.int/documents/convention_spa.pdf [consultado 24 octubre 2020].
- ¹⁷ Diario Oficial de la Unión Europea. Carta de Derechos Fundamentales de la Unión Europea. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2010/083/Z00389-00403.pdf> [consultado 24 octubre 2020].
- ¹⁸ Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html [consultado 24 octubre 2020].

-
- ¹⁹ Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251, de 20 de octubre de 1999. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638> [consultado 24 octubre 2020].
- ²⁰ UNESCO. Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos. Disponible en: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000142825_spa.page=85
- ²¹ Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638>
- ²² Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 128, de 29/05/2003. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638> [consultado 24 octubre 2020].
- ²³ Naciones Unidas. Convención de derechos de las personas con discapacidad. Disponible en: <https://www.un.org/esa/socdev/enable/documents/tccconvs.pdf> [consultado 24 octubre 2020].
- ²⁴ Naciones Unidas. Convención de derechos del niño. Disponible en: <https://www.ohchr.org/sp/professionalinterest/pages/crc.aspx> [consultado 24 octubre 2020].
- ²⁵ Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl* 2020; 395:1054-1062.
- ²⁶ Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J. et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Aug 4;26(11):1525-1536.
- ²⁷ Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain. The first wave of the COVID-19 epidemic in Spain: Characterisation of cases and risk factors for severe outcomes. *Eurosurveillance* 2020 (Accepted).
- ²⁸ Nabamallika Dehingia, Anita Raj. Sex differences in COVID-19 case fatality: do we know enough? *Lancet Glob Health* 2020. Published Online November 5, 2020. <https://doi.org/10.1016/>
- ²⁹ ECDC. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Infection-prevention-and-control-in-healthcare-settings-COVID-19_5th_update.pdf
- ³⁰ Shah ASV, Wood R, Gribben C, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ.* 2020; 371:m3582.
- ³¹ RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Equipo COVID-19. Análisis de los casos de COVID-19 en personal sanitario notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. Informe a 29 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/COVID-19%20en%20personal%20sanitario%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf> [consultado 16 noviembre 2020]
- ³² RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Equipo COVID-19. Situación de COVID-19 en España a 14 de octubre de 2020.
- ³³ ISCIII (2002). Estudio COSMO España: Comportamiento de la población ante el COVID-19. <https://portalcne.isciii.es/cosmo-spain/> [consultado 3 noviembre 2020].
- ³⁴ Actitudes globales frente a una vacuna frente a COVID-19. Encuesta Ipsos para el Foro Económico Mundial. Disponible en: https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2020-09/ipsosglobaladvisor-wef-covid19-vaccine_es.pdf [consultado 3 noviembre 2020].
- ³⁵ Ministerio de Sanidad. Conocimientos, actitudes y prácticas de la vacunación frente a la gripe. 2020. (pendiente de publicación en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/conocimientos_actitudes_practicas.htm [consultado 3 noviembre 2020].
- ³⁶ Ladhani SN, Chow JY, Janarthanan R et al. London Care Home Investigation Team. Increased risk of SARS-CoV-2 infection in staff working across different care homes: enhanced CoVID-19 outbreak investigations in London care Homes. *J Infect* 2020; 81(4): 621–624.

-
- ³⁷ ECDC. Surveillance of COVID-19 at longterm care facilities in the EU/EEA. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-long-term-care-facilities-surveillance-guidance.pdf>
- ³⁸ Moore S, Hill EM, Dyson L, et al. (2020). Modelling optimal vaccination strategy for SARS-CoV-2 in the UK. medRxiv. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.22.20194183> [consultado 3 noviembre 2020].
- ³⁹ Ladhani SN, Chow JY, Janarthanan R et al. London Care Home Investigation Team. Increased risk of SARS-CoV-2 infection in staff working across different care homes: enhanced COVID-19 outbreak investigations in London care Homes. *J Infect* 2020; 81(4): 621–624.
- ⁴⁰ Centro Nacional de Epidemiología. Informe nº 48. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo Informe COVID-19. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20Nº%2048-14%20de%20octubre%20de%202020.pdf> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁴¹ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2020. Framework for equitable allocation of COVID-19 vaccine. Washington, DC: The National Academies Press. Disponible en: <https://doi.org/10.17226/25917>.
- ⁴² Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, Rubio-Rivas M, Beato-Pérez JL, Arnalich-Fernández F, Monge-Monge D, Vargas-Núñez JA, Acebes-Repiso G, Mendez-Bailon M, Perales-Fraile I, García-García GM, Guisado-Vasco P, Abdelhady-Kishta A, Pascual-Pérez MD, Rodríguez-Fernández-Viagas C, Montañó-Martínez A, López-Ruiz A, Gonzalez-Juarez MJ, Pérez-García C, Casas-Rojo JM, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized with COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Oct 26:glaa243.
- ⁴³ Department of Health and Social Care. JCVI: updated interim advice on priority groups for COVID-19 vaccination. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-25-september-2020/jcvi-updated-interim-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁴⁴ CDC. People with certain medical conditions. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁴⁵ Ministerio de Sanidad. Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19. Agosto 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁴⁶ Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al. COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults. *Ann Intern Med* 2020. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/M20-4986> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁴⁷ Hüls A, Costa ACS, Dierssen M, et al. An international survey on the impact of COVID-19 in individuals with Down syndrome. *MedRxiv preprint* <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.20225359>.
- ⁴⁸ Glover RE, van Schalkwyk MC, Akl EA, et al. A framework for identifying and mitigating the equity harms of COVID-19 policy interventions. *J Clin Epidemiol* 2020; 128: 35e48.
- ⁴⁹ Bamba C, Riordan R, Ford J, et al. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health* 2020; jech-2020-214401.
- ⁵⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on the provision of support for medically and socially vulnerable populations in EU/EEA countries and the United Kingdom
- ⁵¹ Marmot M. Society and the slow burn of inequality. *Lancet* 2020; 395: 1414.
- ⁵² Patel J, Nielsen F, Badiani A, et al. Poverty, inequality and COVID-19: the forgotten vulnerable. *Public Health [Internet]*. 2020;183:110–1. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1475-> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁵³ Lobera J. Encuesta de opinión sobre Vacunación frente a COVID-19. Disponible en: https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/tablas_resultados_encuesta_vacunas_1era_oleada.pdf [consultado 3 noviembre 2020].
-

-
- ⁵⁴ Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health* 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270629/> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁵⁵ Wilson RF, Sharma AJ, Schuechtermann S, et al. Factors Influencing Risk for COVID-19 Exposure Among Young Adults Aged 18-23 Years - Winnebago County, Wisconsin, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(41): 1497-1502.
- ⁵⁶ Czeisler ME, Garcia-Williams AG, Molinari NA, et al. Demographic Characteristics, Experiences, and Beliefs Associated with Hand Hygiene Among Adults During the COVID-19 Pandemic - United States, June 24-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(41): 1485-1491.
- ⁵⁷ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización nº 235. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 23.10.2020. Disponible en: https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_235_COVID-19.pdf [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁵⁸ Heavey L, Casey G, Kelly C. et al. No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in Ireland, 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* mayo de 2020;25(21).
- ⁵⁹ Oster AM, Caruso E, DeVies J, et al. Transmission Dynamics by Age Group in COVID-19 Hotspot Counties - United States, April-September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(41): 1494-1496.
- ⁶⁰ Centro Nacional de Epidemiología. Informe nº 48. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. Informe COVID-19. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁶¹ Noor, F.M., Islam, M.M. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00920-x>.
- ⁶² Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for nonelderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environ Res* 2020; 188: 1098900.
- ⁶³ Romero Starke K, Petereit-Haack G, Schubert M., et al. The Age-Related Risk of Severe Outcomes Due to COVID-19 Infection: A Rapid Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(16): 5974.
- ⁶⁴ David Koh. Occupational risks for COVID-19 infection. *Occup Med (Lond)* 2020; 70(1): 3–5.
- ⁶⁵ International Labor Organization Almost 25 million jobs could be lost worldwide as a result of COVID-19, says ILO. March 18, 2020. Disponible: https://www.ilo.org/global/about-the-ilo/newsroom/news/WCMS_738742/lang--en/index.htm [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁶⁶ Kronbichler A, Kresse D, Yoon S et al. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 98: 180-186.
- ⁶⁷ Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, et al. Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials. *Ann Intern Med* 2020: M20-6169. doi: 10.7326/M20-6169. Epub ahead of print.
- ⁶⁸ Panagiotakopoulos L, Myers T, Gee J et al. SARS-CoV-2 Infection Among Hospitalized Pregnant Women: Reasons for Admission and Pregnancy Characteristics — Eight U.S. Health Care Centers, March 1–May 30, 2020. *MMWR* 2020; 69: 1355-1359.
- ⁶⁹ Allotey J, Stallings E, Bonet M et al. Clinical manifestations, risk factor, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2020; 370: m3320.
- ⁷⁰ Lackey K, Pace R, Williams J et al. SARS-CoV-2 and human milk: what is the evidence? *Maternal and Child Nutrition* 2020; 16:e13032.
- ⁷¹ Salvatore Ch, Han J, Acker K et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 721-727.
- ⁷² Rodríguez Blanco N. Maternidad y vacunas: análisis de la aceptabilidad y cobertura vacunal para gripe y tos ferina en gestantes de dos Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana durante la temporada 2015-

-
2016. Tesis doctoral. Disponible en: <http://rua.ua.es/dspace/handle/10045/98207> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁷³ Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁷⁴ Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* 2020; 584: 115–119.
- ⁷⁵ Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181(7): 1489-1501.e15.
- ⁷⁶ Sette, A., Crotty, S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 457–458.
- ⁷⁷ Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020 Oct 28:eabd7728. doi: 10.1126/science.abd7728. Epub ahead of print. PMID: 33115920.
- ⁷⁸ Dan J, Mateus J, Kato Y et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.15.383323>.
- ⁷⁹ Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* 2020: eabd7728. doi: 10.1126/science.abd7728. Epub ahead of print. PMID: 33115920.
- ⁸⁰ Kremsner P, Mann Ph, Bosch J et al. Phase I assessment of the safety and immunogenicity of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2 in human volunteers. medRxiv preprint. Noviembre 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551> [Consultado 11 noviembre 2020].
- ⁸¹ ECDC. Key aspects regarding the introduction and prioritisation of COVID-19 vaccination in the EU/EEA and the UK. 26 October 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Key-aspects-regarding-introduction-and-prioritisation-of-COVID-19-vaccination.pdf> [consultado 3 noviembre 2020].
- ⁸² WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Working Group on COVID-19 Vaccines: Prioritized Infectious Disease and Economic Modelling Questions. Version 31 July 2020. Disponible en: https://www.who.int/immunization/policy/sage/SAGE_WG_COVID19_Vaccines_Modelling_Questions_31Jul2020.pdf [consultado 3 noviembre 2020].

4 Logística, distribución y administración

4.1 Introducción

La experiencia adquirida durante la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009 puede servir como referencia para el desarrollo de una logística eficaz. No obstante, la autorización, la fabricación, el almacenamiento y la distribución de las futuras vacunas COVID-19 suponen un reto mayor debido a que las vacunas que están actualmente en desarrollo tienen diferentes características de producción, estabilidad, almacenamiento-conservación y administración.

Como se describe en la introducción de este documento, desde la Comisión de la UE se está desarrollando un “plan de vacunación frente a COVID-19”, cuyo objetivo es establecer un marco de acción para arbitrar los mecanismos que garanticen que todos los Estados Miembros puedan disponer de vacunas una vez autorizadas, que contribuyan a un manejo adecuado de la crisis generada por la pandemia de COVID-19.

Una vez se conozca la disponibilidad de dosis de la o las vacunas autorizadas, que adquirirá el Ministerio de Sanidad, se acordará en el seno del Consejo Interterritorial del SNS, la asignación de dosis a las CCAA, teniendo en cuenta la priorización y el número de vacunas disponibles en cada etapa. Como se ha comentado en el apartado de priorización, la disponibilidad de vacunas será inicialmente limitada e irá aumentando a medida que pase el tiempo. Las vacunas inicialmente disponibles se presentarán en viales multidosis, siendo necesario que las CCAA dispongan del material necesario para la administración, fundamentalmente diluyente, si fuera necesario, así como jeringas y agujas.

Cada vacuna autorizada y adquirida puede tener diferentes requerimientos de conservación, por lo que es clave asegurar que el almacenamiento y la distribución se realizan en condiciones óptimas para garantizar la calidad de las vacunas durante todo el proceso. Además, es fundamental garantizar que se administran correctamente. Es probable que se disponga simultáneamente de diferentes vacunas, por lo que será de gran ayuda disponer de guías y materiales de información dirigidos a los gestores del programa de vacunación y al personal sanitario que administrará las vacunas, para facilitar el correcto funcionamiento del programa y su monitorización.

Todo el proceso requerirá, de una plena colaboración entre instituciones públicas y las compañías farmacéuticas para que la distribución de las vacunas se lleve a cabo de manera eficaz y ordenada, siendo necesario establecer flujos de comunicación claros y previamente definidos, que permitan la trazabilidad de todo el proceso.

En este apartado se revisan los aspectos clave relacionados con la logística, la distribución y la administración de las vacunas COVID-19, sobre todo en las dos primeras etapas. Teniendo en cuenta la disponibilidad limitada de información sobre las vacunas que se están negociando desde la Comisión Europea, se ha trabajado sobre ejemplos para poder después adaptar la información y los materiales a la situación real de cada una de las vacunas que finalmente tengan autorización de uso en España.

4.2 Material y métodos

Para la elaboración de este apartado se ha consultado la información disponible en este momento en forma de guías, manuales y planes proveniente de organismos de referencia como la OMS^{1,2,3}, la Comisión Europea, el Centro para el Control y la Prevención de enfermedades de EE UU (CDC)^{4,5}, así como otros organismos^{6,7} y publicaciones⁸. Por otra parte, se han consultado los documentos e instrucciones elaborados durante la pandemia de gripe A(H1N1) de 2009^{9,10}.

4.3 Elementos clave en las etapas de distribución y administración de las vacunas

Se consideran cuatro etapas fundamentales desde la autorización del uso de las vacunas hasta su administración (figura 4.1). A continuación, se enumeran con más detalle los aspectos fundamentales en cada una de estas etapas.

Figura 4.1 Etapas desde la autorización hasta la administración de vacunas



A. Autorización y financiación de las vacunas

Las vacunas son medicamentos que pueden obtener la autorización de comercialización por diferentes procedimientos (nacional, reconocimiento mutuo entre estados miembros de la UE y centralizado a través de la Agencia Europea de Medicamentos, EMA). Las vacunas que utilizan técnicas de biotecnología durante su fabricación deben autorizarse obligatoriamente por el **procedimiento centralizado**. Actualmente, la mayoría de los nuevos medicamentos se evalúan por este procedimiento para su comercialización en la UE. Las solicitudes de autorización por el procedimiento centralizado constan de tres módulos principales: calidad, preclínica y clínica, y la evaluación consiste en varias rondas de preguntas y respuestas y, finalmente, una opinión en un calendario de 210 días. Esta autorización completa es el procedimiento utilizado en condiciones normales.

Con motivo de la pandemia de COVID-19 se ha creado un grupo de expertos en la EMA, el **COVID-19 EMA Pandemic Task Force** (COVID-ETF), que coordina y permite acciones regulatorias rápidas en el desarrollo, autorización y seguimiento de la seguridad de las vacunas y tratamientos para la COVID-19. Este grupo ha establecido el procedimiento de Revisión Continua (*Rolling Review, RR*), que permite a la red de agencias de la UE, coordinadas por la EMA, evaluar los datos de una solicitud de un producto destinado a la prevención o tratamiento de la COVID-19 de manera continua, es decir, mediante el envío de paquetes de datos, por parte del solicitante, a medida que están disponibles y antes de que se presente una solicitud formal para una autorización completa. Tras esta revisión continua, si el paquete de datos se considera suficientemente completo, el solicitante presenta la solicitud formal para la **autorización de comercialización**. La evaluación

de esta solicitud se podrá llevar a cabo siguiendo un calendario abreviado que permite una evaluación acelerada.

Además, la legislación europea contempla en situaciones excepcionales dos posibilidades para hacer llegar a la población un medicamento antes de que esté autorizado mediante una autorización completa. Uno de estos procedimientos es la distribución de emergencia, recogida en el artículo 5(2) de la Directiva 2001/83/CE. Este procedimiento permite a los estados miembros excluir de los requerimientos de autorización habituales a un medicamento con miras a atender necesidades especiales. La legislación permite al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) aportar una opinión sobre cualquier asunto científico bajo petición de la Comisión, en el artículo 5(3) del Reglamento 726/2004. La decisión de autorizar temporalmente la distribución de una vacuna antes de su autorización se decidirá por los estados miembros, teniendo en cuenta la situación específica de la pandemia en su territorio. No obstante, previamente a tomar esta decisión, los estados miembros solicitarán a la Comisión la opinión del CHMP acerca del uso de una vacuna específica frente a COVID-19 en su territorio, antes de haber recibido la autorización de comercialización. La opinión del CHMP se publicará por la EMA y será la base para la decisión de los estados miembros de permitir el uso de la vacuna. Esta distribución de emergencia podrá utilizarse, como máximo, hasta que la vacuna tenga la autorización de comercialización.

El otro procedimiento es la autorización condicional, recogida en el Reglamento europeo 507/2006, por el que se puede autorizar un medicamento de manera condicional en el caso de una necesidad médica no cubierta y en el interés de la salud pública. Las autorizaciones condicionales se conceden con menos datos de los que serían requeridos para una autorización completa, pero el balance riesgo-beneficio debe ser positivo. Al concederse este tipo de autorización, se establecen obligaciones que el titular del registro deberá cumplir, con el fin de aportar lo antes posible los datos que faltan. Una vez el titular aporta los datos completos, y en el caso de que estos aporten evidencias satisfactorias, se podrá conceder una autorización completa al medicamento.

Cartonaje y etiquetado de las vacunas

Con el fin de facilitar la rápida disponibilidad de vacunas, la Comisión Europea permitirá algunas flexibilidades regulatorias en el cartonaje y el etiquetado de las vacunas de COVID-19. De esta manera se puede aumentar la capacidad de fabricación, reducir los costes del transporte y del espacio de almacenamiento, facilitar la distribución de dosis entre los estados miembros y reducir el impacto en la producción de otras vacunas utilizadas rutinariamente. Esto permitirá el etiquetado en un único idioma oficial de la UE, las presentaciones multidosis, la posibilidad de que se distribuyan prospectos físicos en el idioma local separados de las cajas, la omisión de los requisitos de cada país en cuanto a la *Blue Box*, el uso de un único número para la serialización y la creación de una página en la web única en la UE que contenga toda la información sobre las vacunas y a la que se haga referencia en el etiquetado de los productos¹¹.

Financiación y disponibilidad de las vacunas

En las primeras fases de disponibilidad de vacunas, el Ministerio de Sanidad adquirirá las dosis correspondientes para España del Acuerdo de Adquisición Adelantado coordinado desde la Comisión Europea. En colaboración con las CC AA, mediante acuerdo del Consejo Interterritorial del SNS, y en base a la priorización de grupos de población a vacunar previamente establecida, se asignarán las dosis disponibles a cada una de las CC AA.

Asignación y trazabilidad

Una vez se conozca la cantidad de dosis de vacunas disponibles, se acordará en el seno del Consejo Interterritorial del SNS la asignación a cada comunidad autónoma según la población estimada de los grupos de población priorizados que puedan vacunarse. Esta asignación acordada se entregará a la compañía o compañías farmacéuticas correspondientes junto con un procedimiento para mantener la trazabilidad. En resumen, las CCAA solicitarán a la compañía o las compañías las dosis asignadas según las vayan necesitando y cada compañía deberá solicitar al Ministerio la autorización para realizar el suministro de las dosis solicitadas. Finalmente, las CCAA comunicarán al Ministerio cada entrega recibida.

B. Recepción, almacenamiento, distribución y control

En cada uno de los centros debe haber una unidad responsable, garantizando todo el proceso relacionado con la logística de las vacunas. Esta persona o personas deberán recibir formación amplia sobre las vacunas, las condiciones de almacenamiento, distribución y control de todo el proceso.

Deberá asegurarse la custodia de las vacunas en todos los niveles (almacenes centrales, centros de vacunación...) para garantizar que se hace el uso adecuado siguiendo las recomendaciones de vacunación.

B.1. Distribución desde los laboratorios fabricantes/almacén central.

Los laboratorios suministradores o, en su caso el almacén central, serán responsables de garantizar que el envío se realiza en las condiciones adecuadas para cada una de las vacunas, diferenciando, si es necesario, las condiciones para el disolvente o adyuvante de la vacuna.

El transporte deberá contar con el sistema de control de temperatura adecuado para garantizar que no se han superado los límites de temperatura establecidos como adecuados. Si es necesario, se incluirán las instrucciones de interpretación del sistema de control de temperaturas y el procedimiento para comunicar al almacén central cualquier registro anómalo.

Para garantizar la correcta entrega de las dosis, el responsable de la distribución desde este almacén, deberá disponer de la información correspondiente a cada uno de los centros de destino (nombre del centro, dirección postal, nombre de la persona responsable de la recepción de las dosis, teléfono de contacto, horario de funcionamiento del centro –horario hábil para la recepción de las vacunas-, indicaciones específicas sobre si hay alguna característica especial en el centro a considerar para la entrega –por ejemplo tamaño de los ascensores si el almacenamiento no se hace a nivel de calle).

Se deberá comunicar a los destinatarios el número de dosis, el número de bultos, la fecha y hora aproximada de la entrega con antelación suficiente para garantizar la recepción. También deberán comunicarse con anterioridad las condiciones que indica el fabricante para la manipulación y almacenamiento de las vacunas.

B.2. Recepción de las vacunas en almacenes departamentales/provinciales/Comunidad

La persona responsable de cada centro deberá:

- Confirmar el nº de dosis y paquetes.
- Comprobar que el sistema de registro de temperatura no indica que se hayan producido roturas en la cadena de frío. Los fabricantes de las vacunas enviarán las instrucciones de interpretación.
- Comprobar que el albarán se corresponde con las dosis, tipo y lote de vacuna entregada.
- Firmar el albarán de recepción de vacunas y poner su nombre y apellidos.
- Notificar al Ministerio de Sanidad la recepción de las vacunas, número de dosis y tipo.
- Acondicionar las vacunas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Habrá que tenerse en cuenta que es posible que las necesidades de almacenamientos serán diferentes para el principio activo y diluyente o adyuvante.
- Incorporar la información de entrada de las dosis en los registros de almacén correspondientes.

Dadas las especiales características y necesidades de almacenamiento que tendrán las diferentes vacunas, se deberá establecer un protocolo específico para cada una de ellas que reduzca el riesgo de deterioro de las vacunas afectadas por roturas de cadena de frío. Será necesario establecer una red de distribución diaria o utilizar redes establecidas para otro tipo de medicamentos como la red de distribución de capilaridad del canal farmacéutico.

En caso de que se hubiera producido una incidencia (entrega fuera del horario o un día diferente al programado, mal estado de los paquetes, número de dosis superior o inferior a las solicitadas, rotura cadena frío, etc.), se comunicará la incidencia al responsable de la Comunidad Autónoma correspondiente. Las dosis

afectadas por roturas de cadena de frío se identificarán y se almacenarán siguiendo las instrucciones del fabricante hasta que se verifique si pueden ser utilizadas o no.

B.3. Almacenamiento de las vacunas en almacenes departamentales/provinciales /Comunidad

En cada almacén deberá existir un responsable del mismo. Igualmente deberá contar con un protocolo específico que incluya las instrucciones para la verificación del control de la cadena de frío en el propio almacén y las instrucciones concretas de actuación ante roturas de la cadena de frío o situaciones que puedan ocasionarlas. El protocolo deberá estar accesible y bien identificado para que pueda ser consultado y se pueda actuar en consecuencia en cualquier momento y por cualquier persona.

Los almacenes deben contar con sistemas de registro continuo de temperatura y sistemas de alarma para detectar y comunicar variaciones de temperatura más allá de los límites establecidos para cada una de las vacunas (y sus diferentes componentes en el caso de que precisen condiciones diferentes de almacenamiento).

Se deben verificar diariamente los registros de temperatura de las vacunas (principio activo y solventes/adyuvante). En el caso de que el sistema de control no cuente con un registro continuo de temperatura deberá verificarse y registrarse la temperatura al menos dos veces al día. No obstante, se seguirán las instrucciones del fabricante específicas para cada tipo de vacuna.

Si durante el almacenamiento se produjera una rotura de la cadena de frío se seguirá el protocolo establecido para cada vacuna, notificando la incidencia al responsable de la Comunidad Autónoma.

Como en el resto de vacunas, cuando se produzca una rotura de cadena de frío deberá corregirse la situación a la mayor brevedad posible, identificarse las vacunas afectadas y proceder con ellas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En tanto en cuanto no se conozca el procedimiento a seguir, las dosis afectadas deben mantenerse en las condiciones de conservación óptimas marcadas por el fabricante.

El sistema de almacenamiento debe garantizar la identificación de los diferentes tipos de vacunas y, cuando se almacenen por separado los componentes de la vacuna, la relación entre principio activo y solventes/adyuvantes.

El almacén deberá contar con un protocolo de preparación de envíos a los centros de vacunación que incluya tanto las condiciones de manipulación en la preparación de los envíos como el acondicionamiento de estos y los procedimientos de verificación del envío correcto (en especial cuando la vacuna enviada incluya envases separados del principio activo y el solvente/adyuvante). No debe realizarse ningún envío sin verificar que se cumplen las condiciones de envío.

Todos los envíos deberán registrarse en el sistema de control de almacén que se establezca en cada caso. Con periodicidad semanal se deberá verificar que las dosis disponibles de cada vacuna (y de sus diferentes componentes cuando proceda) en los almacenes corresponde con las registradas en el sistema de registro de almacén.

Deberá preverse que las limitaciones de conservación que puedan tener las vacunas disponibles pueden obligar a que los envíos a los centros de vacunación se tengan que hacer diariamente.

B.4. Almacenamiento de las vacunas en los centros de vacunación

En cada centro de vacunación deberá existir un responsable de vacunas que garantizará el correcto almacenamiento, manejo y administración de la vacuna.

La persona responsable de cada centro deberá:

- Confirmar el nº de dosis, y paquetes.
- Comprobar que el sistema de registro de temperatura no indica que se hayan producido roturas en la cadena de frío.

- Acondicionar las vacunas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Habrá que tenerse en cuenta que es posible que las necesidades de almacenamientos sean diferentes para el principio activo y diluyente o adyuvante.
- Registrar en los registros de almacén correspondiente la entrada de las dosis.

Dadas las especiales características y necesidades de almacenamiento que tendrán las diferentes vacunas, se deberá establecer un protocolo específico para cada una de ellas que reduzca el riesgo de deterioro de las vacunas afectadas por roturas de cadena de frío.

En caso de que se hubiera producido una incidencia (entrega fuera del horario o un día diferente al programado, mal estado de los paquetes, número de dosis superior o inferior a las solicitadas, rotura cadena frío, etc.), se comunicará la incidencia al responsable del almacén de procedencia de las vacunas.

Si durante el almacenamiento se produjera una rotura de la cadena de frío se seguirá el protocolo establecido para cada vacuna, notificando la incidencia al responsable que haya establecido cada CC AA.

Como en el resto de vacunas, cuando se produzca una rotura de cadena de frío deberá corregirse a la situación a la mayor brevedad posible, identificarse las vacunas afectadas y proceder con ellas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En tanto en cuanto no se conozca el procedimiento a seguir, las dosis afectadas deben mantenerse en las condiciones de conservación óptimas marcadas por el fabricante.

B.5. Administración de las vacunas

Tanto si se trata de vacunación en centros de vacunación o mediante equipos de vacunación específicos deberá establecerse un protocolo específico de vacunación que tenga en cuenta la situación de disponibilidad de dosis de la o las vacuna y las condiciones de almacenamiento de estas.

En las fases iniciales con un número de dosis muy limitado y con vacunas que precisen condiciones de almacenamiento no disponibles en los centros de vacunación (por ejemplo, almacenamiento a -80°C) deberá establecerse un procedimiento de vacunación con cita confirmada (*vacunación nominal*), incluso cuando la vacunación se realice en entornos cerrados (por ejemplo, residencias o profesionales sanitarios de centros), de manera que se garantice que no se deteriora ninguna dosis. En el caso de centros donde se desplacen equipos de vacunación sería conveniente establecer procedimientos específicos para facilitar la vacunación de aquellas personas que inicialmente no hubiesen concertado cita o que se hubiesen incorporado al centro con posterioridad (por ejemplo, nuevos ingresos en residencias o incorporación de nuevos trabajadores al centro cuando esté indicada su vacunación).

Estos procedimientos de vacunación con cita confirmada deberán mantenerse al menos mientras persistan las condiciones de almacenamiento independientemente de la disponibilidad de dosis. Se establecerá un procedimiento que garantice la vacunación sin desperdicio de dosis.

Todas las dosis de vacuna administradas deben registrarse en el registro o sistema de información de vacunación de cada CCAA, que confluirán en el registro único, incluyendo todas las variables requeridas: información de la persona a vacunar, información de la vacuna y del motivo de vacunación. También deberá rellenarse la causa de no vacunación de la persona candidata, cuando la vacunación no se lleve a cabo. El registro debe hacerse de forma preferente una vez administrada la vacuna y, como máximo, al finalizar la jornada de vacunación. Si el tiempo de administración de las vacunas se alarga por el registro podría realizarse después de acabar con la vacunación, siempre y cuando se garantice la recogida correcta de todos los datos. La fecha y vacuna recibida con su número de lote deberá asimismo constar en la historia clínica de la persona vacunada.

Todos los acontecimientos adversos que se detecten durante la vacunación o después de la misma, deberán notificarse al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H). Interesan especialmente los acontecimientos desconocidos, poco frecuentes, los graves, errores de medicación con daño, así como las faltas de eficacia. Los profesionales y ciudadanos pueden notificar en el formulario web (<https://www.notificaram.es>) o en cualquier otro medio que ponga a disposición cada Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

En las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a vacunas se deberá indicar con claridad los siguientes datos:

1. Reacción o reacciones adversas. Se indicará el nombre de la reacción o se hará una descripción de la misma, la fecha de inicio y fin y su desenlace, usando la codificación del SEFV.
2. Nombre de la vacuna de la que se sospecha que podría haber causado la reacción adversa, el lote, la dosis de vacuna administrada (1ª o 2ª) y la fecha.
3. Otra medicación. Otras vacunas u otros fármacos utilizados en los últimos tres meses antes de la reacción, incluyendo medicamentos con receta o sin receta, así como medicamentos a base de plantas medicinales.
4. Información de la persona que tuvo la reacción adversa; nombre, sexo y edad.
5. Información sobre la persona que notifica. Incluir nombre y datos de contacto.
6. Cualquier otra información adicional que puede ser de interés como los antecedentes médicos o familiares de interés, la severidad de la RAM, si ha requerido ingreso hospitalario, tratamiento de la reacción adversa, etcétera.

Cualquier incidente que se produzca durante la vacunación también debe comunicarse al responsable que establezca cada CCAA. En especial se deberá comunicar de forma urgente cualquier incidente que ponga en riesgo la continuidad de la vacunación y cualquier reacción adversa que pueda considerarse grave. El responsable de la CCAA establecerá los procedimientos necesarios para asegurar que estos casos se han notificado al SEFV-H.

Aunque en las primeras etapas es posible que no esté disponible el prospecto de cada vacuna en forma física, sí estará disponible de manera electrónica, por lo que se podrá comunicar el acceso al mismo.

Además, es importante asegurar que todas las personas tengan acceso a una **tarjeta o certificado de vacunación** que incluya la siguiente información (además de los datos de identificación de la persona vacunada):

- Tipo de vacuna administrada y número de lote.
- Fecha de administración de la 1ª dosis y fecha para la administración de la segunda dosis, si procede.
- Modo de contacto para consulta en caso de sospecha de reacción adversa.
- La siguiente leyenda: “si experimenta cualquier efecto adverso, contacte con el número de teléfono XXXX, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el prospecto. También puede comunicarlos directamente a través <http://www.notificaRAM.es>”.

Cuando sea posible, el SIV de la CC AA será capaz de emitir esta tarjeta de forma automática. Cuando esto no sea posible se buscarán otras alternativas (manual, SMS...).

Equipos de vacunación específicos

Si se decide realizar la vacunación mediante equipos de vacunación específicos, deberán contar con el equipamiento necesario para garantizar el transporte y conservación de la vacuna, así como del resto de equipamiento que garantice la administración de la vacuna con seguridad (equipos de protección individual para los miembros del equipo, material para atender posibles reacciones adversas...). Deberán contar también con la infraestructura informática necesaria para registrar la vacuna administrada o hacerlo con anterioridad o posterioridad.

Antes del desplazamiento al punto de vacunación el responsable del equipo deberá verificar:

- El correcto funcionamiento del sistema de almacenamiento y de control de temperatura a utilizar.
- Las dosis de vacuna (incluyendo todos los componentes de las vacunas cuando proceda).
- La disponibilidad del material para la administración de la vacuna, el registro de la actividad y de equipamiento de seguridad tanto del personal como el necesario para la atención de urgencias (incluida la comprobación y utilización de contenedores de seguridad para el material utilizado).

Cada equipo dispondrá de un protocolo de actuación que incluya todas las instrucciones necesarias para la administración de las diferentes vacunas y las instrucciones a seguir ante cualquier incidente que pueda surgir (rotura de cadena de frío, deterioro de las vacunas o de alguno de los solventes, incidentes relacionados con los puntos de vacunación, etc.). Igualmente se deberá facilitar a los equipos un contacto para resolver aquellas situaciones que puedan surgir y no estén previstas en el protocolo. El protocolo que la Comunidad de Murcia utiliza para la administración de vacunas en los centros educativos puede servir de modelo de protocolo, siendo necesaria la adaptación a los equipos de vacunación frente a COVID-19¹².

El equipo debe registrar cualquier incidencia que pueda afectar a las vacunas y comunicar de forma urgente aquellas incidencias que supongan un riesgo de pérdida de dosis.

C. Información y formación

Los aspectos fundamentales relativos a la información y formación se señalan a continuación:

- Elaboración de un protocolo para cada tipo de vacuna, que incluya la información adecuada sobre el almacenamiento, manipulación y población diana a la que va destinada cada vacuna. Deben ser protocolos claros para asegurar todas las etapas mencionadas anteriormente.
- Formación a los sanitarios de cada centro de vacunación COVID-19 para garantizar que se establezcan y sigan los procedimientos adecuados de almacenamiento, manipulación y administración de las vacunas, incluida formación en relación a los protocolos de declaración de incidencias en la cadena de frío (roturas de cadena).
- Formación sobre la necesidad de que se comuniquen eventos adversos tras la vacunación y enseñar a notificar correctamente. Es necesario que sean conscientes de que se trata de un proceso de evaluación continua en el que esta información es muy relevante. Recordar la importancia de que se proporcione a las personas vacunadas la tarjeta de vacunación y de planificar la administración de la segunda dosis cuando esté indicado (en tarjeta de vacunación, apuntar fecha de segunda dosis).
- Información sobre los lugares dónde se van a vacunar los distintos grupos diana.
- Información acerca de la importancia del registro de las personas vacunadas.
- Publicar información útil y práctica en la plataforma habilitada en el registro.
- Transmitir que la información y las recomendaciones pueden variar a lo largo del tiempo, en función del mayor conocimiento y mayor disponibilidad de vacunas señalando los siguientes aspectos:
 - o Tipo y número de vacunas disponibles, con distintas indicaciones y características.
 - o Número de dosis disponibles.
 - o Estabilidad de la vacuna, puede variar a lo largo del tiempo (fecha de caducidad de las dosis impresas en los viales).
 - o Indicaciones de la vacuna en cada momento.
 - o Indicaciones claras de los envases multidosos existentes, cómo se administran, qué duración tienen. Planificación de la administración de los envases multidosos para evitar desperdicio de dosis.
 - o Pauta de 1 o 2 dosis según vacuna.
 - o Informar, en su caso, sobre la intercambiabilidad de vacunas.

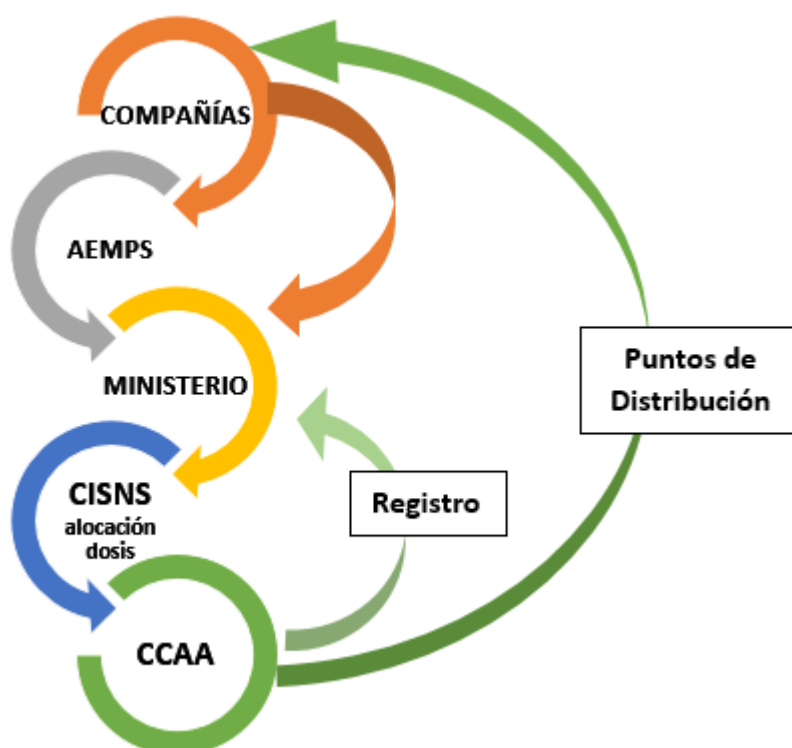
D. Comunicación y coordinación

La comunicación y coordinación entre las autoridades y las compañías farmacéuticas es esencial para que el reparto de dosis trascorra de una manera eficaz y ordenada, siendo necesario establecer flujos de comunicación claros y previamente definidos (figura 4.2).

Las compañías comunicarán a la AEMPS y al Ministerio las dosis disponibles a medida que se autorizan los distintos tipos de vacuna. El Ministerio hará una propuesta de asignación de dosis, que se acordará en el seno del CISNS. Las CC AA se pondrán en contacto con las compañías farmacéuticas para informarles de los distintos puntos de distribución y alimentarán el registro COVID-19 con las dosis en stock y las dosis administradas.

Es importante tener en cuenta que se producirán actualizaciones periódicas sobre el suministro de vacunas disponibles y las asignaciones específicas de vacunas a las distintas CC AA siendo necesario un flujo continuo.

Figura 4.2 Flujo de comunicación y coordinación.



4.4 Posibles escenarios según las características de las vacunas.

En este apartado se muestran tres escenarios según las características hipotéticas de tres vacunas de COVID-19. El objetivo es señalar los puntos críticos que las distintas CC AA deberán tener en cuenta para la planificación del programa de vacunación de COVID-19.

El estado del desarrollo de las distintas vacunas COVID-19 es variable e incierto y estos escenarios hipotéticos podrán evolucionar a medida que se disponga de más información. Además, los planes iniciales tendrán que adaptarse progresivamente para abordar la disponibilidad adicional de vacunas.

El primer escenario, en la tabla 4.1, representa la disponibilidad inicial de la vacuna 1, muy exigente en términos de logística, distribución y administración.

Tabla 4.1 Características de la vacuna 1, con necesidades de conservación mediante ultracongelación.

VACUNA CANDIDATA	Disponibilidad de la vacuna			Notas
	../..	../..	../..	
Vacuna 1				Ultracongelación aprox. -70°C sólo para grandes almacenes

Distribución, almacenamiento, manipulación y administración*

Vacuna 1	
<p>DISTRIBUCIÓN</p> <p><i>Distintos componentes de la vacuna (se mezclan en los centros de vacunación):</i></p> <p>1. Vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vial multidosis 0,45 ml (5 dosis/vial) Transportadas directamente desde el fabricante al centro de vacunación (utilizando hielo seco y cajas térmicas de transporte especiales). Cada caja de transporte puede contener entre 1 y 5 bandejas, cada bandeja tiene 195 viales. <p>2. Diluyente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Transportadas a los lugares de vacunación a temperatura ambiente <p>3. Caja térmica de transporte, debe devolverse después de su uso.</p>	<p>CENTRO DE ADMINISTRACIÓN (almacenamiento y preparación para su uso)</p> <p><i>Congelada (entre -60°C y -80°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Congeladores con capacidad de ultracongelación. Almacenamiento en las cajas térmicas de transporte: <ul style="list-style-type: none"> Una vez recibida la caja, se debe recargar con hielo seco antes de que transcurran las primeras 24 horas (día 1). Cada 5 días la caja térmica se debe recargar de hielo seco. Cada recarga se realiza con 23 kg de hielo seco. El día 15, las vacunas se trasladan a las neveras (2-8°C). Las vacunas se deberán usar como máximo en 5 días. Las cajas térmicas sólo pueden abrirse 2 veces al día. Almacenar en la bolsa de transporte de ultracongelación específica (reponer con hielo seco si es necesario) Guardar las dosis recibidas en nevera y utilizar en 5 días <p><i>Descongelada pero no reconstituida (de 2 a 8°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Debe usarse en periodo máximo de 5 días (desechar dosis no utilizadas si se supera este tiempo) <p><i>Reconstituida, a Tª ambiente (máximo 25°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Para descongelar una vacuna ultracongelada (-70±10°C), mantener la vacuna 30 minutos a Tª ambiente. Una vez que se ha descongelado la vacuna, debe reconstituirse en un máximo de 2 horas. Si no puede ser, conservar en nevera entre 2 y 8°C. Debe usarse como máximo 6 horas después de la reconstitución.
<p>SOLICITUD DE DOSIS ASIGNADAS</p> <p><i>Grandes cantidades, sólo a centros de vacunación seleccionados</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Solicitud mínima de 1 bandeja con 195 viales (975 dosis) 	<p>ADMINISTRACIÓN</p> <p><i>Pauta con 2 dosis (intervalo de 21 días entre dosis)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Reconstitución con el diluyente, justo antes de la administración. Las 5 dosis de un vial deben administrarse en las 6 horas siguientes a la reconstitución. Si no se administran durante este tiempo las 5 dosis, descartar las dosis. Administración intramuscular (IM).
<p>POBLACIÓN DIANA PRIORITARIA Y LUGAR DE VACUNACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo 1 a vacunar. centros seleccionados y equipos de vacunación. Grupo 2 a vacunar. centros seleccionados y equipos de vacunación. ... 	
<p>EFICACIA/EFFECTIVIDAD</p> <p>Información a rellenar cuando esté disponible</p>	<p>SEGURIDAD</p> <p>Información a rellenar cuando esté disponible</p>

Fuente: Adaptado de COVID-19 VACCINATION PROGRAM INTERIM PLAYBOOK FOR JURISDICTION OPERATIONS – October 29, 2020. CDC⁴

*Todo lo que figura en la ficha es hipotético. Se irá rellenando a medida que dispongamos de información.

El segundo escenario representa la disponibilidad inicial de la vacuna 2 que, aunque es una vacuna menos exigente en términos de logística, distribución y administración, se conserva congelada a -20°C o si se mantiene entre 2 y 8°C debe usarse en un periodo máximo de 30 días. No necesita reconstitución. Sin embargo, la planificación para la vacunación con la vacuna 2 se asemeja a la necesaria para el escenario con la vacuna 1. La tabla que se muestra a continuación muestra las características de una vacuna 2 con necesidad de almacenamiento de congelación.

Tabla 4.2 Características de la vacuna 2, con necesidades de conservación de congelación.

	Disponibilidad de la vacuna			Notas
VACUNA CANDIDATA	../../..	../../..	../../..	
Vacuna 2				Aprox.-20°C

Distribución, almacenamiento, manipulación y administración*

Vacuna 2	
<p>DISTRIBUCIÓN</p> <p>Vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Directamente desde el distribuidor al centro de vacunación (-20°C). • Viales multidosis (10 dosis / vial) 	<p>CENTRO DE ADMINISTRACIÓN (almacenamiento y preparación para su uso)</p> <p>Congelada (-25°C—15°C)</p> <p>Rango más estrecho que para las vacunas que contienen varicela.</p> <p>Refrigerada (de 2 a 8°C)</p> <p>Los viales refrigerados deben usarse en un periodo máximo de 30 días.</p> <p>Para descongelar la vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descongelar en la nevera, a Tª entre 2-8°C durante 2 horas. Posteriormente, mantener el vial 15 minutos a Tª ambiente antes de administrar. • Alternativamente, descongelar a Tª ambiente (20-25°C) durante 1 hora. <p>Después de descongelar, no volver a introducir el vial en la nevera. Desechar dosis no usadas.</p> <p>Tª ambiente (máximo 25°C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desde que el vial se saca de la nevera (2-8°C) debe usarse como máximo en 12 horas • Una vez que el vial se ha perforado, la totalidad de dosis deben administrarse en un máximo de 6 horas.
<p>SOLICITUD DE DOSIS ASIGNADAS</p> <p>Grandes cantidades, sólo a centros de vacunación seleccionados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicitud mínima de dosis ... • Mantener a -20°C 	<p>ADMINISTRACIÓN</p> <p>Pauta con 2 dosis (intervalo de 1 mes entre dosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • No necesita reconstitución • Agite suavemente el vial antes de retirar una dosis. No agitar vigorosamente. • Administración intramuscular (IM).
<p>POBLACIÓN DIANA PRIORITARIA Y LUGAR DE VACUNACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1 a vacunar. centros seleccionados y equipos de vacunación. • Grupo 2 a vacunar. centros seleccionados y equipos de vacunación. • ... 	
<p>EFICACIA/EFFECTIVIDAD</p> <p>Información a rellenar cuando esté disponible</p>	<p>SEGURIDAD</p> <p>Información a rellenar cuando esté disponible</p>

Fuente: Adaptado de COVID-19 VACCINATION PROGRAM INTERIM PLAYBOOK FOR JURISDICTION OPERATIONS – October 29, 2020. CDC⁴

*Todo lo que figura en la ficha es hipotético. Se irá rellenando a medida que dispongamos de información.

El tercer escenario representa la disponibilidad inicial de la vacuna 3, que es la vacuna menos exigente en términos de logística, distribución y administración, conservándose entre 2-8°C. La tabla que se muestra a continuación muestra las características de una vacuna 3 con necesidades de conservación entre 2-8°C.

Tabla 4.3 Características de la vacuna 3, con necesidades de conservación de 2-8°C.

	Disponibilidad de la vacuna			Notas
VACUNA CANDIDATA	../../..	../../..	../../..	
Vacuna 3				2-8°C

Distribución, almacenamiento, manipulación y administración*

Vacuna 3	
DISTRIBUCIÓN Vacuna: <ul style="list-style-type: none"> • Directamente desde el distribuidor al centro de vacunación. • Viales multidosis (10 dosis/vial) • Envases de 10 viales • Cajas de 16 envases (160 viales/1600 dosis) 	CENTRO DE ADMINISTRACIÓN (almacenamiento y preparación para su uso) <i>Refrigerada (de 2 a 8°C)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Debe usarse en un periodo máximo de ...meses <i>A Tª ambiente</i> <ul style="list-style-type: none"> • Debe usarse como máximo en 4 horas tras la primera perforación.
SOLICITUD DE DOSIS ASIGNADAS <i>Grandes cantidades, cualquier centro seleccionado</i> <ul style="list-style-type: none"> • Solicitud mínima de dosis... • Mantener a 2-8°C 	ADMINISTRACIÓN <i>Pauta con 2 dosis (intervalo de ... días entre dosis)</i> <ul style="list-style-type: none"> • Administración intramuscular (IM).
POBLACIÓN DIANA PRIORITARIA Y LUGAR DE VACUNACIÓN <ul style="list-style-type: none"> • <i>Grupo 1 a vacunar.</i> centros seleccionados y equipos de vacunación. • <i>Grupo 2 a vacunar.</i> centros seleccionados y equipos de vacunación. • ... 	
EFICACIA/EFFECTIVIDAD Información a rellenar cuando esté disponible	SEGURIDAD Información a rellenar cuando esté disponible

Fuente: Adaptado de COVID-19 VACCINATION PROGRAM INTERIM PLAYBOOK FOR JURISDICTION OPERATIONS – October 29, 2020. CDC⁴

*Todo lo que figura en la ficha es hipotético. Se irá rellenando a medida que dispongamos de información.

Teniendo en cuenta los distintos escenarios mostrados según disponibilidad de vacuna 1, 2 o 3, se señalan a continuación los puntos críticos que se deben tener en cuenta en la planificación de los programas según los escenarios:

ESCENARIO	PUNTOS CRÍTICOS EN LA PLANIFICACIÓN
EN TODOS LOS ESCENARIOS	<p>Planificación de las personas a vacunar:</p> <ul style="list-style-type: none"> Preparación de listados de personas a vacunar (tener en cuenta número de dosis por vial y el tiempo disponible para administrar las dosis desde que el vial se saca de la nevera, desde que se reconstituye, si procede, y desde que se realiza la primera perforación). Citar a un número de personas suplentes para evitar pérdida de dosis. Planificar la administración de la segunda dosis, si procede. <p>Disponibilidad del material necesario adicional: jeringuillas, agujas. Además de contenedores de seguridad para material utilizado, EPIs, material necesario para inyección, equipos informáticos para registro en SIV, material para atención de posible reacción adversa grave Formación de los equipos de vacunación.</p>
Disponibilidad inicial de la vacuna 1	<p>Disponibilidad de hielo seco o conservación de 2ª a 8ªC durante un máximo 5 días. Disponibilidad agujas y jeringuillas para la reconstitución de la vacuna. Disponibilidad de suero fisiológico al 0,9% para reconstituir la vacuna.</p>
Disponibilidad inicial de la vacuna 2	<p>Disponibilidad de congelador a -20ºC o conservación de 2 a 8ªC durante un máximo 7 días.</p>
Disponibilidad inicial de la vacuna 3	<p>Disponibilidad de nevera de 2 a 8ªC.</p>
Disponibilidad de vacunas 1, 2 y 3	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilidad de vacunas con características diferentes, viales multidosis con distinto número de dosis por vial, necesidad o no de reconstitución, volúmenes a administrar diferentes, distintas características de almacenamiento y administración. Para evitar errores, se recomienda planificación con agendas específicas (por ejemplo, citar a las personas que reciben vacuna 1 de 10-12 horas y las que recibirán vacuna 2 de 12-14 horas; o formación de equipos específicos según vacuna a administrar). Este es el escenario más complejo, es importante que los equipos de vacunación estén bien formados. Creación de protocolos para los equipos de vacunación¹² (ver sección Vacunación con equipos de vacunación específicos). Elaboración de materiales específicos, con información clara y concisa para ayudar a evitar errores de administración (ver anexos II y III)

4.5 Conclusiones

El programa de vacunación frente a COVID-19 supone varios retos en relación con los programas de vacunación habituales:

- Cadena de frío en el transporte y almacenamiento más exigente para algunas vacunas
- Manejo diferente a vacunas de calendario:
- Viales multidosis:
 - o Necesidad de reconstitución con disolvente o adyuvante.
 - o Uso de diferentes vacunas con diferentes formatos e instrucciones de manejo.
- Planificación de citaciones para evitar pérdida de dosis.
- Necesidad de mantener la distancia física durante el acceso para citación y a la vacunación (experiencia durante la campaña de vacunación antigripal).
- Características diferentes de registro.
- Consideración de posibles puntos de vacunación adicionales a los habituales.

En relación con la gestión de la logística y distribución y administración de las vacunas, deberán tenerse en cuenta los puntos siguientes:

- Se fijará el responsable del programa de vacunación COVID-19 en cada una de las CC AA.

- Se nombrará una unidad responsable de almacén para el control de las dosis de vacunas, registro de la llegada y control de la distribución y condiciones de almacenamiento.
- Se nombrará un responsable de vacunas COVID-19 en cada centro de vacunación.
- Se informará sobre todas las particularidades en relación con el mantenimiento, manipulación y administración de las vacunas a los equipos de vacunación.
- Se registrará cada vacunación en el sistema de información habilitado para ello y en la historia clínica del paciente y se informará al paciente sobre la vacuna administrada.
- Se notificarán los acontecimientos adversos tras la vacunación al SEFV-H, especialmente los desconocidos, poco frecuentes, los graves, errores de medicación con daño, así como las faltas de eficacia.
- Se elaborará un protocolo para cada una de las vacunas COVID-19 en el que se recoja toda la información pertinente (anexo I) y un protocolo para los equipos de vacunación¹².
- Se realizarán esquemas explicativos y carteles claros y concisos que ayuden en la información y formación de sanitarios.

4.6 Pasos siguientes

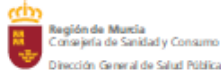
En cuanto la información de las características de las vacunas esté disponible y se establezcan los grupos prioritarios que recibirán la o las vacunas, será necesario actualizar la documentación y será fundamental establecer dónde, quién y cómo se realizará la vacunación.

Es fundamental la formación de los equipos de vacunación con antelación suficiente a que las vacunas estén disponibles, debiendo cubrir dicha formación también los aspectos sustanciales de la información que debe facilitarse a los usuarios de conformidad con la exigencia legal del deber de informar que recoge la Ley 41/2002 y normas autonómicas de desarrollo. Será necesaria la planificación de las personas que se van a citar y vacunar, sobre todo en las primeras etapas de disponibilidad de vacunas y si estas son exigentes desde el punto de vista de su conservación.

4.7 Anexos

4.7.1 Anexo I. Protocolo de vacunación Covid-19 (pendiente de elaboración)

4.7.2 Anexo II. Ejemplo de cartel que habrá que adaptarlo a vacunas covid-19



CAMPAÑA DE VACUNACIÓN CONTRA LA GRIPE PANDÉMICA A (H1N1) 2009

GRUPOS DE RIESGO

A **Trabajadores socio-sanitarios**, que incluyen los siguientes subgrupos:

- Todos los trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como hospitalaria, pública y privada.
- Personal empleado en residencias de la tercera edad y en centros de atención a enfermos crónicos que tengan contacto continuo con personas vulnerables.

Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, que incluyen los siguientes subgrupos:

- Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local.
- Simbionas.
- Servicios de protección civil.
- Personas que trabajan en los edificios de los servicios de emergencias sanitarias.
- Trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.

Personas mayores de 6 meses de edad que, por presentar una condición clínica específica, tienen un alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por el virus pandémico (H1N1) 2009. Estas condiciones clínicas son:

- Enfermedades cardiovasculares crónicas (incluyendo la hipertensión).
- Enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo el asma bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma moderada-grave persistente).
- Diabetes mellitus tipo I y tipo II con tratamiento farmacológico.
- Insuficiencia renal moderada-grave.
- Alcoholesismos y anemia moderada-grave.
- Asplenia.
- Enfermedad hepática crónica avanzada.
- Enfermedades neuromusculares graves.
- Pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por infección por VIH o por fármacos) o en los receptores de trasplantes.
- Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40).
- Niños/as y adolescentes, menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye.

Mujeres embarazadas.

TIPO DE VACUNA SEGÚN EDAD

B **Niños de 6 meses - 17 años**
Se recomienda la vacunación de los niños cuya edad esté comprendida entre 6 meses y 17 años pertenecientes a los grupos mencionados en apartado A con la vacuna pandémica Focetria en presentación monodosis. Los menores de 23 meses podrán ser de dos dosis separadas por 3 semanas. De 2 a 17 años, sólo una dosis.

C **Adultos de 18 años - 60 años**
Se recomienda la vacunación de los adultos de 18-60 años pertenecientes a los grupos mencionados en apartado A con la vacuna pandémica Focetria (multidosis). En caso de no disponer de ésta, se utilizará Pandemrix (multidosis).

D **Vacunación de mayores 60 años**
Se recomienda la vacunación de los mayores de 60 años pertenecientes a los grupos mencionados en apartado A con una dosis única de vacuna pan pandémica Focetria en presentación multidosis. En caso de no disponer de esta presentación, se utilizará la presentación monodosis.

E **Embarazadas**
Se recomienda la vacunación de embarazadas independientemente de su edad y de la fase de gestación con una vacuna pandémica en adyuvante. Por tanto no se utilizará el Focetria ni Pandemrix.

PANDEMRIX. Instrucciones de uso

Pandemrix se presenta en cajas de embalaje que contienen a su vez tres cajas.

Una grande contiene 50 frascos multidosis de suspensión de antígeno vacunal. Cada una de las otras dos pequeñas contiene 25 frascos de emulsión con adyuvante.

Cada uno de los 50 frascos multidosis contiene 1 Dosis de antígeno vacunal y cada uno de los frascos con adyuvante contiene 10 dosis del mismo. Por tanto, cada caja de embalaje contiene 500 dosis de vacuna.

Antes de proceder a la vacunación deben leerse los dos componentes, respetando SIEMPRE las buenas normas de asepsia durante todos los pasos de la manipulación.

A continuación se agitará y se inspeccionará visualmente para detectar cualquier partícula extraña o color no habitual.

Con una jeringa y aguja se extrae todo el contenido del frasco de adyuvante y se introduce en el frasco de antígeno. Agitar bien la mezcla hasta obtener un líquido blanquecino.

ANOTAR en este último frasco el nombre de la persona que ha hecho la mezcla, el día y la hora.

Una vez mezclados, el volumen de Pandemrix es de 5 mililitros, que corresponden a 10 dosis de vacuna (0,5 mililitros por dosis de vacuna).

Cada dosis se extraerá con una jeringa y aguja distinta. Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.

Si no se administran las 10 dosis, el frasco se almacenará en nevera. Si una vez almacenado se precisan más dosis, se sacará de la nevera y se agitará antes de proceder a extraer el líquido.

Una vez hecha la mezcla, la validez es de 24 horas conservada en nevera.

La vacuna se administra por vía intramuscular y se registrará, incluido el lote, en OMI-AP y en los impresos correspondientes.

Contraindicaciones
Anafilaxia al huevo, proteínas de pollo, ovalalbúmina, gelatinas o timocel.

FOCETRIA MULTIDOSIS. Instrucciones de uso



La vacuna no debe congelarse. Focetria multidosis tiene aspecto lechoso. Al despegar el frasco para administrar la primera dosis, ANOTAR el nombre del vacunador, hora y día.

Cada frasco contiene 10 dosis de vacuna, agitar bien antes de cada administración.

Limpie el caucho del emase con alcohol de 70% antes de insertar la aguja.

Se extraerá rápidamente con jeringa y aguja cada dosis de vacuna (0,5 mililitro).

Entre la administración de cada dosis se guardará el emase en frigorífico (2° a 8°). Una vez alcanzado el frasco, la caducidad es de 24 horas si se mantiene en las condiciones antes mencionadas.

No se preparará la vacuna que se prevé utilizar durante el día, antes de administrarla. De este modo evitaremos degradación y contaminación.

Antes de proceder a administrar la vacuna, dejar que alcance la temperatura ambiente.

La vía de administración es la intramuscular. Para cada administración se utilizarán jeringas y agujas nuevas. Las vacunas que se hayan extraído del frasco y no se hayan utilizado se descartarán y no se utilizarán en otros vacunados. La vacuna se registrará, incluido el lote, en OMI-AP y en los impresos correspondientes.

Contraindicaciones
Anafilaxia al huevo, proteínas de pollo, ovalalbúmina, leucocitos, neomicina o timocel.

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA E INTERCAMBIO DE VACUNAS

- Se pueden administrar simultáneamente con otras vacunas rutinarias, excepto con Cervarix, que se separará 3 semanas.
- Se pueden administrar simultáneamente con otras vacunas antigripales, aunque en diferentes lugares de inyección.
- Si la vacuna antigripal, estacional y pandémica no se administran simultáneamente, no hay que respetar ningún intervalo.
- Si el vacunado precisa de un régimen de dos dosis, se utilizará para ambas el mismo preparado.

Para más información visite: www.murciasalud.es/vacunaciongripa
Teléfonos de referencia Programa de Vacunaciones:
Área de Cartagena: 968 326 677. Área de Lorca: 968 444 749. Municipio de Murcia: 968 247 062. Resto de áreas: 968 362 249

4.7.3 Anexo III. Ejemplo de comunicación eficiente

Logística de Vacunas COVID-19

- 1.** Almacenamiento, distribución y administración diferente según la vacuna.
- 2.** Revisa la información continua respecto a:
 - La disponibilidad de vacunas
 - La fecha de caducidad de los lotes
 - La indicación de uso de las vacunas

	Vacuna 1	Vacuna 2	Vacuna 3
Almacenamiento máximo	-70°C durante ... -2-8°C durante... -Tª ambiente...	-20°C durante -2-8°C durante... -Tª ambiente...	-2-8°C durante... -Tª ambiente...
¿Hace falta reconstituir?	✓	X	X
Tipo de Administración	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular
Pauta 1 dosis	X	X	X
Pauta 2 dosis	✓	✓	✓
Intervalo entre dosis	21 días	1 messemanas
Población inmunodeprimida	¿?	¿?	X
Población priorizada	Población diana	Población diana	Población diana
Lugar de Vacunación	Hospital A Equipo de vacunación A	Hospital B Equipo de vacunación B	Hospital C Equipo de vacunación C

*Todo lo que figura en la tabla es hipotético. Se irá rellenando a medida que dispongamos de información.

4.8 Bibliografía

- ¹ World Health Organization 2020. Fair allocation mechanism for COVID-19 vaccines through the COVAX Facility. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/fair-allocation-mechanism-for-covid-19-vaccines-through-the-covax-facility> [consultado el 19 de octubre de 2020].
- ² World Health Organization. Presented by Alejandro Costa. Emergency vaccination and stockpiles Development of an operational plan for distribution of Ebola vaccines. Disponible en: https://www.who.int/immunization/diseases/ebola/Deployment_plan_for_vaccines.pdf?ua=1 [consultado el 19 de octubre de 2020].
- ³ World Health Organization 2016. Global Ebola Vaccine Implementation Team (GEVIT) Practical guidance on the use of Ebola vaccine in an outbreak response Disponible en: https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/gevit_guidance_may2016.pdf?ua=1 [consultado el 19 de octubre de 2020].
- ⁴ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 VACCINATION PROGRAM INTERIM PLAYBOOK FOR JURISDICTION OPERATIONS – October 29, 2020.
- ⁵ Centers of Disease Control and Prevention. Presentation by Kathleen Dooling, MD MPH. COVID-19 vaccine prioritization: Work Group considerations August 26, 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-08/COVID-08-Dooling.pdf> [consultado el 7 de octubre de 2020].
- ⁶ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. From the Factory to the Frontlines. The Operation Warp Speed Strategy for Distributing a COVID-19 Vaccine 2020. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/strategy-for-distributing-covid-19-vaccine.pdf> [consultado el 19 de octubre de 2020].
- ⁷ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020. Framework for Equitable Allocation of COVID-19 Vaccine. Washington, DC: The National Academies Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/25917/framework-for-equitable-allocation-of-covid-19-vaccine> [consultado el 19 de octubre de 2020].
- ⁸ Kartoglu UH, Moore KL, Lloyd JS. Logistical challenges for potential SARS-CoV-2 vaccine and a call to research institutions, developers and manufacturers. *Vaccine* 2020; 38; 5393–5395.
- ⁹ Vacunas pandémicas. Consideraciones y Recomendaciones de su utilización en el contexto actual. 2009. Ministerio de Sanidad y Política Territorial.
- ¹⁰ Campaña de vacunación frente al nuevo virus gripal pandémico (H1N1)2009. Ministerio de Sanidad y Política Territorial.
- ¹¹ Comisión Europea. EU Vaccine Strategy - Regulatory flexibility – Labelling and packaging flexibilities
- ¹² Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Servicio Murciano de Salud. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Consejería de Educación y Cultura. Dirección General de Atención a la Diversidad y Calidad Educativa. Protocolo para la administración de vacunas en los centros educativos. Disponible en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/316311-Protocolo_Vacunacion_profesionales_sanitarios_2020_Final.pdf consultado[9 de noviembre 2020].

5 Comunicación

5.1 Introducción

El desarrollo de una estrategia de comunicación puede contribuir a que el acceso a la vacunación sea efectivo, equitativo, cumpla con los principios éticos y se desarrolle con pleno respeto a la transparencia, como eje fundamental de toda decisión y políticas públicas y, en especial, de las adoptadas en el ámbito de la salud pública (artículo 3 f de la Ley General de Salud Pública¹). La adquisición de vacunas en una situación de emergencia como la actual no garantiza que las coberturas de vacunación que se alcancen sean las establecidas en los objetivos.

Un ejemplo de ello es lo ocurrido en la pandemia de gripe A(H1N1) del año 2009, en la que se adquirieron alrededor de 10 millones de vacuna específica frente al virus pandémico y se administraron menos del 20% a la población diana. Si bien es reseñable que la enfermedad fue moderada, y esto pudo contribuir a que no se consiguieran altas coberturas, también se debe destacar que, de los subcomités previstos a constituir en el *Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe*², el Subcomité de comunicaciones no se activó. Este Subcomité podría haber contribuido a la adecuada información sobre la situación y la justificación de la vacunación, así como haber contrarrestado los posibles efectos negativos en la percepción de la vacunación causados por información en los medios contra la vacunación (no analizado). Como resultado, las coberturas de vacunación de esta vacuna específica en personal sanitario fueron bajas, mientras que en este mismo grupo la vacunación frente a la gripe estacional en esa temporada aumentó³. Esto también se observó a nivel internacional⁴, algunos de los países que establecieron estrategias de comunicación durante esa pandemia como Suecia⁵ o Reino Unido⁶, consiguieron un alto nivel de confianza y obtuvieron mejores coberturas.

En relación con la percepción y actitud actual de la población ante las futuras vacunas frente a COVID-19, se observa una mayor reticencia que con otras vacunas. En concreto, diversos estudios muestran que en España, como en otros países de nuestro entorno, un número que estaría próximo a la tercera parte de la población afirma que no se vacunaría si hubiese una vacuna disponible y, adicionalmente, otro tercio manifiesta algún nivel de reticencia. Así, por ejemplo:

- La encuesta online de Ipsos en 27 países muestra a España (N=1.000) en una posición intermedia en términos de reticencia: si mañana hubiese una vacuna disponible, el 38% estaría seguro de ponérsela, mientras que el 11% manifiesta una posición totalmente en contra, el 17% reticencias importantes y, el 34% restante, manifiesta una posición abierta pero con algún nivel de reticencia. La causa de reticencia más frecuente es el miedo a los efectos adversos⁷.
- En el estudio financiado por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología con una muestra representativa de la población española mediante entrevista telefónica (N=2.100) se observa que el 32% se muestra muy favorable a recibir una eventual vacuna, el 36% estaría en una posición favorable, aunque con algunas reticencias, y el 23% muestra un nivel de reticencia alto ante una vacuna COVID-19, al que se añade un 9% que prefiere no responder. Los principales motivos de reticencia están relacionados con la rapidez de la investigación o el temor a los efectos negativos para su salud. En este estudio se observa que el perfil de las personas con percepción más positiva hacia la vacunación corresponde con un nivel educativo no superior, trabajadores por cuenta propia y cumplidoras de otras medidas de prevención frente a COVID-19^{8,9}.
- Según los datos que recoge el último Barómetro del CIS en su última encuesta publicada, el 43,8% de la población española no estaría dispuesta a administrarse la vacuna de inmediato

cuando llegue, y tan solo el 40,2% se la administraría. El 12,4% de los encuestados no se ha planteado ni siquiera la posibilidad de ponerse la vacuna¹⁰.

Uno de los principales motivos de reticencia es el miedo a las reacciones adversas que las vacunas puedan ocasionar, más aún cuando los medios de comunicación inciden repetidamente en los mecanismos establecidos para acelerar el proceso de fabricación y autorización de estas vacunas. De lo que no se informa adecuadamente es que, aunque se aceleren los procesos de autorización a nivel centralizado¹¹, estos **deben garantizar un alto nivel de calidad, eficacia y seguridad antes de que cualquier vacuna sea puesta a disposición de la población en la Unión Europea**. Ninguna vacuna será autorizada por las Agencias reguladoras si en los ensayos clínicos realizados no demuestran que disminuyen la incidencia de la enfermedad en la población a la que se le administra, es decir, que son eficaces, y que la mayoría de las reacciones adversas que producen son leves y reversibles. Este procedimiento de evaluación se realiza siguiendo el mismo proceso que el utilizado para autorizar otras vacunas presentadas a nivel europeo para su autorización. Además, el proceso de evaluación no finaliza con la autorización de las vacunas, sino que, tras su comercialización, su efectividad y seguridad siguen evaluándose regularmente de forma coordinada por las agencias reguladoras de la UE y la EMA. Ello permite valorar potenciales nuevos riesgos que al ser infrecuentes no se identificaron durante los ensayos clínicos y establecer si fuera necesario medidas para minimizarlos. La notificación de los acontecimientos adversos que puedan ocurrir tras la vacunación por parte del personal sanitario y de los ciudadanos, enviando una información completa, ayudará a identificar precozmente riesgos potenciales para su posterior evaluación; por ello es relevante insistir en este punto solicitando su colaboración.

Es importante distinguir con claridad que el hecho de que una vacuna sea nueva o lo sea frente a un nuevo virus y enfermedad, no significa que el proceso de la calidad en la fabricación de la misma también lo sea necesariamente. La fabricación de vacunas y, en general, el de cualquier medicamento, sigue un proceso de vigilancia de los puntos críticos muy exhaustivo utilizado desde hace décadas y científicamente muy contrastado y seguro.

Actualmente la información disponible sobre los ensayos clínicos que se están realizando con estas vacunas es, obviamente, por razones del tiempo transcurrido y el número de pacientes reclutados, limitada, como ocurre con muchos medicamentos nuevos, pero irá aumentando a medida que pase el tiempo. La estrategia de comunicación deberá ir cubriendo las diferentes etapas de disponibilidad de vacunas:

- **Etapas 0:** antes de la disponibilidad de vacunas. Proceso de desarrollo, evaluación y autorización de las vacunas (preautorización). Fase en la que nos encontramos en el momento de elaboración de este apartado.
- **Etapas 1:** disponibilidad de pocas dosis de vacunas. Grupos prioritarios a vacunar.
- **Etapas 2:** disponibilidad de mayor número de dosis. Estrategia de priorización de la vacunación.
- **Etapas 3:** cuando la vacuna esté ampliamente disponible. Programa de vacunación frente a COVID-19.

Este documento establece un marco de veracidad y transparencia que abarca el objetivo y actividades a realizar con la finalidad de conseguir una alta aceptación de la vacunación frente a COVID-19.

5.2 Principios de la Estrategia

Esta estrategia de comunicación se regirá por la aplicación de los siguientes principios:

- **Veracidad:** Se proporcionará información fundamentada en la evidencia científica disponible sobre los beneficios y riesgos de la vacunación.

- **Transparencia:** Se proporcionará en todo momento información veraz de forma clara y accesible que incluya también las incertidumbres.
- **Participación:** Se escucharán las dudas de la población y el personal sanitario con el fin de dirigir la estrategia de comunicación a responder a las necesidades existentes.
- **Equidad:** Se adaptarán los mensajes a la audiencia para garantizar que se comprende la información y, especialmente, se prestará atención específica a las personas con discapacidad.
- **Evaluación:** Se irán reevaluando periódicamente las informaciones que se vayan obteniendo sobre eficacia y seguridad de la vacuna para garantizar su veracidad y actualidad, y también se reevaluará la propia eficacia, impacto y comprensibilidad por la población, especialmente, por los grupos más vulnerables, de la propia estrategia de comunicación.

Estos principios se utilizarán para proporcionar información entendible sobre la importancia de la vacunación (beneficios y riesgos) a la población y al personal sanitario que garantice la toma de las mejores decisiones posibles en cada momento. También es clave proporcionar esta información para que pueda cumplirse con el deber legal de informar en el proceso de vacunación, conforme establece la Ley 41/2002 (Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica) y las normas autonómicas de desarrollo.

5.3 Objetivos de la comunicación

La estrategia de comunicación creará un marco de veracidad y transparencia capaz de dar respuesta a las dudas que puedan surgir en materia de vacunación frente a COVID-19 en los diferentes sectores de la población. Toda ella está centrada en subrayar la importancia de la solidaridad ciudadana en el momento presente, concretada en dos premisas fundamentales. Primera, que el acceso a la vacuna no solo es un derecho, sino que, para conseguir que resulte con una elevada efectividad, es importante que alcancemos la inmunidad de grupo, y ello exige una alta tasa de vacunación¹². Segunda, que la priorización en la distribución de las vacunas es una exigencia ineludible del momento actual de limitada disponibilidad de vacunas. Esta circunstancia tiene evidentemente un carácter temporal pero, en tanto se dé, resultará imprescindible seguir una estrategia de priorización orientada por el principio de necesidad. Sobre esa base, la estrategia tendrá los siguientes objetivos:

1. Informar al **personal sanitario** sobre el desarrollo, la autorización, los procedimientos de adquisición, la distribución y la utilización de las vacunas COVID-19 en las diferentes etapas de disponibilidad de las mismas, estableciendo sinergias con actores clave en la vacunación y transmisión de información veraz (participación de asociaciones de profesionales):
 - a) Asegurar la confianza en el proceso de evaluación, autorización y vigilancia de las vacunas tras su administración (evaluación continuada en la relación beneficio-riesgo).
 - b) Ayudar a entender la diferencia entre el proceso habitual de autorización de vacunas y el utilizado en la situación actual por las agencias reguladoras (EMA y AEMPS).
 - c) Concienciar de la necesidad de realizar priorización en la vacunación como un criterio de solidaridad y en consonancia con los datos de seguridad y eficacia de las vacunas.
 - d) Concienciar en el compromiso deontológico hacia las vacunas, de manera que transmitan a la población el ejemplo de protección de su salud para proteger a los demás.

- e) Recordar la importancia de notificar los acontecimientos adversos que pudieran aparecer tras la vacunación.
 - f) Facilitar el proceso de información a las personas que se van a vacunar.
2. Informar a la **población general** sobre el desarrollo, la autorización, distribución y utilización de las vacunas frente a COVID-19, contando con la participación de asociaciones poblacionales (asociaciones de pacientes):
- a) Comunicar sobre el proceso de evaluación, autorización de las vacunas y vigilancia continua tras su autorización así como responder a las dudas que puedan surgir.
 - b) Explicar los motivos de priorización en la vacunación como un criterio de solidaridad y en consonancia con los datos de seguridad de las vacunas.
 - c) Informar sobre las reacciones adversas de las vacunas identificadas antes de su autorización y tras la misma y la posibilidad de que la ciudadanía las notifique.
3. Evaluar las actividades de comunicación que se vayan realizando.

5.4 Actividades a realizar

OBJETIVO 1. Informar al **personal sanitario** sobre el desarrollo, la autorización, los procedimientos de adquisición, la distribución y la utilización de las vacunas COVID-19 en las diferentes etapas de disponibilidad de las mismas, estableciendo sinergias con actores clave en la vacunación y transmisión de información veraz (participación de asociaciones de profesionales):

- a) Asegurar la confianza en el proceso de evaluación, autorización y vigilancia continua de las vacunas (eficacia y seguridad y control económico).
- b) Ayudar a entender la diferencia entre el proceso habitual de autorización de vacunas y el utilizado en la situación actual por las agencias regulatorias (EMA y AEMPS).
- c) Concienciar de la necesidad de realizar priorización en la vacunación como un criterio de solidaridad y en consonancia con los datos de seguridad y eficacia de las vacunas.
- d) Concienciar en el compromiso deontológico hacia las vacunas, de manera que transmitan a la población el ejemplo de protección de su salud para proteger a los demás.
- e) Solicitar la colaboración notificando acontecimientos adversos que pudieran aparecer tras la vacunación

ACTIVIDADES:

- Realizar un estudio cualitativo en personal sanitario para conocer los motivos, percepciones, argumentos de sus dudas en materia de vacunación frente a COVID-19.
- Desarrollar un espacio Web en el que estén disponibles materiales sobre el desarrollo, la autorización, la distribución, la utilización y vigilancia de las vacunas COVID-19.
- Elaborar cuadros explicativos (*fact boxes*) con la información disponible sobre eficacia y seguridad de las vacunas.
- Elaborar materiales sobre las recomendaciones de vacunación frente a COVID-19, grupos priorizados y protocolo de administración de las vacunas.
- Dar visibilidad a los materiales elaborados a través de redes sociales, asociaciones y colegios de profesionales y sociedades científicas.
- Trabajar conjuntamente con sociedades científicas/asociaciones y colegios de profesionales para valorar las necesidades del personal sanitario y las posibilidades para darles respuesta.

- Desarrollar un *chatbot* a través de WhatsApp u otras aplicaciones en las que los y las profesionales puedan plantear sus dudas a la Administración.
- Elaborar vídeos cortos dirigidos a personal sanitario sobre cómo comunicar información sobre vacunas frente a COVID-19 a la población que atienden, incluyendo los motivos por los que se ha priorizado, así como información práctica sobre cómo almacenar las vacunas, cómo administrar las vacunas y cómo registrar la administración de la vacuna, y cómo notificar acontecimientos adversos que pudieran aparecer en las personas vacunadas.

OBJETIVO 2. Informar a la **población general** sobre el desarrollo, la autorización, distribución y utilización de las vacunas frente a COVID-19, contando con la participación de asociaciones poblacionales (plataforma de pacientes):

- a) Comunicar sobre el proceso de evaluación, autorización y vigilancia de las vacunas y responder a las dudas que puedan surgir.
- b) Explicar los motivos de priorización en la vacunación como un criterio de solidaridad, en consonancia con los datos de eficacia y seguridad de las vacunas.
- c) Informar sobre las reacciones adversas de las vacunas identificadas antes de su autorización y tras la misma.

ACTIVIDADES:

- Analizar los resultados de las encuestas poblacionales acerca de la vacuna frente a COVID-19 y reajustar la estrategia de comunicación a las necesidades planteadas.
- Desarrollar un *chatbot* a través de WhatsApp u otras aplicaciones en las que la ciudadanía pueda plantear sus dudas a la Administración.
- Elaborar materiales adecuados para informar sobre las principales dudas de la población obtenidas de diferentes fuentes (encuestas, *chatbot*, redes sociales...).
- Realizar infografías, *Fact Boxes* y otros materiales para informar a la población sobre la situación de la autorización, eficacia y seguridad de las vacunas frente a COVID-19 que sea fácilmente accesible y entendible.
- Elaborar materiales que comparen los datos obtenidos en las publicaciones de las vacunas que estarán disponibles en España con otras circunstancias o enfermedades.
- Elaborar y difundir materiales sencillos en colaboración con responsables COVID-19 en instituciones educativas.
- Distribuir a través de redes sociales la información y materiales elaborados.
- Establecer relaciones con las asociaciones de pacientes para ayudar a la difusión del material elaborado.
- Proporcionar material en distintos idiomas oficiales, para población extranjera y para sordos e invidentes.

OBJETIVO 3. Evaluar las actividades de comunicación que se vayan realizando.

ACTIVIDADES:

- Crear encuestas disponibles tras la visita de la página Web o la descarga de los materiales elaborados para evaluar los materiales y la comprensión de los mismos.
- Conocer el impacto de los materiales difundidos en los distintos canales utilizados (visualizaciones, retweets, etc.)
- Analizar las preguntas planteadas en los *chatbot* con el fin de valorar el entendimiento de los materiales elaborados.

5.5 Evaluación

Será fundamentalmente una evaluación de proceso, ya que es muy complicado aislar el efecto que pueda tener la estrategia de comunicación del resto de acontecimientos sanitarios, sociales y políticos.

5.6 Aspectos clave

- La comunicación se realizará preferiblemente por personal técnico, no político, que tenga credibilidad.
- Centrarse en el criterio de solidaridad al transmitir la priorización de la vacunación (la disponibilidad de pocas vacunas hace necesario que por solidaridad se dirijan a proteger a la población que más lo necesita, teniendo en cuenta la seguridad de las vacunas), es una priorización social.

5.7 Pasos siguientes

Previamente al desarrollo de la estrategia de comunicación se realizará una consulta a todos aquellos actores implicados en la vacunación (sociedades científicas, asociaciones y colegios de profesionales, asociaciones de pacientes, etc.) con la finalidad de considerar las inquietudes y propuestas de los diferentes colectivos en relación con la estrategia de vacunación. De esta manera, se invita a la participación y se recogen las necesidades a tener en cuenta en la estrategia de comunicación para conseguir una mejor aceptación de la vacunación frente a COVID-19.

En relación con la comunicación en el momento actual (etapa 0, antes de la disponibilidad de vacunas), se puede trabajar conjuntamente con el GT de comunicación formado para la campaña de comunicación de gripe, que agrupa diferentes asociaciones de profesionales y sociedades científicas, expertos en comunicación y ética, convocando también a la Plataforma de Organizaciones de Pacientes. Se consideran los siguientes aspectos:

- Elaborar los mensajes más relevantes para explicar:
 - o Los motivos por los que la vacunación frente a COVID-19 irá dirigida a algunos grupos de población, que se determinarán por un grupo técnico multidisciplinar y de manera reflexiva.
 - o Los motivos por los que se acortan los plazos previos a la autorización de las vacunas, sin que ello vaya en detrimento de la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas.
 - o Cómo se realiza la vigilancia del impacto de las vacunas una vez autorizadas.
 - o Los aspectos fundamentales de seguridad de las vacunas.
- Definir los canales más apropiados, de los definidos anteriormente, para comunicar en esta etapa.
- Los sanitarios juegan un papel fundamental en la comunicación a los ciudadanos. Se contará con su opinión desde esta primera etapa, manteniendo una reunión con diferentes asociaciones y colegios de profesionales/sociedades científicas para que puedan expresar sus inquietudes y necesidades en la estrategia de vacunación.
- Realizar una primera comunicación oral dirigida a la ciudadanía en la que expresen los aspectos siguientes:

- Se está trabajando en una estrategia de vacunación. Se establecerá una priorización de los grupos de población a vacunar con un enfoque solidario, en el que se tendrá en cuenta a las personas más vulnerables. Se tendrá en cuenta la opinión de los diferentes grupos sociales y sus preocupaciones.
- El acortamiento en los tiempos en la producción y autorización de una vacuna no significa recortar en su calidad o seguridad, y como para cualquier otro medicamento, su vigilancia tras la autorización permitirá la identificación temprana de cualquier potencial nuevo riesgo que por ser poco frecuente no se haya podido identificar antes de la autorización. Los protocolos y procesos de evaluación de las vacunas que se está utilizando para su autorización son los que ya existían y se han empleado en la evaluación de otras vacunas que ahora utilizamos.
- No crear falsas expectativas en cuanto al momento de inicio del programa de vacunación frente a COVID-19. Todavía se desconocen los detalles de los estudios necesarios para la autorización de las vacunas y los resultados de estos estudios. Dependiendo de ellos se establecerá el objetivo del programa de vacunación, igual que se hace de manera habitual con cualquier otro programa de vacunación.
- Tener vacunas eficaces y seguras proporcionará la herramienta con más impacto frente a la COVID-19, tanto a nivel individual como poblacional, pero no es la única herramienta. Hasta que la vacuna esté disponible, e incluso posteriormente a su autorización, hay que seguir recordando la importancia del uso de mascarillas, lavado frecuente de manos, ventilación de espacios cerrados y distanciamiento físico, del mantenimiento de las medidas de diagnóstico precoz, rastreo y aislamiento, y los cambios de conductas con el fin de reducir la propagación del virus.

Además, será necesario planificar y coordinar la comunicación necesaria durante la disponibilidad de vacunas.

5.8 Bibliografía

-
- ¹ Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. Publicado en el BOE el 5 de octubre de 2011. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-15623> [consultado 18 de octubre de 2020]
- ² Ministerio de Sanidad y Consumo. Actualización del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de gripe. Diciembre 2006. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/ActualizacionPlan_diciembre2006.pdf [consultado 7 de octubre de 2020]
- ³ Grau S, Luque S, Pi-Sunyer J. et al. Baja adhesión a un programa de Vacunación contra la gripe A (H1N1) pandémica 2009 entre el personal sanitario de una institución durante la fase pandémica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011; 29(4): 269-275.
- ⁴ Blasi F, Aliberti S, Mantero M, et al. Compliance with anti-H1N1 vaccine among healthcare workers and general population. *Clin Microbiol Infect Dis*, 2012; 18 (suppl. 5): 37-41.
- ⁵ Swedish WHO National Influenza Centre. The Influenza A(H1N1)2009 Pandemic in Sweden, 2009-2010. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/1d7096c2b65d45b499c924d76333272c/influenza-in-sweden-2009-2010.pdf> [consultado 7 de octubre de 2020]
- ⁶ Dame Deirdre Hine, DBE FFPH FRCP. The 2009 Influenza Pandemic. An independent review of the UK response to the 2009 influenza pandemic. Julio 2010. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/61252/the2009influenzapandemic-review.pdf [consultado 7 de octubre de 2020]

- ⁷ Ipsos (2020). Actitudes Globales frente a una Vacuna para el COVID-19. Global Advisor. 24 de Julio y 7 de Agosto de 2020.
- ⁸ Lobera J y Cabrera P. Estudio sobre la percepción social de aspectos científicos del COVID-19. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT). Julio 2020. Disponible en: https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/tablas_resultados_encuesta_vacunas_1era_oleada.pdf [consultado 16 noviembre 2020]
- ⁹ Lobera, J., Hornsey, M. y Díaz-Catalán, C.. Los factores que influyen en la reticencia a la vacunación en España. *Percepción social de la Ciencia y la Tecnología* 2018, 13-35.
- ¹⁰ Barómetro del Centro de Investigaciones Sociológicas. Octubre 2020. Disponible en: http://www.cis.es/cis/opencms/ES/NoticiasNovedades/InfoCIS/2020/Documentacion_3296.html.
- ¹¹ European Medicines Agency. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines. Mayo 2020. Disponible en : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-companies-covid-19#accelerated-procedures-for-covid-19-treatments-and-vaccines-section> [consultado 13 de octubre de 2020]
- ¹² Betsch, C., Böhm, R., Korn, L., & Holtmann, C. (2017). On the benefits of explaining herd immunity in vaccine advocacy. *Nature human behaviour*, 1(3), 1-6.

6 Seguimiento y evaluación de la vacunación

6.1 Introducción

Para monitorizar las estrategias de vacunación es esencial contar con registros adecuados. Esto garantizará que los datos de vacunación se recopilen adecuadamente y ayudará a la vigilancia posterior a la comercialización y las actividades de seguimiento.

Además, será necesario que los sistemas de farmacovigilancia realicen un seguimiento estrecho, con una evaluación continua de la seguridad de las vacunas que se vayan administrando.

Igualmente será necesario desarrollar estudios de efectividad postcomercialización (fase IV) en la población vacunada, que complemente los datos de los estudios realizados por las compañías farmacéuticas.

Finalmente, es necesario monitorizar también la aceptabilidad de la estrategia de vacunación entre la población, mediante estudios de investigación que profundicen en los motivos para confiar o dudar de la vacunación en la población y sectores específicos de población a vacunar

6.2 Registro de vacunación COVID-19 del SNS

Partiendo del trabajo previo de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones para homogeneizar la información obtenida de los registros y sistemas de información autonómicos, se está trabajando en la confluencia normalizada y estructurada de la información de estos sistemas o registros en un registro que albergue los datos de vacunación frente a COVID-19 de todo el país. En colaboración con las CCAA, se están desarrollando las estrategias necesarias para que todos los actos de vacunación frente a COVID-19 realizados por los equipos de vacunación puedan confluir en este registro. Este registro supondrá además un impulso al desarrollo de mejores sistemas de información de vacunación en nuestro país.

El objetivo del registro de esta vacunación es tener constancia de las dosis y de los tipos de vacunas frente a COVID-19 que se van administrando y en qué grupos de población. Además, se utilizará para calcular las coberturas de vacunación que se van alcanzando de manera paulatina. En este registro se incluirá toda la población diana de vacunación que se vaya priorizando en función de la disponibilidad y tipo de vacunas.

Se recogerán variables de identificación de la persona vacunada, la localización de la vacunación, datos de la vacuna administrada y el motivo o indicación de vacunación. Se establecerá el procedimiento de pseudonimización y se cumplirá con la normativa vigente de protección de datos.

El registro será interoperable con otros registros puestos en marcha durante la pandemia de COVID-19, como SERLAB.

6.3 Vigilancia de la seguridad de las vacunas administradas

El seguimiento de la vigilancia de la seguridad de las vacunas corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la red de agencias de los países de la Unión Europea coordinada por la EMA, y la participación de Comunidades Autónomas. La AEMPS está elaborando un plan específico de la vigilancia de seguridad de las vacunas. A continuación se incluye un resumen de los procesos identificados hasta la fecha.

6.3.1 Notificación espontánea de acontecimientos adversos tras la vacunación

Para identificar posibles nuevos riesgos, es esencial la notificación de acontecimientos adversos tras la vacunación por los profesionales sanitarios o los propios ciudadanos vacunados. Estas notificaciones se realizan al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente a través de <https://www.notificaRAM.es>, o de cualquier otro medio a su disposición. Dichos centros conforman el Sistema Español de Farmacovigilancia, coordinado por la AEMPS, e integran todos los casos notificados en España en la base de datos FEDRA, incluidos los que se notifican a través de las compañías farmacéuticas.

La promoción de la notificación de sospechas de reacciones adversas debería tenerse en cuenta en las campañas de información dirigidas al profesional sanitario y la ciudadanía, de forma que se fomentará la notificación por parte de profesionales y población general.

El Sistema español de Farmacovigilancia analizará de forma continua estos datos para determinar si existe un riesgo potencial no conocido que necesite una evaluación más profunda y colaborará en la elaboración de informes con los acontecimientos adversos que se notifiquen, que se darán a conocer en un formato aún por determinar. Para contextualizar estos datos, se dispondrá de los datos de cobertura vacunal desglosados por edad y género. Además, la AEMPS realizará una consulta diaria de los casos notificados con el fin de identificar casos de consideración especial.

Las notificaciones recogidas en España se compartirán con el resto de agencias europeas así como con la OMS. La AEMPS a su vez tiene acceso a los casos recogidos por otros países, a través de la base de datos europea (Eudravigilance^{1,2}) y de la OMS (Vigibase). Así se amplifica la capacidad y la agilidad en detectar posibles nuevos riesgos. Se dispone además de un sistema de intercambio de información urgente entre los países, en caso de que aconteciera cualquier circunstancia que requiriera transmisión inmediata.

Una vez se valida la posibilidad de un nuevo riesgo (señal), el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) realiza una evaluación más profunda teniendo en cuenta todos los datos disponibles para confirmar/descartar el riesgo y recomendar la realización de estudios específicos para caracterizarlo o en caso de que exista información suficiente, medidas para minimizarlo. Los nuevos riesgos confirmados formarán parte de la ficha técnica y prospectos de los medicamentos y se comunicarán además bien de forma expeditiva o bien a través de la página web sobre estas vacunas.

6.3.2 Estudios observacionales

En paralelo a los sistemas de notificación de acontecimientos adversos, se pondrán en marcha una serie de estudios que complementarán la información arriba mencionada.

La AEMPS participa en el estudio europeo denominado ACCESS³, a través del programa BIFAP. La base de datos BIFAP es una base de datos informatizada de registros médicos pseudonimizados de Atención Primaria para la realización de estudios farmacoepidemiológicos^{4,2}, que cuenta con la colaboración de Comunidades Autónomas y el apoyo de las principales sociedades científicas implicadas. Actualmente integra datos de más de 14 millones de pacientes. En este proyecto se calcularán las incidencias basales de una amplia lista de acontecimientos denominados de especial interés utilizando un grupo de bases de datos similares a BIFAP de 7 países europeos. Esto permitirá:

- realizar un seguimiento de la población vacunada para determinar si estas incidencias basales pudieran aumentar tras la vacunación, lo que será objeto de estudio inmediato.
- realizar análisis específicos con FEDRA analizando si los acontecimientos de especial interés observados (es decir, notificados) exceden los esperados obtenidos de la población BIFAP.

Para todo lo anterior es indispensable que la información sobre la vacunación se registre en la historia clínica de la persona vacunada.

De forma bimestral se extraerán las incidencias de acontecimientos de especial interés globales y de las Comunidades Autónomas participantes en el programa de envío bimestral de los datos (actualmente 4 millones de pacientes), y semestralmente de todas las que participan en el programa BIFAP (más de 14 millones de pacientes).

Es probable la participación futura en estudios que valoren otros aspectos de la seguridad de la vacuna que se irán determinando cuando aparezca la necesidad de realizarlos.

Por otra parte, se obligará a los laboratorios titulares de la autorización de comercialización a desarrollar un programa de estudios observacionales de seguimiento de la vacuna para identificar y/o caracterizar nuevos riesgos, que se integrarán en sus planes de gestión de riesgos.

6.3.3 Otras fuentes de información

Los titulares de autorización de comercialización de estas vacunas tendrán la obligación de realizar informes periódicos de seguridad más a menudo que las obligaciones que se imponen para otros medicamentos, siendo en principio mensuales. Estos informes incluyen todos los datos de seguridad de los que tienen conocimiento en el periodo de tiempo que abarca el informe.

También se tendrá acceso a las posibles actuaciones de agencias reguladoras de fuera de la UE. A través de la participación en las reuniones del grupo ICMRA, coalición internacional de autoridades reguladoras, se compartirán prácticas de vigilancia de las vacunas, que se podrán incorporar al plan de vigilancia de la seguridad de las vacunas.

6.3.4 Colaboraciones

Se establecerá un circuito de comunicación fluido entre la AEMPS y la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, y con las Comunidades Autónomas a través de sus Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y Servicios de Salud Pública.

También se reforzará la colaboración con las Unidades de Seguridad del paciente para asegurar que los acontecimientos adversos relacionados con errores de medicación en el uso de vacunas frente a la COVID-19 estén disponibles.

6.4 Estudios de efectividad de la vacunación

La evaluación de la efectividad de la vacuna en sus condiciones operativas de aplicación es fundamental para orientar las decisiones sobre el programa de vacunación en su conjunto. Para estimar los efectos totales de la vacuna se debe considerar su efectividad para evitar infecciones o, en casos que adquieran la infección a pesar de la vacunación, la posible modificación del cuadro clínico, produciendo cuadros de menor gravedad, o reducción de la transmisibilidad. Para capturar todo el abanico de efectos es preciso realizar diferentes tipos de estudios de forma complementaria. La existencia de un registro de vacunación facilitará la medición objetiva del estatus vacunal para la realización de estos estudios. Los estudios que se están valorando incluyen:

- **Estudios basados en fuentes de información poblacionales:** la existencia de un registro universal de pruebas diagnósticas y de vacunación interoperables permitirá realizar estudios poblacionales comparando casos y no casos en función de su estatus vacunal, si bien no discriminarán por el motivo de petición de la prueba.

Además, se podrán realizar estudios de efectividad vacunal utilizando la base de datos **BIFAP**⁵, descritas en el apartado 6.3. Actualmente, con el fin de poder utilizar BIFAP como fuente de información para la investigación de la COVID-19, se está procediendo a actualizar con mayor frecuencia los datos y a extraer datos de fuentes de información adicionales, de forma que ya se cuenta con información de la historia clínica de unos 6 millones de pacientes. Se podrá participar

en estudios de efectividad en colaboración con la AEMPS y con otros países de la Unión Europea en el marco del estudio ACCESS⁶. El proyecto ACCESS, coordinado por la EMA, tiene como objetivo establecer una infraestructura a nivel europeo para estudiar la cobertura, seguridad y eficacia de las futuras vacunas COVID-19, siguiendo la metodología del test negativo a partir de los casos detectados. Esta base aportará información homogénea en cuanto a los sujetos incluidos y el seguimiento de los mismos.

- **Estudios sistemáticos basados en la práctica clínica en el marco de estrategias de vigilancia centinela:** las redes de vigilancia centinela, tanto en atención primaria como hospitalaria, identifican casos de infección respiratoria aguda (IRA) o IRA grave que cumplen una definición de caso y realizan una toma sistemática de muestra respiratoria para el diagnóstico de virus respiratorios. La recogida de información específica en los casos identificados consigue soslayar los posibles sesgos de los estudios observacionales basados en fuentes de información poblacionales. Se pueden anidar estudios epidemiológicos de tipo test-negativo en este tipo de estructuras, un diseño ampliamente aceptado para la evaluación de la efectividad vacunal frente a otros virus como la gripe. Estos estudios se vienen desarrollando en el marco de colaboraciones europeas como I-MOVE desde 2008 y IMOVE-COVID19 desde abril de 2020⁷.
- **Estudios epidemiológicos *ad hoc*:** se podrán plantear otros estudios como el seguimiento de pacientes hospitalizados para la observación de resultados clínicos en función del antecedente de vacunación o el estudio de brotes epidémicos para observar la protección frente a infección, incluyendo asintomáticos, o la transmisibilidad a partir de casos vacunados.
- **Estudios de impacto:** la observación de los cambios en la onda epidémica tras la introducción de la vacuna permitirán estudiar el efecto sobre la población en su conjunto, incluyendo los efectos indirectos sobre la población no vacunada, protegida por la inmunidad de grupo.

6.5 Estudios de seguimiento de la aceptabilidad de la estrategia

Se está desarrollando una encuesta cuantitativa que explore las opiniones de la población acerca de la vacunación frente a COVID-19 que permita conocer mejor la aceptabilidad de la vacuna y las causas de duda o posible rechazo. Esta encuesta se está realizando en varias oleadas, la primera en agosto de 2020, una segunda en noviembre de 2020 y se espera realizar una tercera oleada para valorar la evolución de las opiniones.

Por otro lado, se realizará un estudio cualitativo para profundizar en la aceptabilidad de la vacunación frente a COVID-19 en profesionales sanitarios por su papel en la pandemia y en el éxito de la estrategia de vacunación.

Adicionalmente, se recogerán los resultados de otras encuestas realizadas por otros organismos o instituciones, que se realicen con participación de personas de España.

6.6 Evaluación de la estrategia

Se deberá realizar una evaluación continua de la estrategia en cuanto a estructura, proceso y resultado. Para ello, se elaborarán los indicadores fundamentales que deben irse midiendo y documentando.

6.7 Bibliografía

- ¹ Eudravigilance. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
- ² Organización Mundial de la Salud. Vigibase. Disponible en <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
- ³ Universidad de Utrecht. Monitoring benefits and safety of the new corona vaccines – News – Universiteit Utrecht. Disponible en: <https://www.uu.nl/en/news/monitoring-the-benefits-and-safety-of-the-new-corona-vaccines> [consultado 16 noviembre 2020]
- ⁴ Maciá MA; Gil M, Huerta C, et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2020:1-10
- ⁵ BIFAP. Disponible en: <http://www.bifap.org/> [consultado 16 noviembre 2020]
- ⁶ Francisco, Estela Mrianda. Ema Commissions Independent Research to Prepare for Real-World Monitoring of COVID-19 Vaccines. European Medicines Agency. ACCESS (vACCine Covid-19 monitoring readinESS) project. Mayo 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-commissions-independent-research-prepare-real-world-monitoring-covid-19-vaccines> [consultado 16 noviembre 2020]
- ⁷ I-MOVE (Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe). Disponible en: <https://www.imoveflu.org/i-move-covid-19/> [accedido 16 noviembre]