RECOMENDACIONES DE **VACUNACIÓN** PARA **ADULTOS** Y **MAYORES**

2023-2024

Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

Las vacunas protegen tu salud y la de los que te rodean

RECOMENDACIONES DE **VACUNACIÓN** PARA **ADULTOS** Y **MAYORES**

20**23**-20**24**

Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

Las vacunas protegen tu salud y la de los que te rodean

A efectos de transparencia, le informamos que Sanofi ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Sanofi.

Sanofi recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

© Sociedad Española de Geriatría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57 · 28006 Madrid
www.segg.es

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento (ya sea gráfico, electrónico, óptico, químico, mecánico, magnético, fotocopia, etc.) y el almacenamiento o transmisión de sus contenidos en soportes magnéticos, sonoros, visuales, o de cualquier otro tipo sin permiso expreso del titular del copyright.

ISBN: 978-84-09-59388-0

El contenido científico del documento es responsabilidad exclusiva de los autores.

Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Y MAYORES 2023-2024

Coordinadora

Dra. Esther Martínez Almazán
Médico Especialista en Geriatría. Jefa de Estudios. Unidad Docente Multiprofesional de Geriatría.
Hospital de la Santa Creu. Tortosa. Tarragona

AUTORES (por orden alfabético)

Dra. Lizzeth Canchucaja Gutarra
Médico especialista en Geriatría.
Centro Fórum - Parc de Salut Mar. Barcelona

Dr. José Gutiérrez Rodríguez
Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Geriatría.
Hospital Monte Naranco. Oviedo.
Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)

Dr. Gregorio Jiménez Díaz
Médico Especialista en Geriatría. Jefe Servicio de Geriatría.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Dra. Eva María López Álvarez
Médico Especialista en Geriatría.
Área de Gestión Clínica de Geriatría. Hospital Monte Naranco-HUCA. Oviedo. Asturias

Dr. José Manuel Marín Carmona
Médico Especialista en Geriatría.
Coordinador del Centro de Envejecimiento Saludable. Ayuntamiento de Málaga

Dra. Esther Martínez Almazán
Médico Especialista en Geriatría. Jefa de Estudios. Unidad Docente Multiprofesional de Geriatría.
Hospital de la Santa Creu. Tortosa. Tarragona

Dr. Jaime Rodríguez Salazar
FEA Geriatría. Servicio de Geriatría.
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid

Dr. Francisco Suárez García
Médico especialista en Geriatría.
Fundación Hospital de Avilés.

Dr. Guzmán Tamame González
Médico Especialista en Geriatría y Medicina Familiar y Comunitaria.
Residencia PP.MM. “Los Tres Árboles”. Zamora. Gerencia de Servicios Sociales de la Junta de Castilla y León. Zamora

Dra. Raquel Vial Escolano
Geriatra.
Hospital Sagrado Corazón de Jesús. Huesca

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN 3

1. FUNDAMENTOS GENERALES DE LAS VACUNAS 6
   1.1. Edad de administración 6
   1.2. Tipos de vacunas 8
   1.3. Intervalos de administración 8
   1.4. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos 11
   1.5. Intercambio de vacunas entre diferentes preparados comerciales 11
   1.6. Contraindicaciones y precauciones 12
   1.7. Vías y técnica de administración de las vacunas 14
   1.8. Seguridad vacunal 16
   1.9. Manipulación y conservación de vacunas 17
   1.10. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario 18
   1.11. Futuros desafíos 19

2. RETOS EN LA VACUNACIÓN DE LOS ADULTOS MAYORES DE 60 AÑOS 25
   2.1. Envejecimiento de la población en España 26
   2.2. Envejecimiento satisfactorio y mayor susceptibilidad frente a enfermedades infecciosas 26
   2.3. Importancia de la vacunación como estrategia de prevención en las personas mayores 27
   2.4. Retos de la vacunación 29
   2.5. Lecturas recomendadas 32

3. LA VACUNA DE LA GRIPE 33
   3.1. Epidemiología de la gripe 33
   3.2. Inmunosenescencia y gripe 34
   3.3. Características clínicas de la gripe 34
   3.4. Impacto sanitario y social de la gripe 36
   3.5. La vacuna antigripal (VG) 37

4. VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA 53
   4.1. Introducción: 53
   4.2. La vacuna antineumocócica 55
   4.3. Recomendaciones de vacunación 58

5. DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA 65
   5.1. Epidemiología 65
   5.2. Vacunas disponibles para la inmunización del adulto 72
   5.3. Vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina: recomendaciones de la SEGG 74

6. VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER 81
   6.1. Etiología 81
   6.1. Epidemiología 82

6.2 Factores de riesgo 84
6.3 Manifestaciones clínicas del hespes zóster y complicaciones 84
6.4 Vacunas para el Herpes Zóster 85
6.5 Recomendaciones del Ministerio de Sanidad 88
6.6 Vacunaciones con HZ/su en situaciones especiales 90

7. VACUNAS DE APLICACIÓN NO SISTEMÁTICA 93
7.1 Enfermedad meningocócica invasora (EMI) 94
7.2 Haemophilus Influenzae tipo b (Hib) o Bacilo de Pfeiffer 97
7.3 Hepatitis A 104
7.4 Hepatitis B 108

8. VACUNAS FRENTE AL SARS-CoV-2 117
8.1 Epidemiología del SARS-CoV-2 117
8.2 Características clínicas del SARS-CoV-2 118
8.3 Impacto sanitario, social y económico del SARS-CoV-2 119
8.4 La vacunación, clave para el control del SARS-CoV-2 122
8.5 Nuevas variantes y protección de la vacunación frente a COVID-19 126
8.6 Vacunas COVID-19 adaptadas a nuevas variantes 127
8.7 Recomendaciones oficiales de vacunación desde el inicio de la pandemia 127
8.8 Personas con inmunosupresión 130
8.9 Vacunas disponibles para la temporada 2023-2024 en España 131
8.10 Coberturas de vacunación 135

9. VRS (virus respiratorio sincitial) 141
9.1 Introducción 141
9.2 Manifestaciones clínicas 142
9.3 Morbi – mortalidad 142
9.4 Factores de riesgo 143
9.5 Diagnóstico 144
9.6 Tratamiento 145
9.7 Diagnóstico diferencial 145
9.8 Prevención 146
9.9 Vacunas frente al VRS 147
9.10 Conclusiones 151

10. PRINCIPALES VACUNAS Y RECOMENDACIONES PARA VIAJEROS 159
10.1 Introducción 159
10.2 Consulta preparatoria para viajeros a destinos internacionales 160
10.3 Valoración especializada 162
10.4 Recomendaciones de vacunación en viajeros mayores 163
10.5 Vacunas en desarrollo 165
10.6 Profilaxis antipalúdica 169
10.7 Medidas de reducción del riesgo de infecciones según las vías de transmisión 170
10.8 Enfermedades transmitidas por vectores 171
10.9 Diarrea del viajero 171
10.10 Medidas de reducción de riesgos no infecciosos 175

INTRODUCCIÓN

Esther Martínez Almazán

Coordinadora del grupo de Vacunas e Infecciones de la SEGG

Cuando desde la Geriatría proponemos un modelo de envejecimiento saludable, estamos apostando por un modelo preventivo basado en 4 pilares que son: el ejercicio físico, la nutrición, la actividad social y por supuesto, la vacunación.

La vacunación en las personas mayores se enfrenta al fenómeno de la inmunosenescencia, que condiciona una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas y una menor respuesta a las vacunas, al disminuir tanto la inmunidad natural como la adquirida.

Para hacer frente al envejecimiento del sistema inmune en los últimos aós estamos asistiendo a un auge en la investigación y en el desarrollo de nuevas vacunas cada vez más eficaces y especialmente diseñada para la población mayor.

En esta nueva revisión de las "Recomendaciones de vacunación 2023/24 de la SEGG" se hace un extenso repaso de las vacunas recomendadas de manera sistemática para mayores (gripe, difteria, tétanos y tosferina, neumococo y Herpes Zoster), así como de las vacunas de aplicación no sistemática (Hepatitis A y B, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), varicela, meningococo), se incluyen las últimas actualizaciones sobre la SARS-CoV2 y también las recomendaciones para mayores viajeros, que constituyen una proporción en aumento. Como novedad, esta temporada se incorpora un capítulo que recoge las últimas evidencias de las nuevas vacunas frente al Virus Respiratorio Sincitial (VRS) aprobadas recientemente en EE.UU, y que esperemos estén autorizadas en Europa para la próxima campaña invernal.

Con el documento queremos dar respuesta a preguntas tales como: ¿Se puede administrar la vacuna frente al neumococo junto con la de la gripe, o junto a la del Herpes Zoster?, ¿Cuáles son las mejores vacunas antigripales en nuestros mayores?, ¿Cómo completar una vacunación frente al tétanos en un paciente con una herida sucia?, ¿Con qué vacunar a una persona mayor institucionalizada y con pauta incompleta frente al SARS-CoV2?

Por último, desde el grupo de Vacunas e Infecciones de la SEGG, uno de los retos a los que nos enfrentamos en la práctica asistencial es a la implantación de manera sistemática del calendario vacunal del mayor. A pesar de que ya existen vacunas específicas para mayores, y de que se ha demostrado que la vacunación es

una de las estrategias coste-efectivas más importantes en la prevención primaria de las enfermedades infecciosas, en el adulto mayor no recibe las mismas prioridades que la vacunación infantil. Sirva este documento de "Recomendaciones" para dar difusión, recopilar los conocimientos de los últimos avances y servir de palanca de cambio.

1. FUNDAMENTOS GENERALES DE LAS VACUNAS

Gregorio Jiménez Díaz

Las vacunas constituyen uno de los mayores logros de salud pública del último siglo y se estima que salvan entre 3.5 y 5 millones de vidas cada año; sin embargo, reducir las bajas tasas de vacunación que se observan en adultos supone una multitud de desafíos en la implementación de las recomendaciones de vacunación en este grupo de edad[1], ya que a pesar de los beneficios comprobados, la cobertura de vacunación casi siempre es deficiente en los adultos, incluso en países donde el acceso al punto de atención es gratuito o está incluido en las carteras de servicio de los sistemas de salud. A pesar de la creencia común de que en los países de altos ingresos las enfermedades infecciosas son menos importantes para la salud que las no transmisibles, esta creencia debe cuestionarse cuando se trata de adultos mayores y debemos empezar a concienciar a la población de que, junto con el mantenimiento de una actividad física adecuada y una dieta saludable, la vacunación debe contemplarse como uno de los pilares del envejecimiento saludable[2].

El objetivo de la vacunación es inducir una respuesta inmunitaria protectora al patógeno diana sin el riesgo de contraer la enfermedad y sus posibles complicaciones[3]. Las vacunas se componen de un extracto del patógeno inactivado, atenuado, proteína purificada, sola o con adyuvante, o ácido nucleico (ARN o ADN), que al administrarse a un organismo por distintas vías (bien por escarificación, subcutánea, intradérmica, intramuscular, oral o intranasal) va a producir un efecto inmunológico, que conlleva por un lado la activación de células del sistema inmune y por otro el desarrollo de memoria inmunológica a largo plazo.

La inmunización activa es la inducción y producción de una respuesta inmunitaria específica protectora como consecuencia de la administración de un producto inmunobiológico con el objetivo de inactivar, destruir o suprimir al agente infeccioso patógeno. Su mecanismo de acción se basa en la respuesta del sistema inmune frente a un antígeno, tanto de tipo humoral, mediante la generación de anticuerpos, como celular y en la memoria inmunológica que se caracteriza por la persistencia de anticuerpos y la generación de células de memoria que se pueden reactivar rápidamente tras la exposición posterior al mismo patógeno.

Las características fundamentales de las vacunas son la inmunogenicidad, la seguridad, la eficacia, la estabilidad, la efectividad y la eficiencia. La respuesta vacunal entre diferentes sujetos varía en función de múltiples factores como el tipo de vacuna, la naturaleza y la dosis del antígeno vacunal, la vía de adminis-

tración, la edad de la persona y el estado de salud de su sistema inmunitario[4].

1.1 Edad de administración

Las recomendaciones basadas en la edad se establecen en función de los riesgos que presenta un grupo etario ante una determinada infección, así como los riesgos de ese grupo a padecer complicaciones en su salud y la respuesta esperada a una vacunación específica. El límite inferior de un determinado grupo de edad en riesgo a la exposición de una infección lo marca la edad más joven de dicho grupo donde haya podido constatarse la eficacia y la seguridad de la vacuna apropiada.

En cuanto a la vacunación en el adulto mayor, se comprueba que a medida que las poblaciones envejecen en todo el mundo se produce una carga cada vez mayor de enfermedades prevenibles con vacunas en esta población; en este sentido, diversos estudios han demostrado que la vacunación de adultos contra algunas enfermedades comunes mejora drásticamente la salud y la calidad de vida de las personas mayores[5], tal y como demuestran las intervenciones llevadas a cabo con la vacunación frente a la gripe y a la enfermedad neumocócica, que consiguen reducción de la incidencia de patología cardio y cerebrovascular, así como una menor utilización de recursos sanitarios [5, 6, 7]

1.2 Tipos de vacunas

Según su integrante antigénico, las vacunas se clasifican en víricas y bacterianas. Según su composición pueden ser monovalentes, polivalentes o combinadas y según la tecnología de producción, pueden ser vivas, inactivadas, sintéticas o recombinantes. La mayoría de las vacunas vivas que se utilizan son “vivas atenuadas”, lo que significa que el microbio en la vacuna está vivo, pero se ha debilitado (atenuado) a través de pases en serie en cultivos o se ha producido a través de tecnología genética. Las vacunas vivas deben replicarse para inducir una respuesta inmune y existen diversos factores que pueden interferir con esta replicación lo que constituye un determinante clave en los principios de sincronización y espaciamiento de la vacuna viva. Algunas vacunas descritas como “vivas atenuadas”, como la vacuna Jynneos Smallpox/Monkeypox, no se replican y a los efectos de las recomendaciones de tiempo y espaciamiento, se comportan como vacunas “no vivas”[8, 9].

La mayoría de las vacunas requieren más de una dosis para generar inmunidad y en algunos casos son necesarias revacunaciones para mantener esa inmunidad.

Las vacunas obtenidas de polisacáridos bacterianos no conjugados no son capaces de inducir una respuesta dependiente de linfocitos T y las dosis repetidas pueden incrementar el nivel de protección sin, necesariamente, incrementar el título de anticuerpos de la primera dosis. El proceso de conjugación de un polisacárido con una proteína transportadora mejora la efectividad de una vacuna de polisacáridos mediante la inducción de una respuesta T-dependiente.

Muchas de las vacunas que estimulan tanto la inmunidad celular como la producción de anticuerpos neutralizantes (por ejemplo, las vacunas de virus vivos) suelen inducir inmunidad duradera, incluso si las concentraciones de anticuerpos decaen con el tiempo tras la vacunación. La exposición posterior al virus salvaje provoca habitualmente una respuesta anamnésica rápida que impide la viremia[10].

Algunas vacunas pueden mejorar tanto su eficacia como su efectividad y eficiencia mediante la utilización de adyuvantes[11]. Los adyuvantes son sustancias que pueden mejorar y modular la inmunogenicidad del antígeno al acelerar, prolongar o aumentar la respuesta inmune. Los adyuvantes no suelen ser necesarios para las vacunas vivas atenuadas porque estas replican y mejoran activamente la respuesta inmune, sin embargo, se usan con frecuencia para vacunas de subunidades ya que estas vacunas contienen menos antígenos y carecen de algunos de los componentes intrínsecos presentes en patógenos completos que desencadenan la respuesta inmune innata, por lo que es menos probable que se logre una respuesta adaptativa. Tanto o más importante que el aumento de la intensidad de la respuesta es el direccionamiento de esta hacia uno o varios de los componentes y/o mecanismos que la estimulan; es decir si aumenta fundamentalmente una respuesta mediada por anticuerpos y cuáles de sus clases y subclases son las que más se incrementan. El adyuvante ideal debería tener el potencial de conseguir los siguientes beneficios:

- Reducir la cantidad de antígeno vacunal incluido en la vacuna o el número de dosis de vacuna, lo que conlleva la disponibilidad de un mayor número de vacunas y un aumento de la cobertura.
- Superar la posible competición antigénica en las vacunas combinadas.
- Incrementar la estabilidad del antígeno vacunal.
- Incrementar la amplitud de la respuesta inmunitaria y así extender la protección frente a cepas heterovariantes.
- Extender la duración de la respuesta inmunitaria estimulando una intensa proliferación clonal de células B y Th de memoria que garantice la persistencia de los anticuerpos y la inmunidad celular Th.
- Estimular la proliferación clonal de células Tc, efectoras y de memoria, para obtener una buena respuesta inmunitaria frente a enfermedades cuya prevención depende, al menos en parte, de los linfocitos Tc o efectores.
- Incrementar la respuesta inmunitaria en poblaciones especiales, como en personas mayores o inmunodeprimidos, en las que las respuestas suelen ser menores.
- Mantener un nivel de seguridad aceptable.

Las vacunas combinadas agrupan en un único preparado los componentes separados de distintas vacunas. Reciben la autorización de comercialización cuando demuestran:

a) No presentar inmunogenicidad o eficacia protectora inferior a sus componentes individuales.
b) Mantener su estabilidad por un periodo de tiempo razonable (18-24 meses).
c) Requieren la misma edad de administración para cada uno de ellos.
d) Demuestran producir una mínima reactogenicidad local y general.
e) No mostrar interferencia inmunológica entre los antígenos que contiene.
f) Exista la posibilidad de integrarse en el calendario de vacunación.

g) Que se ofrece en un volumen de inyección aceptable [9, 12].

Al disminuir el número de inyecciones, las vacunas combinadas ofrecen una serie de ventajas: incrementan la cobertura vacunal, reducen los costes logísticos y de almacenamiento, evitan la proliferación de actos médicos para un mismo paciente, simplifican los programas de vacunación y facilitan la unificación de pautas vacunales [10].

A raíz de la reciente pandemia originada por el SARS-CoV-2, han obtenido marcada relevancia las vacunas basadas en ARN mensajero. A pesar de resultar una aparente novedad, se trabaja en este tipo de vacunas desde hace décadas, ya que se han estudiado diferentes versiones de vacunas de ARNm contra la influenza, el zika, la rabia y el citomegalovirus. El interés en estas vacunas aumentó porque tienen la ventaja de que son fáciles de producir y desarrollar en un laboratorio con materiales que están disponibles fácilmente, lo que significa que el procedimiento se puede estandarizar y ampliar para que el desarrollo de la vacuna sea más veloz que los métodos tradicionales de producción de vacunas. Las vacunas ARNm actúan rápidamente una vez en el interior de la célula, facilitado por su acoplamiento y estabilidad en nanopartículas o emulsiones, produciendo la proteína del patógeno y una respuesta inmune humoral y celular dirigida sólo frente a este antígeno. Como desventajas, estas vacunas son poco estables y su almacenamiento requiere de temperaturas muy bajas. Otra posible desventaja es que, al tratarse de un producto nuevo de ARNm, no se conocen con certeza los efectos a largo plazo. Para incrementar su duración en el entorno celular se están evaluando también vacunas de ARNm autoreplicativo, con la capacidad de producir miles de copias del ARNm inicial dentro de la célula con un considerable aumento en la cantidad del antígeno por célula [13, 14].

1.3 Intervalos de administración

La correcta aplicación de los intervalos recomendados entre dosis asegura la óptima respuesta inmunológica y una mínima reactogenicidad en el receptor [4, 11].

1.3.1 Intervalos de administración entre diferentes dosis de una misma vacuna

La administración de dosis a intervalos menores del mínimo recomendado puede disminuir la respuesta inmune; por este motivo las dosis administradas mucho antes del intervalo recomendado deben considerarse como no válidas. Sin embargo, algunas circunstancias, como las que se enumeran a continuación, pueden plantear la necesidad de acelerar las pautas habituales:

- Calendarios acelerados o de rescate cuando no comprometan la inmunogenicidad y eficacia de la estrategia vacunal.
- Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) consideran necesaria la repetición de una dosis que no hubiese respetado el intervalo mínimo establecido cuando el intervalo entre dosis de vacuna frente a neumococo 23-valente VNP 23 en inmunodeprimidos y asplénicos haya sido inferior a cinco años; también cuando el intervalo entre la primera y la segunda dosis de vacuna frente al meningococo B haya sido inferior a cuatro semanas en mayores de diez años.

- Algunas vacunas (Td y antineumocócica) pueden dar lugar a un aumento de las reacciones adversas, incluso sistémicas.
- Puede aceptarse un "periodo de gracia" de cuatro días en los intervalos mínimos aceptados entre dosis, de tal manera que las administradas a menos de cuatro días del término del intervalo mínimo estándar se consideran como dosis válidas. Las administradas más de cinco días antes de los intervalos admitidos no son válidas y deben repetirse, una vez transcurrido el intervalo mínimo recomendado tras la administración de las dosis invalidadas. Si la vacuna es viva, se recomienda asegurar que haya transcurrido un intervalo mínimo de 28 días desde la dosis no válida. Este "periodo de gracia" no es aplicable en las siguientes circunstancias:
    a) cuando se administre simultáneamente más de una vacuna viva.
    b) al intervalo entre dosis sucesivas no simultáneas de vacunas atenuadas parenterales diferentes.
    c) para dosis sucesivas de la vacuna frente a la rabia (las administradas a intervalos inferiores a los mínimos asignados no deben considerarse válidas).

La administración de dosis en intervalos superiores a los establecidos, ya sea por la interrupción de la serie primaria o por un intervalo mayor al propuesto para la administración de las dosis de recuerdo, no disminuye la respuesta inmunológica, por lo que no es necesario reiniciar la pautacompleta de vacunación, ni administrar dosis adicionales, por lo que bastaría con completar la serie establecida continuando con las dosis pendientes. Sin embargo, existen excepciones a esta norma:

- Vacuna oral frente a la fiebre tifoidea: Si las tres dosis no se han completado en diez días, se recomienda reiniciar la serie completa.
- Vacuna oral inactivada frente al cólera: Si han transcurrido más de seis semanas entre las dos dosis, se debe reiniciar el ciclo primario de vacunación.
- Vacunación postexposición frente a la rabia: Un retraso en la administración de alguna dosis de la serie de vacunación no obliga a repetirla, pero en caso de desviaciones importantes deberá practicarse una serología específica a los 7-14 días de su finalización, para asegurar la efectividad de la inmunización.

1.3.2 Intervalos de administración entre dosis de diferentes vacunas

Es frecuente que a un mismo individuo se le tenga que proteger frente a diversas enfermedades inmunoprevenibles a la vez. Los intervalos de administración mínimos en estos casos dependen del tipo de antígeno que contenga la vacuna que se vaya a administrar (Tabla 1) [4, 15].

Algunos autores indican un intervalo de cuatro semanas entre la dTpa y la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente si no se administran simultáneamente.

En la vacunación frente al neumococo si, tanto la vacuna conjugada (PCV13) como la polisacarídica

Tabla 1. Intervalos de administración entre dosis de diferentes vacunas

Antígenos diferentes	Intervalo mínimo entre dosis
Dos o más vacunas inactivadas	Pueden administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo entre dosis.
Vacunas inactivadas y atenuadas	Pueden administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo entre dosis.
Dos o más vacunas atenuadas parenterales	Administrar simultáneamente o separadas, al menos, cuatro semanas.

Modificada de Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.

(PPSV23) están indicadas para un paciente de alto riesgo, estas vacunas no se deberán administrar en la misma visita. La PCV13 debe administrarse primero, seguido de PPSV23, al menos, ocho semanas después. Si ya se ha administrado PPSV23, se debe esperar un año antes de administrar PCV13 para evitar la interferencia entre las dos vacunas.

La vacuna conjugada antimeningocócica tetravalente A-C-W-Y no debe administrarse concomitantemente o en el curso de las cuatro semanas siguientes a la administración de la antineumocócica conjugada 13-valente, dado que puede interferir en su respuesta inmune. La vacuna antimeningocócica B (Bexsero®) se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomelitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela y conjugado meningocócico de los grupos A, C, W, Y (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112812001/FT_112812001.html).

Aunque se admite que la vacuna oral frente al cólera puede administrarse de manera conjunta con las restantes vacunas orales, el laboratorio productor recomienda que se tomen una hora antes o después de la del cólera. En el caso de la vacuna atenuada oral frente a la fiebre tifoidea Ty21a, la vacuna oral frente al cólera debe administrarse al menos ocho horas antes de la primera dosis de la Ty21a.

Las vacunas vivas orales pueden administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo antes o después de las vacunas inactivadas o vivas parenterales.

La vacuna frente a la fiebre amarilla puede administrarse en cualquier momento tras la vacuna frente al sarampión individual. Si las vacunas vivas parenterales (triple vírica, varicela y fiebre amarilla) se administran con intervalos inferiores a cuatro semanas, la vacuna administrada en segundo lugar no contabiliza, debiendo repetirla a las cuatro semanas de la dosis invalidada.

1.3.3 Administración simultánea de múltiples vacunas

La administración simultánea también resulta útil en determinadas circunstancias, como la inmunización de viajeros a zonas endémicas, y cuando el personal sanitario pueda tener dudas sobre si el paciente regresará a consulta para obtener las dosis siguientes.

En adultos mayores, la administración simultánea de las vacunas neumocócicas y la vacuna antigripal genera una producción satisfactoria de anticuerpos, y sin que se incrementen ni la incidencia ni la gravedad de los acontecimientos adversos[16, 17], por lo que la administración simultánea está muy recomendada en aquellas personas en las que ambas vacunas estén indicadas. También pueden administrarse simultáneamente la vacuna frente a tétanos, difteria y tos ferina acelular (dTpa) con la vacuna trivalente inactivada antigripal.

1.4 Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos

Las vacunas inactivadas, las atenuadas orales y la antigripal atenuada intranasal no muestran interferencias con otros productos inmunobiológicos, pues no se inhiben por la recepción previa de estos preparados y, a su vez, la recepción previa de estas vacunas no obliga a demoras en la administración de preparados hemáticos o inmunoglobulinas para que estas resulten eficaces[4, 15].

La inmunidad pasiva que confiere la administración simultánea o no simultánea de inmunoglobulinas o hemoderivados puede contrarrestar la respuesta inmunitaria a las vacunas vivas atenuadas parenterales:

- Si se administran simultáneamente o se administra previamente el producto hemático, el intervalo mínimo recomendado entre dosis varía según la cantidad de anticuerpos transferidos (dependencia de dosis). La tabla de equivalencias puede consultarse en la web de los CDC: https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf [18]. La transfusión de hematíes lavados no interfiere en la eficacia de las vacunas, dada la escasez de anticuerpos que vehiculan.
- Si se administra previamente la vacuna atenuada parenteral, debe transcurrir un mínimo de dos semanas (idealmente cuatro semanas) para la administración de inmunoglobulinas. Si se han administrado antes, debe procederse a una revacunación tras el intervalo correspondiente a cada caso.
- La vacuna frente a la fiebre amarilla y herpes zóster (HZ) son excepciones a esta recomendación y pueden administrarse en cualquier momento antes, durante o después de la recepción de productos hemáticos[4, 15].

1.5 Intercambio de vacunas entre diferentes preparados comerciales

La intercambiabilidad de las vacunas de distintos fabricantes para una misma enfermedad no se recomienda, salvo casos excepcionales en los que no se pueda usar la misma vacuna para completar la vacunación, siempre y cuando las vacunas se utilicen siguiendo las recomendaciones aprobadas.

En general, las vacunas monovalentes y combinadas para la misma enferme-

dad y con antígenos similares procedentes de un mismo fabricante se consideran intercambiables, existiendo estudios que avalan una seguridad y eficacia equivalente.

Existen menos datos sobre la posibilidad de intercambiar vacunas fabricadas por diferentes laboratorios por lo que se han realizado estudios de correlación serológica de la inmunidad para diferentes enfermedades utilizando en la vacunación dosis combinadas de diferentes fabricantes. En la mayoría de los casos, la respuesta inmune encontrada es comparable a la obtenida al administrar un mismo preparado vacunal: hepatitis A y B, tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), triple vírica, rabia, poliomielitis.

El intercambio de diferentes preparados es difícil de valorar en enfermedades en las que no existe una correlación serológica de inmunidad, y porello se aconseja utilizar el mismo preparado comercial de la vacuna acelular frente a tos ferina y en la vacuna frente al papiloma virus [12].

1.6 Contraindicaciones y precauciones

Antes de proceder a la administración del preparado vacunal se debe:

1. Conocer su ficha técnica (consultar en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/vacunas/).
2. Revisar la historia clínica y los registros (individual o poblacional) de vacunación del paciente.
3. Realizar una anamnesis para identificar la existencia de contraindicaciones, de interacciones con otros tratamientos, de algunas situaciones especiales y de los intervalos de administración con otras vacunas, productos hemáticos y gammaglobulinas [10, 15].

1.6.1 Contraindicaciones

Una contraindicación es una condición médica presente en un sujeto por la que se incrementa el riesgo de aparición de una reacción adversa grave. La mayor parte de las contraindicaciones son temporales, por lo que a menudo es suficiente con demorar el acto vacunal (Tabla 2).

1.6.2 Precauciones

Una precaución es alguna condición que presenta un individuo que pudiera incrementar el riesgo dedesarrollar una reacción adversa grave o que pudiera comprometer el potencial inmunógeno de una vacuna. Como norma general, un acto vacunal puede posponerse si el paciente presenta una precaución vacunal, pero si el beneficio perseguido por la inmunización excede el riesgo de una reacción adversa, la vacunación puede llevarse a cabo (Tabla 2).

1.6.3 Falsas contraindicaciones

A veces, se pueden entender equivocadamente algunas condiciones o circunstancias clínicas como contraindicación o precaución a una vacunación sin que realmente sea así. El desconocimiento o la mala interpretación sobre este tema de gran parte de la población y de muchos profesionales sanitarios puede retrasar o impedir la vacunación, con el riesgo consiguiente para ese individuo mal inmunizado y su comunidad. El mantenimiento de las falsas contraindicaciones aumenta las oportunidades perdidas de vacunación y, por tanto, disminuye las coberturas vacunales.

Tabla 2. Limitaciones, precauciones y contraindicaciones de las vacunas en adultos

Verdaderas contraindicaciones de las vacunas
• Vacunas de virus vivos en inmunocomprometidos. • Vacunas de virus vivos en embarazadas. • Vacuna frente a polio oral en convivientes con inmunodeprimidos. • Hipersensibilidad o reacción alérgica grave a una dosis previa de alguna vacuna (permanente). • Hipersensibilidad o reacción alérgica grave previa a algún componente de una vacuna (permanente) (ver relación de componentes en Manual de vacunas en línea de la AEP: http://vacunasaep.org/documentos/manual/ anx-ii). • Encefalopatía aguda en los siete días siguientes a una dosis previa de vacuna antitos ferina (permanente). • Rango de edad fuera de lo establecido en ficha técnica. • Cualquier otra contraindicación que se especifique como tal en la ficha técnica de cada vacuna.

Limitaciones y precauciones de la vacunación
• Vacunas inactivadas en inmunocomprometidos (posibilidad de respuesta subóptima). • Reacción adversa grave a una dosis previa de la vacuna de la tos ferina (excepto encefalopatía). • Neuropatía inestable o progresiva: aplazar la vacuna antitosferina mientras persista la inestabilidad. • Enfermedad aguda moderada o grave (vacunar al finalizar el periodo de convalecencia). • Vacunas vivas: recepción en los últimos siete meses de productos sanguíneos conteniendo anticuerpos. • Vacunas vivas: recepción en los últimos 11 meses de inmunoglobulinas. • Historia de Guillain-Barré en las seis semanas posteriores a la administración de una vacuna.

1.7 Vías y técnica de administración de las vacunas

1.7.1 Vía inyectable

Las técnicas y los procedimientos empleados en la administración de las vacunas se encuentran muy estandarizadas y disponibles en la información proporcionada por las diferentes agencias sanitarias y guías [19, 20]. El paciente deberá estar sentado o tumbado en la camilla (por precaución si presenta un síncope vasovagal). La vacuna se debe administrar siguiendo las indicaciones de la ficha técnica (al ser la vía que minimizará los efectos secundarios y asegurará la máxima inmunogenicidad), la edad del paciente, el volumen del material inyectado y el tamaño del músculo del paciente en función de su envergadura.

Las vacunas inyectables deben aplicarse en el lugar donde la inmunogenicidad sea mayor y con el menor riesgo de que se pueda producir una lesión local de vasos, nervios o tejidos, por lo que deben elegirse agujas con la longitud y calibre adecuados:

- El calibre se expresa, de forma inversa, en Gauges (G) o en milímetros (mm).
- La longitud se expresa en milímetros.
- El color del cono indica el calibre y no la longitud.

En las vacunas administradas por vía parenteral existe evidencia de menor reactogenicidad con las siguientes variables:

- Lugar de administración: en deltoides frente a vasto externo del muslo.
- Técnica de inyección: intramuscular frente a subcutánea.
- Agujas más largas frente a más cortas.
- Angulo de 90º frente a un ángulo menor en inyección intramuscular.

Se debe inyectar sobre piel intacta, evitando zonas donde existan lesiones o infecciones cutáneas, inflamación local, linfedema, zonas de dolor o anestesia o vasos sanguíneos visibles. La piel deberá estar limpia de suciedad y materia orgánica. Puede administrarse la vacuna en áreas de piel con tatuaje.

Administración intramuscular

Las vacunas inactivadas adyuvadas provocan mayor reactogenicidad local que las no adyuvadas y deben administrarse por vía intramuscular. La aguja que se utilice debe tener la suficiente longitud para penetrar el músculo, pero no tan excesiva que pueda interesar nervios, vasos o hueso [21]. La aguja indicada sería de calibre 21-23 G y longitud 25-38 mm según la masa muscular. La correcta administración requiere de un ángulo de 90º con la piel, preferentemente en el músculo deltoides o en el recto del muslo y nunca debe administrarse en el glúteo. El personal a cargo de las vacunaciones debe estar entrenado y familiarizado con la anatomía de las áreas donde se inyecten las vacunas.

Administración subcutánea

La correcta administración requiere mantener un ángulo de 45º entre la piel y la jeringa; en el adulto, el área preferida para la aplicación de la vacuna es la parte superior del vasto externo del músculo tríceps, en la región posterior del brazo. La aguja que se debería usar sería de 25 mm, de calibre 23-25 G [4, 12].

Administración intradérmica

El sistema de microinyección para inyección intradérmica de la vacunación antigripal consiste en una jeringa precargada con microaguja (1,5 mm) y un sistema protector de la aguja. Se aplica en el deltoides, de forma perpendicular a la piel (90º).

Administración simultánea

Se pueden administrar varias vacunas en el mismo acto vacunal y más de una inyección en cada miembro anatómico, una vez consultada en sus fichas técnicas la compatibilidad e intervalos entre los diferentes tipos de vacunas. Como recomendaciones:

- Se de utilizar una aguja y jeringa diferente para cada inyección.
- Individualizar bien cada punto de inyección y especificarlo en el registro de vacunaciones para diferenciar los efectos adversos locales que se pudieran producir.
- Se debe respetar una distancia entre dos administraciones en el mismo miembro de entre 2,5-5 cm.
- Si dos de las vacunas que se van a administrar son muy reactógenas, se deberían administrar en miembros anatómicos diferentes para diferenciar mejor los efectos locales que se pudieran producir.
- En el adulto se pueden utilizar ambas regiones deltoideas, aunque si la masa muscular es adecuada se podrían administrar dos inyecciones en el mismo deltoides. Como alternativa, se podría utilizar la región anterolateral del muslo.
- Cuando se administren varias vacunas, es recomendable dejar para el final la vacuna más dolorosa.
- Cuando se deba administrar una vacuna y una gammaglobulina, se deberán inyectar en extremidades diferentes.

1.7.2 Vía oral

Actualmente en España, tan solo se administran por vía oral en adultos la vacuna frente a la fiebre tifoidea y la vacuna frente al cólera.

1.7.3 Higiene y seguridad en la administración de las vacunas

- Se deben utilizar agujas de bioseguridad con mecanismo de protección, estériles y de un solo uso, para evitar los pinchazos accidentales [20].
- Antes de la administración se realizará la higiene de manos mediante lavado con solución hidroalcohólica y a continuación se colocarán los guantes.
- Siempre que la piel esté visiblemente limpia no es necesario desinfectar. En caso contrario, se debe limpiar la piel con agua destilada, suero fisiológico o antiséptico y dejar secar antes de la inyección. No se debe reutilizar para la limpieza de la piel el material utilizado para la limpieza del tapón del vial. Se debe evitar el uso de alcohol o desinfectantes que lo contengan, con el fin de no inactivar las vacunas de virus vivos y para reducir la probabilidad de irritar el sitio de la inyección.
- Se debe eliminar inmediatamente el conjunto jeringa-aguja, sin

separarlos, en un contenedor de residuos sanitarios peligrosos. Nunca se puede volver a encapuchar la aguja, sino activar el mecanismo de protección de la aguja de bioseguridad en caso de estar disponible.

- Al finalizar la administración de la vacuna, hay que retirar los guantes y volver a realizar la higiene de las manos.

1.8 Seguridad vacunal

Todas las vacunas antes de ser comercializadas pasan por una serie de fases que incluyen a gran número de individuos para conocer su seguridad, el tipo de reacciones que producen y su frecuencia [18, 20]. La vigilancia de la seguridad de las vacunas comienza en estos estudios realizados durante el desarrollo de estas (precomercialización: fases I-III). Este proceso puede llevar más de diez años. Dado el número elevado de ciudadanos que han participado en los ensayos clínicos, se estima que han podido identificarse las reacciones adversas más frecuentes. Pero cuando las vacunas se aprueban, el trabajo no ha acabado ya que los estudios postcomercialización (Fase IV) son esenciales para garantizar su seguridad en condiciones reales de uso, permiten detectar reacciones adversas infrecuentes, potencialmente graves y cuantificar su adecuado perfil riesgo/beneficio. Además, del mismo modo que con el resto de los medicamentos, las agencias sanitarias ponen en marcha sistemas de farmacovigilancia que permiten identificar reacciones adversas que sean muy poco frecuentes o que excepcionalmente puedan ocurrir tras un tiempo de haber recibido la vacuna [22].

1.8.1 Sistemas de vigilancia de la seguridad vacunal

La modalidad fundamental de monitorización de los efectos secundarios de las vacunas es el sistema de notificación espontánea, como el *Vaccine Adverse Event Reporting System* (https://vaers.hhs.gov/) de los Estados Unidos, que se combina con dos sistemas de vigilancia activa: el *Vaccine Safety Datalink* (proyecto colaborativo entre los CDC y ocho organizaciones sanitarias) y el *Clinical Immunization Safety Assessment* (proyecto colaborativo de seis centros académicos de Estados Unidos).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se ocupa de la seguridad de las vacunas a través de su Comité Asesor Global sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS). Finalmente, existen instituciones independientes que trabajan en seguridad vacunal, muy especialmente la Brighton Collaboration (https://brightoncollaboration.us/), que ha desarrollado un grupo de trabajo multidisciplinar internacional en concordancia con la OMS, los CDC y el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

En España, los efectos adversos a fármacos, incluidas las vacunas, se notifican al sistema de farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) mediante las tarjetas amarillas de declaración voluntaria y espontánea. Los ciudadanos también pueden notificar los efectos adversos a través de la web de la AEMPS (https://www.notificaram.es).

1.8.2 Reacciones adversas y su prevención

Como con cualquier medicamento o procedimiento médico, las vacunas pueden tener el riesgo de una reacción adversa. Una reacción adversa

es un efecto no deseado que se produce tras la administración de una dosis de vacuna. También, cada persona es única y puede reaccionar de manera diferente. Las reacciones adversas postvacunación se clasifican en locales, sistémicas y alérgicas. Las reacciones más frecuentes incluyen enrojecimiento, calor e hinchazón en la zona de la inyección. Las reacciones graves pueden variar con el tipo de vacuna administrada y son tan infrecuentes que a veces es difícil calcular el riesgo. Las reacciones sistémicas, como fiebre, ocurren con menor frecuencia, y las más graves, las reacciones de tipo alérgico (por ejemplo, anafilaxia), son las más infrecuentes. No obstante, la inmensa mayoría de las reacciones son leves y de corta duración. Basándonos en las grandes series de datos recogidos en todo el mundo, el riesgo de padecer una reacción grave es extremadamente pequeño. El riesgo asociado al padecimiento de la enfermedad es mucho más importante que el riesgo de la vacunación y la decisión de no vacunar también lleva consigo un riesgo.

Para evitar los efectos adversos relacionados con la administración de las vacunas es imprescindible:

- Que el personal sanitario dedicado a la vacunación tenga un adecuado conocimiento de las técnicas de administración y del procedimiento de preparación de la vacuna; además debe estar familiarizado con los preparados vacunales utilizados, por lo que debería realizar una revisión de la ficha técnica del producto.
- Revisar la historia clínica y los antecedentes de vacunación a través de los registros vacunales.
- Realizar un listado de comprobación de contraindicaciones, precauciones e interacciones.
- Tras una vacunación puede sobrevenir un síncope, como reacción de tipo vasovagal, siendo más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, con el riesgo potencial de daños secundarios por caídas. Para la prevención de este riesgo, se recomienda administrar la vacuna con el paciente sentado o tumbado.
- Disponer de los medios necesarios, protocolo de actuación y de personal capacitado para atender una reacción anafiláctica.
- Registrar el proceso vacunal e informar al paciente.
- Se debe cumplir un periodo de vigilancia tras la administración de vacunas de 15-30 minutos, para la atención inmediata del paciente tras la posible aparición de efectos adversos [4, 12].

1.9 Manipulación y conservación de vacunas

La incorrecta manipulación o conservación de una vacuna puede reducir o anular su potencia biológica, afectando a la robustez de la respuesta inmunológica perseguida [23]. La pérdida de la capacidad inmunizante es acumulativa, irreversible y se incrementa con el tiempo de exposición.

Las vacunas con mayor riesgo de afectación por el efecto de la exposición a la luz son la triple vírica, varicela, gripe, Hib, tuberculosis (BCG), meningococo C, hepatitis A, polio oral y polio inactivada.

Antes del acto vacunal debe comprobarse, como mínimo:

- Que las neveras se encuentran en perfecto estado de uso.
- El registro diario de temperaturas máximas y mínimas, que se debe realizar dos veces al día, al comienzo y al final de la jornada diaria, comprobando que las vacunas se han mantenido en el rango de temperatura indicado en la ficha técnica para su conservación.
- Colocar en los estantes más fríos las vacunas más sensibles al calor, como varicela, triple vírica, gripe, polio oral, BCG y fiebre amarilla. En los estantes más alejados al frío, las vacunas de toxoides (tétanos y difteria), tos ferina, polio inactivada, hepatitis B, hepatitis A, neumocócica conjugada y polisacárida, Hib, VPH y todos los diluyentes o disolventes vacunales. En el estante inferior, se deben colocar las botellas de agua y/o de suero fisiológico para mantener la temperatura en caso de avería o corte de suministro. No son sensibles a la congelación la triple vírica y varicela, ya que se tratan de liofilizados, y polio oral.
- Las vacunas disponibles no estarán afectadas por medidas de cautela por incidentes previos de la cadena de frío.
- Las vacunas disponibles se encontrarán en sus envases, cartonajes, etiquetas y prospectos originales. Las vacunas se almacenarán según su frecuencia de uso y su fecha decaducidad.

1.10. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario

En los pacientes inmunocomprometidos, la inmunización tiene especial interés, ya que presentan una mayor frecuencia y gravedad de infecciones prevenibles mediante vacunación [24].

1.10.1 Antes de la situación de inmunocompromiso

Todas las personas susceptibles en las que se prevea un inmunocompromiso deben completar antes los calendarios vacunales utilizando, si es necesario, pautas aceleradas o abreviadas. En caso de que se utilicen vacunas vivas, se tendrá en cuenta que se deben administrar, al menos, un mes antes de la situación que produce el inmunocompromiso, mientras que, en el caso de las vacunas inactivadas, estas se administrarán, al menos dos semanas antes del proceso que compromete la inmunidad.

En el caso de que el paciente esté recibiendo inmunoglobulinas o productos hemáticos, hay que tener en cuenta la interacción de estos tratamientos con la administración de vacunas y aplicar el intervalo correspondiente de separación entre ambas.

1.10.2 Durante la situación de inmunocompromiso

El grado de inmunosupresión que afecta a la pauta de vacunación se clasifica en alto y bajo, según los criterios de la IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Tabla 3).

Vacunas vivas

En general, y salvo excepciones como en el caso de que la inmunosupresión sea leve y el riesgo de infección natural sea mayor que el riesgo de la vacunación, no son seguras por el riesgo de desarrollar una enfermedad por el propio agente vacunal y deben evitarse hasta, como mínimo, tres meses después de finalizar el tratamiento inmunosupre-

sor. En el caso de los corticoides podría acortarse este periodo a un mes, pero para algunos otros fármacos este periodo podría prolongarse hasta doce meses en función de su vida media.

Vacunas inactivadas

Este tipo de vacunas pueden administrarse, ya que no aumentan el riesgo de efectos adversos. La respuesta inmune puede ser subóptima en relación con la observada en las personas inmunocompetentes y el paciente puede necesitar dosis mayores, control de la respuesta vacunal o revacunaciones cuando su estado inmune se recupere. El resultado es un menor porcentaje de seroconversión, unas concentraciones más bajas de anticuerpos, una disminución más rápida de los mismos y, en consecuencia, una menor protección vacunal.

Es importante considerar otras medidas profilácticas en las situaciones de alto riesgo, como la inmunoprofilaxis pasiva en la profilaxis postexposición. Siempre que sea posible y seguro para el paciente, se debe vacunar cuando se pueda conseguir la máxima respuesta inmune, bien retrasando la vacunación, si la inmunosupresión es transitoria, o aplazando el inicio del tratamiento.

1.10.3 Considerar la vacunación del entorno del paciente

Todos los convivientes del paciente inmunocomprometido deben tener actualizado el calendario de vacunaciones.

1.11. Futuros desafíos

A pesar del éxito sobresaliente de la vacunación en la protección de la salud, existen importantes lagunas de conocimiento y desafíos que deben abordarse. Una comprensión incompleta de los mecanismos inmunitarios de protección y la falta de soluciones para superar la variabilidad antigénica han dificultado el diseño de vacunas eficaces contra enfermedades importantes como el VIH/SIDA y la tuberculosis. Grandes esfuerzos han resultado en la aprobación de una vacuna parcialmente efectiva contra la malaria, pero se necesitarán vacunas más efectivas para vencer esta enfermedad. Además, cada vez es más claro que la variación en la respuesta del huésped es un factor importante para tener en cuenta. Las nuevas tecnologías y métodos analíticos ayudarán a delinear los complejos mecanismos inmunológicos involucrados, y este conocimiento será importante para diseñar vacunas efectivas para el futuro.

Aparte de los desafíos científicos, las barreras sociopolíticas se interponen en el camino de una vacunación segura y eficaz para todos. El acceso a las vacunas es uno de los mayores obstáculos, y la mejora de la infraestructura, la educación continua y el aumento de la participación de la comunidad, así como el desarrollo de nuevas plataformas de entrega que eliminen la necesidad de una cadena de frío serán esenciales para mejorar esta accesibilidad.

Hay un subconjunto creciente de la población que se muestra escéptico acerca de la vacunación y esto requiere una respuesta de la comunidad científica para brindar transparencia sobre las brechas de conocimiento existentes y las estrategias para superarlas. La colaboración constructiva entre científicos y entre instituciones científicas, gobiernos e industria será imperativa para avanzar. De hecho, la pandemia de COVID-19 ha demostrado que, en caso de emergencia, muchas partes con diferentes incentivos pueden unir-

Tabla 3. Niveles de inmunocompromiso (IDSA)

Alto nivel de inmunocompromiso
• Inmunodeficiencia primaria combinada de linfocitos B y T (por ejemplo, inmunodeficiencia combinada grave). • Quimioterapia oncológica. • Recepción de agentes quimioterápicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato) y combinaciones de fármacos inmunosupresores para enfermedades reumatológicas. • Infección por VIH y recuento de linfocitos T-CD4 < 200 células/mm^3 en personas ≥ 14 años o un porcentaje de linfocitos T-CD4 < 15 % en personas de 1 a 13 años de edad. • Terapia diaria de corticoides a 1 dosis de 20 mg (o ≥ 2 mg/kg/día en pacientes < 10 kg de peso) de prednisona o equivalente, durante ≥ 14 días. • Terapia con determinados inmunomoduladores biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa -TNF-α (por ejemplo, adalimumab, certolizumab, infliximab, etanercept y golimumab), anticuerpos monoclonales antilinfocitos B (por ejemplo, rituximab) o anticuerpos monoclonales antilinfocitos T (por ejemplo, alemtuzumab). • Durante los dos primeros meses posteriores al trasplante de un órgano sólido. • Dentro de los dos primeros meses posteriores a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Frecuentemente, las personas receptoras de TPH pueden tener alto grado de inmunosupresión durante un período mucho más prolongado, dependiendo del tipo de trasplante (el tiempo es mayor en el caso de alotrasplantes), el tipo de donante y el origen de las células madre y las complicaciones posteriores al trasplante, como enfermedad de injerto contra el huésped y su tratamiento.

Bajo nivel de inmunocompromiso
• Infección con VIH sin síntomas y un recuento de linfocitos T-CD4 ≥ 200 células/mm3 en personas ≥ 14 años, o un porcentaje de linfocitos T-CD4 ≥ 15 % en personas de 1 a 13 años. • Recepción durante ≥ 14 días de una dosis diaria inferior de corticoides sistémicos que la que ocasiona inmunosupresión de alto nivel o quienes reciben terapia de corticoides a días alternos. • Recepción de metotrexato a dosis de ≤ 0,4 mg/kg/semana, azatioprina a dosis de ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis de ≤ 1,5 mg/kg/día.

se para garantizar que las vacunas se desarrollen a una velocidad sin precedentes, pero también ha puesto de relieve algunos de los desafíos de los intereses nacionales y comerciales [25].

Finalmente, es imprescindible enfatizar la importante contribución de las vacunas en la promoción de un envejecimiento saludable. A nivel individual, los programas de vacunación a lo largo de la vida contribuyen sustancialmente a reducir la carga global de enfermedades infecciosas, disminuir la mortalidad y a prevenir la discapacidad relacionada con las infecciones, aunque este parece ser un efecto menos conocido[26]. En este ámbito hay que señalar un último desafío, como es la vinculación de la vacunación con la fragilidad. La evidencia actual sugiere que las infecciones y la fragilidad se cruzan repetidamente en caminos fisiopatológicos y aceleran el proceso de envejecimiento en un círculo vicioso. Esta evidencia da lugar a varias consideraciones. En primer lugar, la prevención de ambas enfermedades pasa por un enfoque de curso de vida, que incluye varios aspectos individuales y sociales. En segundo lugar, el mantenimiento de un sistema inmunológico que funcione bien puede lograrse previniendo la fragilidad, y viceversa. En tercer lugar, aumentar la adherencia a la inmunización puede retrasar la aparición de la fragilidad y mantener la homeostasis del sistema inmunológico, más allá de prevenir infecciones[27]. Esta evidencia sobre la interacción bidireccional entre la fragilidad y las infecciones prevenibles con vacunas en adultos mayores y la inmunosenescencia no siempre es consistente y existen varias lagunas de conocimiento. En primer lugar, es necesario evaluar formalmente el impacto de las infecciones importantes sobre la fragilidad. En segundo lugar, actualmente falta una evaluación de los mecanismos biomoleculares que conducen a la fragilidad y la inmunosenescencia y, en tercer lugar, no se dispone de biomarcadores de inmunosenescencia ni de criterios clínicos validados para predecir la respuesta a la inmunización de individuos frágiles. Llenar estas lagunas es de suma importancia, ya que ayudará a implementar programas preventivos eficaces y sostenibles para garantizar un envejecimiento saludable a cada vez más personas, poner a disposición vacunas seguras y eficaces también para las personas frágiles y emitir recomendaciones personalizadas para la inmunización, más allá de las indicaciones actuales basadas únicamente en la edad y la presencia de enfermedades índice [27, 28].

Bibliografía

1. Hunter P, Fryhofer SA, Szilagyi PG. Vaccination of Adults in General Medical Practice. Mayo Clin Proc. 2020; 95: 169-83.
2. Aguado MT, Barratt J, Beard JR, Blomberg BB, Chen WH, Hickling J, Hyde TB et al. 2018 Report on WHO meeting on immunization in older adults: Geneva, Switzerland, 22-23 March 2017. Vaccine. 2018; 36: 921–31.
3. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. EMBO Mol Med. 2014; 6: 708–20.
4. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html. (Acceso el 9 de septiembre de 2023).
5. Doherty TM, Del Giudice G, Maggi S. (2019) Adult vaccination as part of a healthy lifestyle: moving from medical intervention to health promotion. Ann Med. 2019; 51: 128-40.
6. Fang YA, Chen CI, Liu JC, et al. Influenza vaccination reduces hospitalization for heart failure in elderly patients with chronic kidney disease: a population- based cohort study. Acta Cardiol Sin. 2016; 32: 290–8.
7. Lee KR, Bae JH, Hwang IC, et al. Effect of influenza vaccination on risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2017;48: 103–110.
8. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and treatment of monkeypox. Drugs. 2022; 82: 957–63.
9. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smallpox vaccines. Actualizado en diciembre 2019. https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccines.html. (Acceso el 9 de septiembre de 2023).
10. Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP. Aspectos generales de la vacunación. El acto de la vacunación, antes, durante y después. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-5. (Acceso el 10 de septiembre de 2023).
11. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. Ann Med. 2018; 50 (2): 110-20.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J (eds.). Chapter 2. General Recommendations on Immunization. 14th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html. (Acceso el 10 de septiembre de 2023).
13. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020; 586: 516–27.
14. Ministerio de Ciencia e Innovación. Informe del GTM sobre “Vacunas frente al SARS-CoV-2 causante de la COVID-19: Conceptos y desarrollos”. Madrid, España. 2020. Disponible en https://www.ciencia.gob.es/dam/jcr:eea61fbf-0d94-4765-b206-d8a1e05255bb/VACUNAS_GTM_COVID19.pdf. (Acceso el 10 de septiembre de 2023).
15. DeStefano F, Goodman RA, Noble GR, McClary GD, Smith SJ, Broome CV. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. JAMA. 1982; 247: 2551-4.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Guide to Vaccine Contraindications and Precautions. 2008. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/a/contraindications-precautions.pdf. (Acceso el 10 de septiembre de 2023).
17. Ayala-Montiel O, Mascareñas de los Santos C, García-Hernández D, Rendón-Muñiz J, García-Olvera L. Reactogenicidad de la administración simultánea de las vacunas contra influenza y neumococo en adultos mayores de 55 años de edad. Rev Invest Clin. 2004;56(1): 27-31.
18. General Recommendations on Immunization. MMWR. Recommendations and reports 2011 January 28; 60 (RR02):1-60.
19. Vaccination Procedures. The Australian Immunisation Handbook. 10th Ed. Disponible en https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-procedures/preparing-for-vaccination (Acceso el 11 de septiembre de 2023).

20. Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: Adjuvants to improve the immune response. Vaccine. 2010; 28S: C25-36.
21. Guía de Bioseguridad para los profesionales sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. 2015. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/guiabioseg1.pdf. (Acceso el 11 de septiembre de 2023).
22. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J (eds.). Chapter 4. Vaccine safety. 14th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html . (Acceso el 11 de septiembre 2023).
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Storage and Handling Toolkit. Actualizado en marzo de 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf. (Acceso el 11 de septiembre de 2023).
24. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014; 58(3): 309-18.
25. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nat Rev Immunol. 2021; 21(2): 129. doi: 10.1038/s41577-020-00497-5.
26. Michel J-P, Frangos E. The Implications of Vaccines in Older Populations. Vaccines. 2022; 10: 431. https://doi.org/10.3390/ vaccines10030431.
27. Vetrano DL, Triolo F, Maggi S, Malley R, Jackson TA, Poscia A, Bernabei R, Ferrucci L, Fratiglioni L. Fostering healthy aging: The interdependency of infections, immunity and frailty. Ageing Res Rev. 2021. 69: 101351. https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101351.
28. Michel JP, Ecarnot F. Healthy Ageing and Vaccines: Application of the P4 Medicine Concept to Immunizations. Gerontology. 2022; 68(5): 481-7.

2. RETOS EN LA VACUNACIÓN DE LOS ADULTOS MAYORES DE 60 AÑOS 2023/2024

Jaime Rodríguez Salazar

La vacunación es una forma sencilla, inocua y eficaz de protegernos contra enfermedades dañinas antes de entrar en contacto con ellas. Las vacunas activan las defensas naturales del organismo para que aprendan a resistir a infecciones específicas, y fortalecen el sistema inmunitario. Las vacunas contienen microbios (como virus o bacterias) muertos o debilitados, o fragmentos de estos y no causan enfermedades ni complicaciones. La mayoría de las vacunas se inyectan, pero otras se ingieren (vía oral) o se nebulizan en la nariz.

En caso de no vacunarnos, estamos expuestos a enfermedades evitables que pueden ser discapacitantes y/o mortales. Según los cálculos de la OMS, las vacunas salvan la vida de entre 3,5 y 5 millones de vidas cada año. Aunque hay enfermedades poco frecuentes, los patógenos que las provocan siguen circulando y se manifestarán en las personas más desprotegidas. Debemos vacunarnos para protegernos a nosotros mismos y a las personas que nos rodean.

Existen contraindicaciones y / o limitaciones de la vacunación que se detallan en otro capítulo. Es mucho más probable padecer lesiones graves por una enfermedad prevenible mediante vacunación que por una vacuna. Los beneficios de la vacunación superan con creces los riesgos a los que exponen, y sin vacunas habría muchos más casos de enfermedades y de defunciones. Las vacunas se someten a una vigilancia continua para garantizar su inocuidad y detectar posibles efectos adversos, que son infrecuentes.

Los componentes de la vacuna son:

- El antígeno: es una forma muerta o debilitada de un patógeno (por ejemplo, un virus o una bacteria) o un fragmento de este, que prepara a nuestro organismo para reconocer y combatir una determinada enfermedad en el futuro.
- Adyuvantes: ayudan a incrementar la respuesta inmunitaria y, así, facilitan la acción de las vacunas.
- Conservantes: garantizan que la vacuna mantiene su eficacia.
- Estabilizantes: protegen la vacuna durante su transporte y almacenamiento.

Para garantizar su inocuidad, se hace un examen y un seguimiento integral de todas las vacunas y de sus ingredientes por separado.

Es importante que los pacientes tengan acceso a las vacunas durante toda su vida, ya que las medidas preventivas como las vacunas pueden ser in-

creíblemente importantes para detener la propagación de enfermedades devastadoras [1].

2.1 Envejecimiento de la población en España

La pirámide de población en España continúa en proceso de envejecimiento. Según el INE el 1 de enero de 2019, un 19.3% tenían 65 o más años. La esperanza de vida a los 65 años en 2018 se estimaba en 23.5 años para las mujeres y 19,5 años para los hombres. Según las proyecciones del INE, en 2068 podría haber más de 14 millones de personas mayores (un 29.4% del total).

En relación con Europa con personas mayores (>65 años), España se encuentra ligeramente por debajo de la media de la UE-27 que alcanza el 20,3%. En el momento actual, un 6.1% son octogenarios y el grupo de centenarios comienza a tener representación. Los mayores suponen el 45,9 % de todas las altas hospitalarias (por curación, mejoría, fallecimiento, traslado o alta voluntaria) y presentan estancias más largas que el resto de la población (2018). Más de la mitad (57,9 %) de todas las estancias causadas en hospitales se debe a la población mayor [2].

2.2 Envejecimiento satisfactorio y mayor susceptibilidad frente a enfermedades infecciosas

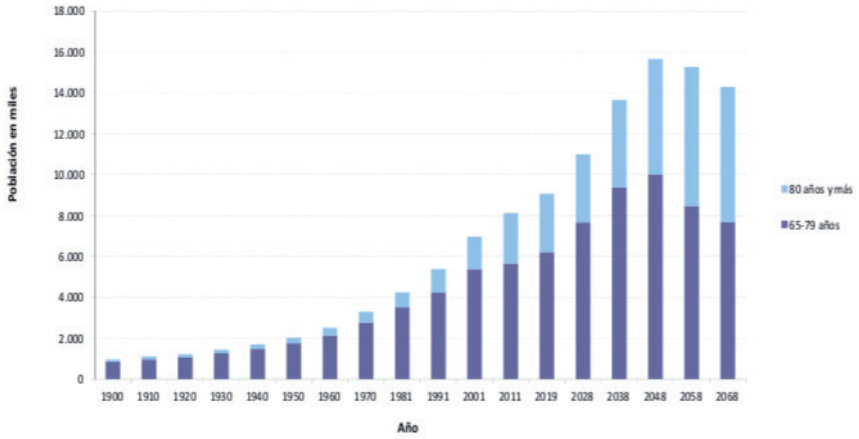
Un envejecimiento satisfactorio saludable es aquel que consigue mantener una buena situación funcional y calidad de vida a pesar de cumplir años. A medida que envejecemos se incrementa la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. Estas aumentan en frecuencia y en severidad. Aproximadamente la mitad de las personas que sufren un deterioro funcional durante un ingreso hospitalario no recuperarán su función, a pesar de haber resuelto la patología aguda infecciosa. Por lo tanto, las enfermedades infecciosas (por ejemplo, una neumonía o una gripe) pueden acelerar el declive de la situación funcional. Estos pacientes pueden presentan un mal balance entre la inflamación y los procesos antiinflamatorios, lo que contribuye al estado de prefragilidad y fragilidad.

La principal causa de la mayor tasa de infección en las personas mayores se debe al envejecimiento del propio sistema inmunitario que se desarrolla en forma de curva J inversa, alcanzando su máximo a los 50 años, para después comenzar a disminuir [3].

El término inmunosenescencia hace referencia a la disminución progresiva de la funcionalidad del sistema inmune con el transcurso de la edad, lo que provoca un declive en la respuesta a la infección, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Esta es un fenómeno multifactorial no del todo bien entendido. Como consecuencia de este, se van a producir varias circunstancias que afectan al comportamiento del individuo frente a una infección:

a) se produce una disminución en la inmunidad natural, debido a pérdida de la funcionalidad de los componentes celulares implicados (disminución en la activación y proliferación celular, disminución del número de células T vírgenes).
b) la respuesta a las vacunas también se ve modificada por la inmunosenescencia, con cambios medibles en los equilibrios de las poblaciones de las célu-

Figura 1.1 Evolución de la población de 65 y más años. España, 1900-2068



Nota: de 1900 a 2018 los datos son reales; de 2028 a 2068 se trata de proyecciones.

Fuente: INE:1900-2011: Censos de Población y Vivienda. 2019: Estadística del Padrón continuo a 1-1-2019. Consulta enero 2020; 2028-2068: Proyecciones de población. Consulta enero 2019.

las T (se invierte la relación entre células CD4 y CD8) y B.

c) Los anticuerpos generados por la respuesta inmune a una vacuna decaen más rápidamente en personas de edad avanzada, pues se observa igualmente un fenómeno de senescencia replicativa (pérdida de células T CD28) en los linfocitos T de memoria [4].

Se están iniciando diversas estrategias de investigación que persiguen solventar o paliar el fenómeno de la inmunosenescencia, desde el trasplante de timo para revertir la atrofia progresiva que sufre este órgano con la edad, administración de interleucinas (IL-7), factores de crecimiento celulares, así como la producción de vacunas más potentes, utilizando vías de administración diferentes, adyuvantes o nuevos desarrollos (plásmidos, antígenos polipeptídicos, etc.).

2.3 Importancia de la vacunación como estrategia de prevención en las personas mayores

La vacunación es una de las estrategias coste-efectivas más importantes en la prevención primaria de las enfermedades infecciosas con que cuenta la salud pública en la actualidad. La introducción de programas masivos infantiles de vacunación ha permitido alcanzar importantes coberturas de vacunación en esta población, lo que ha tenido como resultado una disminución significativa (por lo menos del 95 %) en la incidencia y morbimortalidad de las enfermedades inmunoprevenibles.

En nuestro entorno sanitario, la vacunación del adulto no recibe las mismas prioridades que la vacunación infantil. Esta debería ser una práctica de rutina en la atención sanitaria, y su integración en la práctica asistencial cotidiana, tanto en Atención Primaria como en Especializada, supondría una oportuni-

dad inmejorable para conseguir amplias coberturas vacunales.

Pero la realidad es que, a pesar de los progresos realizados en los últimos años y del reconocimiento de la comunidad científica sobre el papel de las vacunaciones en la prevención de enfermedades infecciosas, aún existen dificultades en la implantación de programas de inmunización dirigidos a este colectivo y todavía una parte importante de los adultos y mayores no está adecuadamente inmunizada de acuerdo con las recomendaciones actuales, obteniéndose bajas coberturas vacunales.

Vacunación antigripal

En las personas de 65 o más años, la vacunación antigripal en la temporada 2019-2020 fue del 54,7 %, una cifra similar a la de la anterior campaña (54,3 %), lo que confirma la tendencia descendente desde la temporada 2009-2010, donde se alcanzó un 65,7 % de cobertura, y lejos de la temporada 2005-2006, donde se alcanzó un 70,1 %.

- Durante la campaña de 2019-2020 se llegó a un 53.5% en los mayores de 65 años [5]. Según datos del ministerio de sanidad, en la temporada 2020-2021, se vacunó al 67,7%.
- El objetivo de vacunación en el momento actual es > 75%.
- En el personal sanitario, el objetivo, es el mismo: 75%.
- Los CDC estiman que, en la temporada gripal 2017-2018, en el grupo de edad ≥ 65 años la gripe causó 4.093.107 visitas médicas, 664.465 hospitalizaciones (70 % del total de hospitalizaciones en todos los casos de gripe) y 68.448 muertes (90 % del total de fallecimientos en todos los casos de gripe [6].
- Existen patrones epidemiológicos que asocian el exceso de mortalidad sobre lo esperado en mayores de 65 años con el periodo de máxima actividad gripal [7].

Vacunación antineumocócica

- En población adulta, según datos del ministerio, el porcentaje de vacunación de la población diana asciende al 97,8%. Un 93% se han puesto la dosis de recuerdo.
- En el informe *Healthy People 2020*, que se marcaron como objetivos, para la vacunación neumocócica, obtener un 90 % de cobertura vacunal en mayores de 65 años y un 60 % para adultos más jóvenes con un algún factor de riesgo [8].

Una cobertura vacunal baja, determina un elevado impacto sanitario (morbi-mortalidad evitable) y económico. En Estados Unidos, el número de adultos que fallecen anualmente a consecuencia de una enfermedad inmunoprevenible es 350 veces mayor que en niños.

En Europa, se estima que unas 40.000 personas fallecen cada año prematuramente por gripe. La mayoría (99%) de los pacientes que ingresan en UCI por gripe, está producida por influenza A. El exceso de mortalidad se observó sobre todo en mayores de 65 años (aunque también se observó en gente más joven [9].

En el informe de calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS) de 2010 se advierte que cerca del 80 % de los viajeros que realizan algún viaje a un des-

tino con riesgo sanitario no acuden a ningún Centro de Vacunación Internacional [10].

Probablemente, la explicación para justificar tales coberturas es multifactorial, y sería necesario un estudio amplio que proporcionase más luz a un problema que parece enquistado.

2.4 Retos de la vacunación

En la actualidad hay mayor "contaminación mediática" (con ataques, poco justificados, pero impactantes, hacia la seguridad de las vacunas, en los que se cuestionan sus logros, y que pueden ser un elemento de retracción a la inmunización por parte de las personas que debe recibir una vacuna o de su entorno familiar).

Es cierto que los adultos suelen restar importancia a un acto vacunal, o tener mayor temor a los posibles efectos adversos. En un estudio promovido por el Grupo de Estudio de Vacunación en el Adulto en 2007, se concluía que la labor del médico como mediador e informador de la existencia de las vacunas y de sus beneficios sigue siendo el principal eje en la comunicación con el paciente, con independencia de la tipología de la población y de sus características sociodemográficas [11].

Las coberturas de vacunación de los propios trabajadores sanitarios son bajas (31,1 % durante la temporada gripal 2017-2018), y con esto, es difícil transmitir el firme compromiso de los profesionales sanitarios en educar a la población sobre los beneficios de las vacunas y fomentar la necesidad de su uso. En contraste, en la evaluación posterior de una campaña de concienciación sobre vacunación antigripal auspiciada por SEGG y llevada a cabo entre personal sanitario y personas mayores en el invierno de 2011, los profesionales de Medicina y Enfermería de los Centros de Salud donde se realizó la campaña afirman haberse vacunado en un porcentaje en torno al 60 % [12].

En Julio de 2023, el Ministerio de Sanidad publicó un documento llamado: OBJETIVOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN. En él, se detallan los objetivos de cada vacuna y cuatro indicadores de cobertura de cada una para 2025, con lo que se espera impulsar la vacunación. Este documento está disponible en la siguiente página: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/docs/Objetivos_vacunacion_2025.pdf [13].

Aparición de nuevas vacunas;

Vacunas como la del ébola o el dengue ya se administran en ciertas situaciones cuando se considera necesario. En este mundo global y cambiante en su clima, cabe esperar la posibilidad de que estas enfermedades se propaguen a territorios no habituales en el momento actual. Recientemente se han presentado resultados de la efectividad de vacunas frente al VRS en población mayor. Los avances en la vacunación del VRS se detallan en otro capítulo de esta obra.

La OMS ha desarrollado una hoja de ruta para 2030 en el que se planifica una vacunación con amplias coberturas de manera que no se deje "a nadie atrás". Se perfila un mundo en el que se consigan las vacunas que se necesitan a cualquier edad. Se estima que se reducirá la morbi-mortalidad con las enfermedades prevenibles mediante la vacunación para cada persona a lo largo de su vida.

Retos de la vacunación
Aumentar la concienciación e importancia de la vacunación, estableciendo un soporte científico sólido. Aumentar la tasa de vacunación. Monitorizar el cumplimiento de los objetivos vacunales conseguidos y reaccionar en caso de descenso. En las campañas 2020/2021 y 2021/2022, las coberturas vacunales de la gripe han sido superior a la de los años previos, posiblemente por la vacunación del COVID19. Se ha llegado a cerca del 70% en la mayoría de las comunidades autónomas, aunque no se llega al 75% que marca la OMS como objetivo, para los mayores de 65 años.
Garantizar el abastecimiento de las distintas vacunas que la población precisa.
Aumentar la inversión en i+D. Desarrollo de nuevas vacunas, nuevas vías de administración…
Prever la capacidad de vacunación con personal sanitario suficiente.
Implantación de calendario vacunal de la persona mayor.
Actualizar periódicamente las indicaciones de vacunación según los últimos datos científicos. Incorporación de nuevas vacunas según se vaya demostrando su indicación.

En 2023 había 966 productos candidatos a vacunas en investigación. 22% de proteína recombinante, 18% vacunas ARN y ADN y otras como vacunas inactivadas y de vectores virales. Las más representadas: SARS-CoV-2 (246; 25 %), gripe (104; 11 %) y VIH (84; 9 %). Los candidatos contra el VIH y el paludismo están siendo desarrollados principalmente por organizaciones académicas u otras organizaciones sin fines de lucro. [14-22].

Bibliografía

1. OMS Vacunas e inmunización. ¿Qué es la vacunación?. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=EAIaIQobChMI79iKwvm8-QIV6lOD-Bx3KtQM4EAAYASAAEgJPY_D_BwE
2. PÉREZ DÍAZ, Julio; ABELLÁN GARCÍA, Antonio; ACEITUNO NIETO, Pilar; RAMIRO FARIÑAS, Diego. (2020). "Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos". Madrid, Informes Envejecimiento en red no 25, 39p. [Fecha de publicación: 12/03/2020].
3. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. Lancet Infect Dis. 2002;2:659-66.
4. Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstein B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. Immun Ageing. 2007;4:9.
5. Ministerio de Sanidad y Política Social. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/ saludPublica/prevPromocion/ vacunaciones/coberturas.htm# decimo.
6. National Foundation for Infectious Diseases. Call to Action: Integrating Vaccines for Adults into Routine Care. Disponible en: www.nfid.org/pdf/publications/adultimmcta.pdf
7. Nielsen J Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and infuenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should theburden of infuenza B be reconsidered? Clin Microbiol Infect. 2019 Feb 18. doi: 10.1016/j. cmi.2019.02.011.
8. Clark TC, Ward BW, Norris T, Schiller JS. Early Release of Selected Estimates Based on Data from the National Health Interview Survey, January-September 2017. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics vaccination. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/ earlyrelease201702_about.pdf.
9. National Center for Health Statistics. Percentage of receipt of influenza vaccination in the past 12 months for adults aged 18 and over (95% confidence intervals), United States , 2019 Q1, Jan-Mar—2020 Q2, Apr-Jun. National Health Interview Survey. Generated interactively: Apr 05 2021 from https://wwwn.cdc.gov/NHISDataQueryTool/ER_Quarterly/index_quarterly.html
10. Ministerio de Sanidad y Política Social. Indicadores Clave del Sistema Nacional de Salud, 2008-2012. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/ sisInfSanSNS/docsIncIaSNS/P_ESPANNA_2008_2012_SF.xls.
11. Estudio de Conocimiento y Actitudes en la Vacunación del Adulto. The Nielsen Company para GEsVA, 2007. Disponible en: www.vacunacionadulto.org.
12. Reporte interno Nielsen: Análisis campaña gripe SEGG, 2012 (datos no publicados).
13. OBJETIVOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN Julio 2023 gobierno de España. Ministerio de sanidad. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/docs/Objetivos_vacunacion_2025.pdf
14. https://phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/medicines-in-development-for-vaccines-2020.pdf
15. https://www.immunizationagenda2030.org

16. P Galagali, AA Kinika, VS Kumar. 2022 octobre. Vaccine Hesitancy: Obstacles and Challenges

17. BMJ 2021;375:e066125 http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-066125; Zijian Feng et al; Vaccination strategy and challenges for consolidating successful containment of covid-19 with population immunity in China

18. R Forman, S Shah, P Jeurissen, M Jit, E Mossialos COVID-19 vaccine challenges: What have we learned so far and what remains to be done? 23 March 2021

19. Vaccine Development. Capabilities and Challenges for Addressing Infectious Diseases. Highlights of GAO-22-104371, a report to congressional committees. November 2021

20. Secretaría de estado de sanidad. Dirección general de salud pública subdirección general de promoción de la salud y prevención. Evolución coberturas de primovacunación. España 2010-2020. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/docs/Todas_las_tablas2020.pdf

21. https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/gripe_cobertura-vacunal_2021-22_embarazadas.pdf?1663520872

22. Yue J, et al. The R&D landscape for infectious disease vaccines. Nat Rev Drug Discov. 2023, 20/jul. DOI: 10.1038/d41573-023-00119-4 .

Lecturas recomendadas

1) www.vaccinesafetynet.org

2) Healthy people 2020. Disponible en: https://health.gov/sites/default/files/2020-12/HP2020EndofDecadeSnapshot.pdf

3) America´s Biopfarmaceutical Companies. Medicines in development. 2020 Report. Disponible en https://phrma.org.

4) https://www.immunizationagenda2030.org

5) https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/gripe_cobertura-vacunal_2021-22_embarazadas.pdf?1663520872

3. LA VACUNA DE LA GRIPE

Esther Martínez Almazán

3.1 Epidemiología de la gripe

La gripe está causada por un virus de la influenza, perteneciente a la familia Orthomyxoviridae. Existen 4 tipos de virus de la gripe (A, B, C y D), siendo los tipos A y B los principales responsables de la mayoría de las gripes en humanos. Se caracterizan por modificar con facilidad su estructura antigénica de forma más o menos profunda en función del tiempo, dando lugar a numerosos subtipos. Por esta razón, la infección por un determinado subtipo confiere escasa o nula protección frente a infecciones subsiguientes, a menudo causadas por diferentes variantes antigénicas.

Los virus causantes de los brotes estacionales son fruto de variaciones antigénicas menores (*drift),* que se producen en el genoma viral, resultando en la sustitución de aminoácidos en sitios antigénicos [1]. Las pandemias mundiales se deben a mutaciones mayores (*shift*), que producen un cambio significativo del material genético y sus regiones antigénicas, por mecanismos de recombinación genética entre cepas humanas y cepas animales (aviar, porcina, etc.), dando lugar a una nueva cepa muy diferente a las que hasta ese momento habían circulado entre la población.

El virus de la gripe presenta una gran capacidad infecciosa, transmitiéndose de persona a persona por la inhalación de gotitas que contienen las partículas virales o aerosoles y que expelen al aire por la persona infectada al toser, estornudar o hablar. El periodo de infectividad del virus de la gripe abarca desde 24-48 horas antes del inicio de los síntomas hasta unos 7 días después del inicio de la enfermedad, siendo este periodo más prolongado en niños e inmunocomprometidos. En subgrupos de población cerrada (institucionalizados, escolares) la tasa de infección puede llegar hasta el 50 %.

Durante la pandemia por COVID-19 la actividad gripal notificada fue especialmente baja, sobre todo en la temporada 2020/21 [2]. En 2022 se encontró una variación en el patrón estacional de la gripe, con una moderada recuperación del número de casos en fechas atípicas de mayo a agosto, con virus A (H3N2) como predominante hasta el inicio de la temporada de gripe típica [3]. Asimismo, la incidencia en España ha crecido un 185 por ciento en la temporada 2022/23 en comparación con la anterior, y la duración de la temporada gripal se ha hecho más extensa y ha consistido en dos picos bien diferenciados: el primero, antes de la Navidad debido a A (H3N2) de las semanas 40 a 2, y el segundo, después de Navidad, de gripe B, que se inició en la semana 2 y ha continuado hasta la semana 16 [4].

3.2 Inmunosenescencia y gripe

El envejecimiento inmunológico o inmunosenescencia se define como el deterioro gradual del sistema inmune provocado por el avance natural de la edad. Afecta la capacidad del individuo para responder a las infecciones y tumores, así como el desarrollo de la memoria inmune a largo plazo, especialmente mediante la vacunación. El que los mecanismos habituales de protección no funcionen correctamente, condiciona una respuesta inadecuada ante el patógeno y una inflamación sistemática asociada con una respuesta inflamatoria amplificada. Se observa una disfunción de la respuesta inmunitaria innata (de la fagocitosis, de las células Natural-Killer) y también de la respuesta inmunitaria adaptativa humoral (con disminución de la calidad de los anticuerpos, produciendo pocos anticuerpos antígeno-específicos y muchos anticuerpos inespecíficos) y celular (mediada por los linfocitos T) [5,6]. Por esta razón, la gripe se presenta con más frecuencia y severidad en personas mayores, como sucede también con otras infecciones (el COVID, neumonías, infecciones de orina y reactivación de herpes zoster, entre otras).

3.3 Características clínicas de la gripe

La infección por gripe en individuos sanos normalmente es un proceso no complicado de vías altas respiratorias que suele resolverse espontáneamente en un plazo de 1 a 2 semanas. Tras 1 a 3 días de incubación, aparecen de forma repentina la fiebre, los escalofríos, mialgia, fatiga, cefalea, acompañados frecuentemente de los síntomas respiratorios (tos seca, rinitis y odinofagia). No es infrecuente que las personas infectadas estén asintomáticas, aunque no por ello pierden la capacidad de infectar.

3.3.1 Sintomatología respiratoria

Los pacientes mayores, por lo general, presentan una sintomatología más intensa en el tracto respiratorio inferior, incluida tos productiva, dificultad respiratoria, respiración jadeante y dolor torácico. La presencia de fiebre no es tan común como en adultos jóvenes. La neumonía (ya sea vírica primaria o una infección bacteriana secundaria) es una complicación relativamente frecuente, predominantemente en aquellos con enfermedad cardiorrespiratoria crónica [7]. En estos casos, cuando el paciente parece estar recuperándose de los síntomas gripales, se produce la recurrencia de los síntomas respiratorios. Las bacterias implicadas de forma más frecuente son *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* y, en menor medida, *Haemophilus influenzae*. Otras complicaciones frecuentes de la gripe son infecciones de oído, sinusitis, exacerbaciones de asma, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [8,9] y de otros procesos pulmonares, como la fibrosis quística y neumonía criptogénica [10].

3.3.2 Sintomatología cardiovascular

Se conoce que el virus de la gripe tiene amplios efectos en las vías inflamatorias y de coagulación, lo que podría conducir a la desestabilización de las placas ateroescleróticas vulnerables y, por lo tanto, a la oclusión de la arteria coronaria, la principal causa de infarto agudo de miocardio [11].

La gripe aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y de enfermedades cerebrovasculares [12, 13, 14]. Kwong et al. observaron que la incidencia de in-

gresos por infarto agudo de miocardio fue 6 veces más alta durante los 7 días posteriores a la confirmación por laboratorio de infección por gripe que durante el intervalo de control [15] y en otro estudio escocés, el riesgo de ictus fue entre 3-8 veces más alto en la primera semana tras la infección de gripe y permaneció elevado durante el primer mes [12]. Se estima que aproximadamente el 19% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en temporada son atribuibles a la gripe [16].

3.3.3 Dependencia funcional

Últimamente se está prestando más atención al impacto de la gripe en el deterioro funcional y la dependencia de adultos mayores. Un estudio canadiense relacionó la fragilidad como factor predisponente de pobre recuperación funcional tras la infección aguda y de deterioro funcional debido a la hospitalización por gripe y otras infecciones respiratorias agudas en mayores de 64 años, encontrando más probabilidad de morir en aquellos con peor situación funcional basal. Entre los supervivientes, un 20% presentó deterioro funcional al mes del ingreso (con aparición de una nueva dependencia en las actividades básicas de la vida diaria en el 9,2% y de dos o más en el 11%) [17]. El estudio concluye que la prevención de la hospitalización por gripe que infiere la vacuna es la mejor manera de evitar el deterioro funcional y de prevenir la dependencia asociada.

En otro estudio de cohortes de base poblacional se valoró el efecto de la vacuna de la gripe en la mortalidad y el riesgo de hospitalización en mayores de 64 años con o sin dependencia. Y demostró que la vacuna de la gripe era eficaz en la disminución de todas las causas de mortalidad y morbilidad relacionadas con la gripe, de las estancias hospitalarias y del coste sanitario, tanto en personas dependientes como en independientes [18].

3.3.4 Diabetes y gripe

La gripe incrementa el riesgo de hospitalización en pacientes con diabetes y de complicaciones metabólicas: descompensación, cetoacidosis, disminución de la movilidad y de la actividad física [19]. Además, la hiperglicemia se asocia con mayor susceptibilidad a la infección por mecanismos fisiopatológicos probablemente relacionados con una inflamación crónica de bajo grado que también provoca un aumento del riesgo de complicaciones macro y microvasculares [20, 21].

En una revisión sistemática con metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de la vacuna de la gripe en diabéticos mayores de 65 años, la vacuna tenía una eficacia del 38% en la reducción de todas las causas de mortalidad, del 23% para todas las causas de hospitalización, del 45% para hospitalización por gripe o neumonía y del 13% para enfermedades similares a la gripe [22].

3.3.5 Insuficiencia renal crónica

Las personas con insuficiencia renal crónica son más susceptibles a la morbimortalidad asociada a la gripe, por causas cardiovasculares y también por infecciones, debido a la alteración del sistema inmune y a la inflamación de bajo grado persistente.

Hay evidencias de que la vacuna de la gripe en pacientes dializados disminuye la mortalidad. En una revisión de más de 40.000 personas dializadas la vacuna disminuyó el riesgo relativo de mortalidad por todas las causas hasta un 30% en los vacunados con VG y al 40% si los

pacientes estaban vacunados además frente al neumococo [23]. Por todo lo anterior, las principales guías de práctica clínica en Insuficiencia Renal Crónica recomiendan la vacunación frente a la gripe.

3.3.6 Complicaciones neurológicas

La complicación neurológica más frecuente es el mayor riesgo de sufrir un ictus durante el primer mes tras la infección por gripe debido a que el virus tiene un efecto proinflamatorio y procoagulante que exacerba la enfermedad ateroesclerótica. Otras complicaciones neurológicas no tan bien estudiadas y menos frecuentes incluyen encefalopatías, crisis comiciales, deterioro cognitivo y síndrome de Guillén Barré [8].

3.4 Impacto sanitario y económico de la gripe

La gripe se considera una gran amenaza para la salud pública. El impacto sobre el sistema de salud se valora con tres indicadores: 1) el número de brotes, 2) las tasas de hospitalización y de ingresos en UCI y 3) la mortalidad [24].

Los brotes de gripe estacional conllevan un incremento de la demanda asistencial, con un aumento espectacular de las visitas ambulatorias, sobrecarga de los servicios de urgencia y de la capacidad hospitalaria.

Con datos recientes del sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en España (SiVIRA), la máxima tasa de hospitalización por gripe se alcanzó en la semana 50/2022 (4,2 hospitalizaciones/100.000 h) descendiendo desde entonces, hasta la semana 03/2023, desde la que se observaron cinco semanas consecutivas de tendencia al alza hasta la semana 08/2023, y a partir de ésta, se observó un descenso con oscilaciones. Aunque los grupos de edad más afectados por la gripe son los menores de 15 años, en los de más de 64 años se producen las mayores tasas acumuladas de hospitalización con hospitalizaciones más largas [3].

Se ha estimado que cada año se producen entre 290.000 y 650.000 muertes en el mundo a causa de la gripe. En España, en la temporada 2019/2020 por ejemplo, se produjeron 3.900 defunciones. Las muertes por gripe se incrementan con la edad y alcanzan su mayor expresión en los mayores con enfermedad crónica asociada [25,26]. Se estima que más del 90 % del exceso de mortalidad atribuible a la gripe se produce en población por encima de los 65 años [27,28].

Respecto al impacto económico, en Europa la gripe es la enfermedad infecciosa que provoca más discapacidad ajustada a años de vida (DALYs). Se estima que el coste total de una epidemia de gripe en los países industrializados puede llegar a 56,7 millones de euros por millón de habitantes, según datos de la Comisión Europea [29].

El estudio BARI (Burden of Acute Respiratory Infections) con datos de la temporada 2017/2018 en España, aporta evidencia de los altos costes directos al sistema de salud provocados por la gripe. Se estima que el coste medio por caso de gripe en mayores de 64 años fue de 1.149€ por paciente caso, siendo el grupo etario que ocasionó más ingresos hospitalarios (66,3% del total) [30].

En otro estudio que estimaba el exceso de hospitalizaciones y mortalidad asociada a la gripe en nuestro país en un periodo de 10 años, se estimó

que el coste anual directo en hospitalizaciones fue de 45,7 millones de €. La utilización de recursos sanitarios fue 3,2 veces más elevada en aquellos con comorbilidad; el coste fue 4,9 veces más alto en los mayores de 64 años que en el resto de la población adulta y generó 335,3 hospitalizaciones/100.000 habitantes mayores de 64 años [31]. En España se ha estimado que la vacunación antigripal supone un ahorro de alrededor de 500 millones de euros anuales para la población mayor de 65 años, generalmente debido a los costes de hospitalización evitados, por ello se considera una estrategia coste-efectiva de primer nivel, especialmente en este grupo etario [25]. En otro estudio también español, los pacientes vacunados contra la gripe presentaban una protección frente a la necesidad de ingreso en UCI o de ventilación mecánica, a neumonía bacteriana secundaria y al aumento de la dependencia. No ocasionó grandes ahorros en costes hospitalarios (o directos) pero si una significativa reducción del grado de severidad y de las complicaciones, si bien se precisaría realizar más estudios que analizaran los ahorros en costes indirectos [32].

3.5 La vacuna antigripal (VG)

La gripe dispone de una estrategia preventiva esencial que es la vacunación. Consiste en la inducción de una respuesta inmune específica frente a los virus de la gripe a partir de la inoculación de partículas víricas en el organismo de modo que, si hay una infección real por un virus de la gripe, el organismo ya disponga de anticuerpos neutralizantes y los efectos de éste sean mínimos o más leves. Estos anticuerpos encuentran su diana en las glicoproteínas de la cubierta viral, la neuraminidasa (NA) y la hemaglutinina (HA). Esta última es la glucoproteína antigénica más abundante de la superficie del virus de la gripe y es la responsable de la unión del virus a la célula infectada, y por ello, es el principal antígeno contra el cual se producen los antígenos neutralizantes una vez iniciada la infección [33]. La presencia de anticuerpos circulantes anti-HA protege frente a la gripe y frente al desarrollo de neumonía grave, ya que estos anticuerpos pueden pasar de la sangre al tejido pulmonar.

Debido a la alta capacidad de los virus de la gripe de sufrir variaciones, las vacunas antigripales se actualizan anualmente para asegurar una buena protección contra las cepas circulantes. Los anticuerpos que se desarrollan tras la administración de la dosis de vacuna son únicamente protectores frente a los virus de la gripe similares a los incluidos en la vacuna [34,35]. La composición de la vacuna se formula de acuerdo con las recomendaciones que anualmente realiza la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero para el hemisferio norte, para la vacuna que será utilizada en la temporada siguiente, a tenor del análisis de las cepas más prevalentes en la temporada inmediatamente anterior.

3.5.1 Composición de la vacuna antigripal para la temporada 23/24 en el hemisferio norte

La composición recomendada por OMS para las vacunas tetra y trivalente en el hemisferio norte contienen las siguientes cepas (ver tabla I):

3.5.2 Vacunas de inmunogenicidad reforzada

En la actualidad se dispone de gran variedad de vacunas antigripales. Entre ellas, las de inmunogenicidad refor-

Tabla 1. Composición de la vacuna para la temporada 2023-2024 (36))

	Vacunas tetravalentes	Vacunas trivalentes
Producidas en huevo	• Cepa análoga a A/Victoria/ 2570/2019 (H1N1) pdm09-like virus • Cepa análoga a A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus • Cepa análoga a B/Austria/ 1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus • Cepa análoga a B/Phuket/3073/ 2013 (B/Yamagata lineage)-like virus	• Cepa análoga a A/Victoria/2570 /2019 (H1N1) pdm09-like virus • Cepa análoga a A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus • Cepa análoga a B/Austria/135 9417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus
Producidas en cultivos celulares o recombinantes	• Cepa análoga a A/Wisconsin/588/2019 (H1N1) pdm09-like virus • Cepa análoga a A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus; • Cepa análoga a B/Austria/1359417 /2021 (B/Victoria lineage)-like virus • Cepa análoga a B/Phuket/3073/ 2013 (B/Yamagata lineage)-like virus.	• Cepa análoga a A/Wisconsin/588/2019 (H1N1) pdm09-like virus • Cepa análoga a A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus • Cepa análoga a B/Austria/135 9417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus

zada (vacunas de altas dosis, vacunas adyuvadas y vacunas de proteínas recombinante) están especialmente diseñadas para aumentar la protección en la población mayor de 65 años [37]. En la tabla II se recogen las vacunas autorizadas en España aptas para mayores de 65 años).

3.5.2.1 Vacunas de altas dosis

Las vacunas de altas dosis se caracterizan por contener cuatro veces la dosis de hemaglutinina (HA) de la vacuna estándar. Hay evidencia científica consistente sobre la eficacia y efectividad de la vacuna antigripal trivalente de altas dosis con estudios realizados en 12 temporadas, en mayores de 64 años, que han demostrado su superioridad frente a la vacuna de dosis estándar en la prevención de la gripe y de complicaciones graves (neumonía, eventos cardiorrespiratorios, ingresos hospitalarios o visitas a urgencias), independientemente de la edad, de la cepa circulante, de la coincidencia antigénica, de la comorbilidad o fragilidad de los receptores [38] así como también en institucionalizados en residencias de ancianos [39].

Tabla 2. Vacunas antigripales autorizadas en España para mayores de 65 años)

Nombre comercial	Componentes	Vía de administración	Tipo de vacuna	Compañía
Efluelda*	Gripe	IM/SC	Virus fraccionados inactivados	Sanofi Pasteur
Fluad Tetra	Gripe	IM	Antígeno de superficie inactivado	Seqirus
Fluarix Tetra	Gripe	IM	Virus fraccionados inactivados	GSK
Flucelvax Tetra	Gripe	IM	Inactivada antígenos de superficie	Seqirus
Influvac Tetra	Gripe	IM/SC	Inactivada antígenos de superficie	Mylan
Vaxigrip Tetra	Gripe	IM/SC	Virus fraccionados inactivados	Sanofi Pasteur
(Supemtek)**	Gripe	IM	ADN Recombinante	Sanofi Pasteur

(https:/cima.aemps.es/cima/publico/home.html)

Vía de administración: IM intramuscular, SC subcutánea. Entre paréntesis, las que no están comercializadas a septiembre de 2023. * Autorizada a partir de 60 años, ** autorizada a partir de los 18 años.

En lo que concierne a la vacuna tetravalente de altas dosis es la única que dispone de un ensayo clínico aleatorizado que demuestra su superioridad frente a la tetravalente de dosis estándar en personas a partir de los 60 años, con gripe confirmada por datos de laboratorio como criterio de valoración principal (con una eficacia relativa del 24,3%) independientemente del status de vacunación previo o de las condiciones de riesgo, siendo segura y bien tolerada [40]. Estos resultados permitieron que la Agencia Europea del Medicamento aprobara en febrero de 2022 la ampliación de la indicación de la vacuna tetravalente de altas dosis a mayores de 60 años.

Cinco evaluaciones de organismos independientes del Comité Nacional de Asesoramiento en Prácticas de Inmunización de Canadá (NACI), del Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), del Comité Permanente de Vacunación de Alemania (STIKO), del Advisory Committee on Immunization Practices norteamericana (ACIP) y del National Center for Immunisation Research and Surveillance Australiano (NCIRS), utilizando metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) o similar, concluyeron que la vacuna de altas dosis (HD) es la que presentó una mayor evidencia, de calidad entre alta y moderada, en cuestiones de eficacia/efectividad en comparación con las vacunas antigripales de dosis estándar [41-45].

Además, existen nuevos datos de estudios observacionales del mundo real, publicados recientemente que dan más robustez a la evidencia:

- En el estudio DANFLU-1 que incluyó a más de 12.000 individuos daneses de entre 65 y 79 años en un estudio de viabilidad pragmático, abierto, controlado, con principio activo y aleatorizado 1:1 la vacuna de altas dosis se asoció a una reducción de las tasas de hospitalización por gripe o neumonía del 64,4% en comparación a la vacuna de dosis estándar, así como una reducción de la mortalidad por todas las causas del 48,9% [46].
- En un revisión sistemática y metanálisis de 21 estudios aleatorizados y observacionales publicados hasta abril de 2023, que recogió 12 temporadas de gripe (última 2021/22, excluida la 2020/21) la vacuna de altas dosis fue más efectiva que las vacunas estándar a la hora de reducir los resultados clínicos asociados a la infección por gripe en adultos de edad avanzada, independientemente del resultado analizado, la temporada, la cepa circulante, la coincidencia antigénica, el tipo de estudio, el entorno del estudio y el subgrupo de edad. Los beneficios, más allá de la prevención de la gripe, se demostraron en relación con las hospitalizaciones asociadas a la gripe [47].
- En el estudio DRIVEN, retrospectivo de la temporada 2021-2022 realizado en Francia en población a partir de 65 años, a pesar de que el grupo vacunado con la tetravalente de altas dosis tenía mayor fragilidad, presentó menos hospitalizaciones con gripe como diagnóstico principal de alta hospitalaria (hasta un 23%) que el grupo vacunado con la tetravalente de dosis estándar [48]).
- En otro estudio de cohortes retrospectivo, la vacunación con altas dosis en mayores de 65 años se asoció a una menor mortalidad después de una infección por gripe, en comparación con los pacientes no vacunados o vacunados con dosis estándar, incluso en temporadas con discordancia antigénica. Este resultado sugeriría que la vacunación con HD reduciría la mortalidad, a pesar de que no hubiera prevenido la infección de gripe [49].

3.5.2.2 Vacuna adyuvada

La vacuna adyuvada (con el adyuvante MF59 y con antígeno de superficie inactivado) está diseñada para aumentar y ampliar la respuesta inmunitaria específica contra los antígenos. Induce la secreción de citocinas, aumentando el reclutamiento de células inmunitarias en el lugar de inyección, lo cual permite una mayor captación del antígeno por los monocitos y finalmente su diferenciación hacia células dendríticas, que constituyen el tipo celular de referencia para el cebado de los linfocitos T sin activación previa. Prolonga la duración de esta respuesta y estimula la producción de anticuerpos protectores de larga duración con inmunogenicidad cruzada [33].

Un estudio observacional retrospectivo de cohortes en el que comparaba la vacuna adyuvada trivalente con la tetravalente de huevo y la trivalente de altas dosis en población a partir de 65 años de alto riesgo de los EE. UU. demostró que la adyuvada trivalente presentaba resultados más favorables con una mayor reducción de las visitas médicas respecto a la vacuna tetravalente de huevo de

dosis estándar. Comparando la tetravalente convencional con la adyuvada trivalente, ésta última fue un 7,1% y un 20,4% más efectiva en la prevención de hospitalizaciones y visitas médicas en las temporadas 17/18 y 18/19 respectivamente, con una efectividad comparable frente a la de altas dosis trivalente en población anciana [50].

En otro estudio retrospectivo de cohortes, cuando se ha comparado la vacuna trivalente adyuvada frente a la trivalente de altas dosis en el año 2018/19, las visitas a urgencias y de las hospitalizaciones relacionadas con la gripe en mayores de 64 años fueron comparables entre ambas, si bien la adyuvada trivalente fue más efectiva en la prevención de visitas médicas y eventos cardiorrespiratorios comparadas con las trivalentes de altas dosis [51]. Sin embargo, en otro estudio retrospectivo realizado en las temporadas 2016/2017 y 2017/2018, la vacuna de altas dosis fue más efectiva que la adyuvada en la reducción del riesgo relativo de hospitalizaciones por causa respiratoria y cardiorrespiratoria (12 y 13% respectivamente) [52]. En ancianos institucionalizados en residencias de EE. UU, en un estudio aleatorizado por grupos, que comparaba la efectividad relativa de la vacuna trivalente adyuvada frente a la trivalente estándar, la adyuvada resultó ser más efectiva en la reducción de hospitalizaciones por gripe o neumonía durante una temporada con predominio de A/H3N2 en la que la estándar fue poco efectiva [53]. En un post-hoc del anterior, la trivalente adyuvada resultó ser más efectiva que la trivalente estándar en la prevención de brotes sospechosos de gripe en residencias, aunque los resultados del estudio fueron imprecisos y basados en análisis no preespecificados en el protocolo del estudio [54].

A fecha de la publicación de las evaluaciones del NACI [41], ECDC [42] y STIKO [43] (en 2020) no se disponía de la evidencia científica suficiente para establecer diferencias de la efectividad de las vacunas adyuvadas sobre las vacunas estándar [55]. Posteriormente han aparecido dos revisiones sistemáticas de la efectividad relativa de la vacuna adyuvada que incluyen los resultados de estudios observacionales. En alguno de estos, la vacuna trivalente adyuvada resultó ser más efectiva que la estándar frente a la gripe en la prevención de visitas médicas relacionadas con la gripe y las hospitalizaciones [56,57]. En los próximos meses el ECDC prevé actualizar la evaluación independiente realizada en 2021. Lo cierto es que a día de hoy no disponemos de ningún estudio doble ciego en el que se comparen las distintas vacunas reforzadas.

En septiembre de 2022 la ACIP norteamericana en una revisión sistemática de la evidencia disponible de las vacunas de alta dosis, la recombinante y la vacuna adyuvada comparándose entre sí y con la vacuna de dosis estándar, (basada en GRADE) consideró que si bien la vacuna de altas dosis es la que disponía de mayor nivel de evidencia, teniendo en cuenta otros aspectos prácticos y de disponibilidad, producción, recomendó por primera vez, la utilización de vacunas específicas para mayores de 65 años, preferiblemente con las vacunas de altas dosis, las adyuvadas o las recombinantes, siempre que hubiera disponibilidad, si bien especificó que siempre sería mejor vacunar con la vacuna disponible, aunque fuera estándar, frente a no vacunar [44].

3.5.2.3 Vacunas producidas en cultivos celulares

El proceso de producción de vacunas frente a la gripe íntegramente a partir de

tecnología celular fue autorizado por la FDA en 2016. Las ventajas que aporta esta tecnología son, por una parte, la disponibilidad inmediata de la línea celular y por otra, la menor aparición de mutaciones adaptativas, produciendo vacunas antigénicamente más similares a las cepas circulantes. Izurieta et al. [58] compararon la efectividad de la vacuna antigripal producida en cultivos celulares frente a las producidas en huevos embrionarios en mayores de 65 años del programa Medicare de E.E.U.U. y observaron una mayor efectividad de la vacuna IIV3-HD respecto a la vacuna trivalente de dosis estándar (8,7%), respecto a la vacuna tetravalente producida en huevo (9%) y respecto a la vacuna trivalente adyuvada producida en huevo (5,3%). En España está autorizada y comercializada (ver en tabla II).

3.5.3 Vacuna recombinante

Tiene un método innovador que consiste en utilizar proteínas recombinantes de la subunidad HA expresadas en células de insecto. Tiene una carga antigénica mayor (45 microgramos por cepa). Su indicación es en población mayor de 18 años, incluyendo, por tanto, a los de 60 años y más y tiene evidencias de su superioridad frente a la dosis estándar en mayores de 65 años [59]. En un ensayo clínico aleatorizado y comparado con la vacuna de dosis estándar la vacuna recombinante demostró una mejor protección frente a gripe confirmada por laboratorio con una efectividad relativa del 30% en adultos mayores de 50 años en una temporada (2014-2015) con circulación predominante de H3N2. La estimación de la eficacia relativa fue consistente entre los grupos de edad (50-64 vs >65 años) [60]. Posteriormente, un estudio observacional independiente sobre la efectividad de las vacunas antigripales en mayores de 65 años durante la temporada 2019-2020 mostró que la vacuna recombinante fue más efectiva en la reducción de encuentros hospitalarios por gripe que la vacuna de dosis estándar. Este mismo estudio también mostró una mayor efectividad de la vacuna recombinante frente a la vacuna celular en los encuentros hospitalarios por gripe y en las hospitalizaciones por gripe [61].

Una revisión independiente del ECDC utilizando metodología GRADE concluyó que “colectivamente, los resultados de los estudios sugieren que la vacuna de hemaglutinina recombinante podría ofrecer una mayor protección que la no vacunación o que las vacunas de dosis estándar alguna posible protección cruzada frente a variantes discordantes” [42].

En España está autorizada pero todavía no comercializada.

3.5.4 Pauta de vacunación

Se recomienda la administración anual de 1 dosis de vacuna antigripal, vía IM en deltoides, durante la campaña de vacunación o en cualquier momento posterior, si no se ha podido practicar la vacunación en las fechas previstas, incluso en los supuestos en los que la formulación de los virus sea igual a la del año anterior, ya que el porcentaje de población protegida tras la vacunación anual disminuye con el tiempo [62].

3.5.5 Efectividad vacunal (EV)

La efectividad de la vacuna antigripal tiene una alta variabilidad en función de aspectos relacionados con la vacuna (similitud entre las cepas vacunales y las circulantes salvajes, el tipo de vacuna atenuada o inactivada, la presencia de adyuvantes o la vía de administración), del virus (virulencia, comportamiento epidemiológico) el individuo (edad, comorbilidad, riesgo de exposición) y el objetivo de preven-

ción (diagnóstico confirmado, enfermedad, complicaciones, fallecimientos).

La capacidad protectora de la vacuna es mayor en personas más jóvenes y con mejor estado de salud, pero en los mayores de 65 años, a pesar de ser menos efectiva en la prevención de la enfermedad, sí que se ha mostrado muy efectiva en prevenir las complicaciones asociadas [47, 63, 64].

Hay abundante evidencia de que la vacuna de la gripe es eficaz y segura, como resumimos a continuación: en mayores que viven en la comunidad se observó una reducción del riesgo de hospitalización de un 27% y de mortalidad del 48% [65]. En ancianos institucionalizados, Gravenstein también obtuvo una mayor eficacia, especialmente con la vacuna de altas dosis frente a la estándar, en la prevención de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria, neumonía y por todas las causas, con una reducción considerable de los costes relacionados con la hospitalización [39]. En un metaanálisis, la vacuna de la gripe redujo el riesgo de eventos cardiovasculares, obteniendo mayor beneficio los pacientes de alto riesgo y con síndrome coronario agudo [66]. En un subestudio del PARADIGM-HF, disminuyó el riesgo de muerte por insuficiencia cardiaca [67]. En otro metaánalisis, la VG redujo en pacientes diabéticos mayores de 64 años, todas las causas de mortalidad hasta un 38%, todas las causas de hospitalización un 23% y de hospitalización por gripe o neumonía hasta el 45% [22]. En otro estudio de cohortes se objetivó una disminución de todas las causas de mortalidad y morbilidad relacionadas con la gripe, así como de las estancias hospitalarias y del coste sanitario en mayores vacunados independientemente del estado de dependencia que presentaran [18]. Varios estudios han demostrado también en insuficiencia renal crónica, el efecto beneficioso de la vacunación de la gripe, disminuyendo el riesgo de arteriopatía periférica incidental en los vacunados de más de 66 años [68] y de demencia vascular en mayores de 70 años [69]. En otro metanálisis también se asoció una reducción significativa del riesgo de desarrollar demencia en las personas mayores vacunadas frente a la gripe de manera rutinaria [70]. En otro estudio en base poblacional, la población de más de 65 años vacunada frente a la gripe presentó un riesgo más reducido de desarrollar enfermedad de Alzheimer [71].

En España, en la temporada 2019/20, a pesar de que la efectividad vacunal frente a infección confirmada por laboratorio fue moderada (entre 50-60%) frente al a los virus A(H1N1) pdm09 y B, y baja o nula, dependiendo del grupo de edad, frente al virus A(H3N2), se ha estimado un impacto muy positivo del programa de vacunación antigripal entre los mayores de 64 años. La vacuna antigripal fue capaz de prevenir en este grupo de edad un 26% de hospitalizaciones con gripe, 40% de las admisiones en UCI y un 37% de las defunciones por todas las causas atribuibles a gripe que se estima ocurren en hospitales [1].

3.5.6 Seguridad vacunal

La seguridad de las vacunas antigripales inactivadas es, en general, excelente, y en ningún caso pueden provocar la gripe. Las reacciones adversas más frecuentes se producen en el ámbito local, en la zona de la inyección y consisten en dolor, inflamación, eritema e induración, con una duración de 1-2 días, que aparecen en un 5 % de los individuos vacunados. Pueden producirse episodios febriles, mialgia o malestar [72].

Cada año se distribuyen más de 300 millones de dosis y los efectos adversos graves son extremadamente raros. El síndrome de Guillen Barré se ha descrito en algunos casos tras administrar la vacuna de la gripe con una incidencia anual de 0,4-4 casos por 100. 000 habitantes, pero este riesgo es varias veces menor que tras la infección por la gripe, por lo que el beneficio de la vacuna de la gripe es significativamente superior a su potencial riesgo [8].

En la ficha técnica de las vacunas antigripales comercializadas en España figura la contraindicación en pacientes con hipersensibilidad a las proteínas del huevo y ha sido la norma no administrarlas en casos de anafilaxia a las proteínas del huevo, o en aquellos con historial de reacciones alérgicas graves subsiguientes a un acto vacunal. Sin embargo, según las últimas recomendaciones del Ministerio de Sanidad [62] existe evidencia suficiente para recomendar que las personas con historia de alergia después de la exposición al huevo pueden recibir vacunas frente a la gripe sin precauciones especiales, tanto las vacunas inactivadas como atenuadas. Las precauciones deben ser similares a las tomadas ante la administración de cualquier otra vacuna. En caso de haber presentado reacciones alérgicas graves o anafilaxia al huevo se recomienda realizar la vacunación por personal con experiencia y supervisión durante 30 minutos tras la administración. Otra opción, sería el empleo en estos pacientes de las vacunas de cultivos celulares o recombinantes.

No está recomendado administrar vacuna antigripal en personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré (dentro de las 6 semanas siguientes a la administración de 1 dosis previa de vacuna antigripal), salvo que el riesgo de infección gripal y sus complicaciones se considere muy alto.

3.5.7 Coadministración de la vacuna de la Gripe y el COVID-19

La coadministración de la vacuna frente al COVID-19 y la de la gripe ha sido una pauta habitual, segura y aconsejable, que ha contribuido a conseguir tasas elevadas de vacunación. Además, estas vacunas se pueden administrar conjuntamente con otras.

Varios estudios han demostrado que la coadministración de las vacunas de ARNm frente a la COVID-19 y la antigripal es similar a la administración de las dos vacunas por separado, en términos de inmunogenicidad, seguridad y tolerabilidad [73-76].

3.5.8 Estrategias diseñadas para la consecución de coberturas elevadas

Los objetivos para la vacunación frente a la gripe en la temporada 2023/24 en nuestro país son alcanzar o superar coberturas de vacunación del 75% en mayores y en personal sanitario y sociosanitario, en consonancia con los establecidos por la OMS y por la Comisión Europea.

Según datos del Ministerio la cobertura de vacunación de gripe en la población de más de 64 años en la última campaña 2022/23 ha sido del 64,4%, porcentaje ligeramente inferior a los anteriores años y que todavía no alcanza las recomendadas por la OMS [77].

Algunas estrategias propuestas para mejorar las coberturas quedan resumidas en la tabla III.

3.6 Recomendaciones sobre la vacunación antigripal

- ✓ Se recomienda la vacuna de la gripe a partir de los 60 años, siendo prio-

Tabla 3. Estrategias para mejorar la cobertura de la vacunación antigripal

Lugar/Grupo	Estrategia
Centros sanitarios	a) **Vacunación oportunista y coadministración con la dosis de refuerzo de la vacuna de la COVID**: ofrecimiento de la vacuna a la población de riesgo que entre en contacto con Atención Primaria antes de la temporada gripal. b) **Información y sensibilización a la población diana** sobre la necesidad de vacunarse: 1. Desde las sociedades científicas, colegios de médicos/enfermería y asociaciones de pacientes 2. Divulgación de la campaña en medios de comunicación 3. Educación sanitaria individualizada desde las consultas c) **Recordatorios postales, telefónicos/SMS, con uso de nuevas tecnologías** d) **Recaptación** de los pacientes que no acuden a las citas de vacunación e) **Accesibilidad** a los puntos de vacunación: oferta en vacunódromos con flexibilidad de horarios, citas y de barreras burocráticas
Hospitales	Vacunación antes del alta de los pacientes de riesgo
Atención domiciliaria	a) Administración de la vacuna en el domicilio de la población de riesgo b) Ofrecimiento a los cuidadores y convivientes de población de riesgo
Centros proveedores de servicios a poblaciones de riesgo	Ofertar la vacunación a los servicios sociales que trabajan con colectivos de riesgo (residencias, centros de día, hemodiálisis y centros recreativos).
Personal sanitario	a) Ofrecimiento de la vacuna y programación en el centro de trabajo b) Campañas de formación y sensibilización específicas para personal sanitario c) Incentivos

ritaria en las residencias de mayores y centros de día, así como en la población de 80 y más años y al personal sanitario y sociosanitario que les atiende. Para ello, se sugiere la captación activa de estas personas, con vacunación oportunista en cualquier contacto con el medio sanitario durante la campaña vacunal.

✓ Se recomienda la administración conjunta de las vacunas frente al COVID-19 y gripe.

Tabla 4. Recomendaciones sobre vacunación antigripal de la SEGG en adultos mayores

Personas con alto riesgo de padecer complicaciones
1. Universal a todas las personas de 60 años o más, recomendándose la incorporación progresiva a partir de los 50 años 2. Residentes en las instituciones cerradas 3. Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión arterial aislada) o respiratorias (incluyendo asma, displasia broncopulmonar y fibrosis quística) 4. Enfermedades metabólicas crónicas (Diabetes mellitus y obesidad mórbida), insuficiencia renal, hemoglobinopatías y anemias, asplenia, inmunodepresión, tratamiento con eculizumab, fistula LCR; implante coclear, hepatopatías crónicas y otras que comprometen el aparato respiratorio por aumento de secreciones o disfunción neuromuscular (lesión medular, disfunción cognitiva, enfermedades neuromusculares).
Personas que pueden transmitir la gripe a individuos de alto riesgo de complicaciones
1. Personal sanitario y estudiantes en prácticas de cualquier servicio asistencial, tanto hospitalario como ambulatorio, público o privado. 2. Personal de instituciones donde residen individuos de alto riesgo (centros geriátricos, de crónicos, discapacitados) 3. Cuidadores y voluntariado de sujetos de alto riesgo en instituciones, hospitales o domicilio 4. Visitadores médicos y personal de oficinas de farmacia 5. Convivientes en el domicilio de individuos de alto riesgo (incluidos niños mayores de 6 meses)
Colectivos que realizan servicios esenciales para la comunidad
1. Policía, Bomberos, Protección Civil, Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado nacionales, autonómicos o locales 2. Trabajadores de los servicios de emergencias sanitarias, sociales y de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial
Otros
Trabajadores de granjas avícolas o porcinas o con aves silvestres

- ✓ Se recomienda a todos los profesionales de la Geriatría informar a pacientes, familiares y cuidadores de los mismos, que las vacunas y, además, salvan vidas.
- ✓ Finalmente, y para concluir, según la disponibilidad de vacunas en cada comunidad autónoma, se recomienda la vacunación antigripal en la población mayor, preferiblemente con las vacunas de inmunogenicidad reforzada (altas dosis, recombinante y adyuvadas), en las situaciones indicadas en la Tabla IV.

Bibliografía

1. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España Temporada 2019-20. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España [Internet]. 2020;2019-20.:1–35. Available from: http://vgripe.isciii.es/documentos/20152016/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016_v16082016.pdf

2. Grupo de Trabajo 2022. Informe GRIPE 2022. Fundación fundamed. Disponible en: https://www.fundacionfundamed.org/GT-Informe-Gripe-2022.aspx" aumentada en mayores de 65 años (fundacionfundamed.org) : disponiple en: https//fundacionfundamed.org/GT-Informe-Gripe-2022aspx

3. Informe SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID-19, VRS España, temporada 2021-2022. Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología Instituto Carlos III: Nov.2022 pag 1-46. *Vigilancia de la Gripe en España (isciii.es).* Disponible en: https: //www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents//DocuGRIPE/INFORMES%20ANUALES/Informe%20SiVIRA%20de%20Vigilancia%20de%20gripe%20%20COVID-19%20y%20VRS_temporada%202021-22_v14112022.pdf

4. Grupo de trabajo 2023. *Informe GRIPE 2023. La vacunación antigripal en la población adulta (fundacionfundamed.org)*. Disponible en: https//fundacionfundamed.org/GT-Informe-Gripe-2023.aspx

5. Poland GA; Ovsyannikova IG, Kennedy RB; Lambert ND, Kirkland JL. A systems biology approach to the effect of aging, immunosenescence and vaccine response. Vol. 29, Current Opinion in Immunology. Elsevier Ltd; 2014. p. 62–8.

6. del Giudice G, Goronzy JJ, Grubeck-Loebenstein B, Lambert PH, Mrkvan T, Stoddard JJ, et al. Fighting against a protean enemy: immunosenescence, vaccines, and healthy aging. NPJ Aging Mech Dis [Internet]. 2018 Dec 1;4(1):1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41514-017-0020-0

7. Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. Am J Med. 1987;82(6 suppl.1).

8. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. Vaccine. 2021 Mar 15;39: A6–14.

9. Puig-Barberà J, Burtseva E, Yu H, Cowling BJ, Badur S, Kyncl J, et al. No Title. BMC Public Health BioMed Central; Aug 22, 2016 p. 757.

10. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, Mushtaq A, Soubani AO. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. Vol. 131, Postgraduate Medicine. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 299–308.

11. Harskamp RE, van Ginkel MW. Acute respiratory tract infections: A potential trigger for the acute coronary syndrome. 2009; Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iann20

12. Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H, Elkind MSV v. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. Ann Clin Transl Neurol. 2018 Apr 1;5(4):456–63.

13. Boehme AK, Kulick ER, Canning M, Alvord T, Khaksari B, Omran S, et al. Infections increase the risk of 30-day readmissions among stroke survivors: Analysis of the National Readmission Database. Stroke. 2018;49(12):2999–3005.

14. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: A selfcontrolled

case series analysis of national linked datasets from Scotland. European Respiratory Journal. 2018 Mar 1;51(3).

15. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Jan 24;378(4):345–53. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090

16. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, Udell JA, Rosamond W, Temte J, et al. Association of Influenza-like Illness Activity with Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA Cardiol. 2019;4(4).

17. Andrew MK, Macdonald S, Godin J, Mcelhaney JE, Leblanc J, Todd ¶, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. J Am Geriatr Soc. 2021 Mar 1;69(3):696–703.

18. Chang YC, Tung HJ, Huang YT, Lu C te, Ernawaty E, Wu SY. Effect of influenza vaccination on mortality and risk of hospitalization in elderly individuals with and without disabilities: A nationwide, population-based cohort study. Vaccines (Basel). 2020 Mar 1;8(1):1–14.

19. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, Mathieu C, van Genderen P, Beyer WEP, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. Vaccine. 2017 Sep;35(38):5095–101.

20. Diepersloot RJA, Bouter KP, Hoekstra JBL. Influenza Infection and Diabetes Mellitus Case for Annual Vaccination [Internet]. Vol. 13, Diabetes Care. 1990. Available from: http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/13/8/876/440144/13-8-876.pdf

21. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in Diabetes Mellitus and Hyperglycemia. Infect Dis Clin North Am. 2007 Sep;21(3):617–38.

22. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: Systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2015 Dec 17;13(1):53.

23. Bowman BT, Rosner MH. Influenza and the patient with end-stage renal disease. J Nephrol. 2018 Apr;31(2):225–30.

24. Delgado-Sanz C, Oliva J, Mazagatos C, Larrauri A, Pozo F. Informe elaborado por [Internet]. 2019. Available from: http://vgripe.isciii.es/

25 Pérez Rubio A, Platero L, Eiros Bouza JM. Gripe estacional en España: carga clínica y económica y programas de vacunación. Med Clin 2019;153(1):16-27

26. Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A, Gallardo V, Navarro JM, Marco E, et al. Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010-2016. Influenza Other Respir Viruses. 2018 Jan 1;12(1):161–70.

27. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. Vol. 4, Lancet Infectious Diseases. 2004. DOI:10.1016/S1473-3099(04)00931-4

28. Informes MoMo 2020 [Internet]. [cited 2021 Mar 27]. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Paginas/Informes-MoMo-2020.aspx

29. European Centre for Disease Prevention and Control, European Centre for Disease Prevention and Control. Review of the scientific literature on drivers and barriers of seasonal influenza vaccination coverage in the EU/EEA. ECDC; 2013. 1–39 p.

30. Gil-de-Miguel, Á., Martinón-Torres, F., Díez-Domingo, J. et al. Clinical and economic burden of physician-diagnosed influenza in adults during the 2017/2018 epidemic season in Spain. BMC Public Health 22, 2369 (2022). https://doi.org/10.1186/s12889-022-14732-2

31. Pumarola, T., Díez-Domingo, J., Martinón-Torres, F. et al. Excess hospitalizations and mortality associated with seasonal influenza in Spain, 2008–2018. BMC Infect Dis 23, 86 (2023). https://doi.org/10.1186/s12879-023-08015-3.

32. Torner N, Navas E, Soldevila N, Toledo D, Navarro G, Morillo A, et al. Costs associated with influenza-related hospitalization in the elderly. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2017 Feb 7;13(2):412–6. Available from:https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1264829

33. Arrazola Martínez P, Eiros Bouza JM, Garcia-Sastre A, Gil de Miguel A, Puig-Barbarà J.. Vacuna antigripal adyuvada: 20 años protegiéndonos de la gripe. Gráficas Montseny. Girona, 2023.

34. Castilla J, Godoy P, Domínguez Á, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. Clinical Infectious Diseases. 2013;57(2).

35. Monto AS. Reflections on The Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) at 65 Years: An Expanding Framework for Influenza Detection, Prevention and Control. Vol. 12, Influenza and other Respiratory Viruses. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 10–2.

36. Anuncio de las recomendaciones sobre la composición de la vacuna antigripal para la temporada gripal de 2023-2024 en el hemisferio Norte. 23/2/2023. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/24-02-2023-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2023-2024-northerm-hemisphere-influenza-season

37. National Institutes of Health (NIH): Elección de vacuna antigripal en personas mayores de 65 años. Análisis de informes de comités asesores de vacunación internacioneales. Septiembre 2021. Disponible en: htpps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8638763/

38. Jason K.H. Lee, Gary K.L. Lam, J. Kevin Yin, Matthew M. Loiacono, Sandrine I. Samson,High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update,Vaccine: X,Volume 14,2023,https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2023.100327.

39. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. Lancet Respir Med. 2017;5(9).

40. Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2021;17(12):5475–86. Available from: https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1983387

41. NACI. Available at: http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP40-210-2018-eng.pdf (Accessed April 2023)

42. ECDC. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines (Accessed April 2023)

43. STIKO. Available at: https://edoc.rki.de/handle/176904/7510 (Accessed April 2023)

44. CDC. Available at: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7101a1.htm (Accessed April 2023)

45. NCIRS. Available at: https://www.ncirs.org.au/our-work/australian-immunisation-handbook/influenza-grade-assessments (Accessed April 2023).

46. Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, et al. A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. NEJM Evidence. 2023 Jan 24;2(2).

47. Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. Vaccine X. 2023 Aug 1;14.

48. Bricout H, Levant MC, Assi N, Crépey P, Descamps A, Mari K et al. The relative effectiveness of a high-dose quadrivalent influenza vaccine vs standard-dose quadrivalent influenza vaccines in older adults in France: a retrospective cohort study during the 2021-22 influenza season | medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2023.06.15.23291345.

49. Chaves SS, Naeger S, Lounaci K, Zuo Y, Loiacono MM, Pilard Q, et al. High-Dose Influenza Vaccine Is Associated With Reduced Mortality Among Older Adults With Breakthrough Influenza Even When There Is Poor Vaccine-Strain Match. Clinical Infectious Diseases. 2023 May 29; doi.org/10.1093/cid/ciad322

50. Boikos C, Imran M, Nguyen VH, Ducruet T, Sylvester GC, Mansi JA, et al. Effectiveness of the Adjuvanted Influenza Vaccine in Older Adults at High Risk of Influenza Complications. Vaccines (Basel) [Internet]. 2021; Available from: https://doi.org/10.3390/vaccines9080862

51. Pelton SI, Divino V, Postma MJ, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, et al. A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018–19 influenza season. Vaccine. 2021 Apr 22;39(17):2396–407.

52. van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, Chit A. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. Vaccine. 2020 Jan 10;38(2):372-379. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.105. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31606249.

53. Mcconeghy KW, Services H, Mcconeghy KW, Davidson HE, Canaday DH, Han L, et al. Clinical Infectious Diseases Clinical Infectious Diseases ® 2020;XX(XX):1-7 Cluster-randomized Trial of Adjuvanted Versus Nonadjuvanted Trivalent Influenza Vaccine in 823 US Nursing Homes. Available from: https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1233/5901187

54. Gravenstein S, Mcconeghy KW, Saade E, Davidson HE, Canaday DH, Han L, et al. Clinical Infectious Diseases Adjuvanted Influenza Vaccine and Influenza Outbreaks in US Nursing Homes: Results From a Pragmatic Cluster-Randomized Clinical Trial. Clinical Infectious Diseases ® [Internet]. 2021;73(11):4229–65. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4229/6064531

55. Javier Álvarez Aldeán et al. Revisión y análisis de las evaluaciones públicas de organismos internacionales sobre los niveles de evidencia de las nuevas vacunas antigripales. Esmon Publicidad S.A. Barcelona; 2021.

56. Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, et al. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective – A systematic review of recently published literature on real-world data. Vol. 40, Vaccine. Elsevier Ltd; 2022. p. 2999–3008.

57. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. International Jour-

nal of Infectious Diseases [Internet]. 2022 Sep;122:855–63. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S120197122200443X

58. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. Journal of Infectious Diseases. 2019 Sep 13;220(8):1255–64.

59. Keitel WA, Treanor JJ, el Sahly HM, Gilbert A, Meyer AL, Patriarca PA, et al. Comparative immunogenicity of recombinant influenza hemagglutinin (rHA) and trivalent inactivated vaccine (TIV) among persons ≥65 years old. Vaccine. 2009 Dec 11;28(2):379–85.

60. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, et al. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. N Engl J Med 2017; 376:2427-2436. DOI: 10.1056/NEJMoa1608862

61. Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, et al, Comparative Effectiveness of Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Ages 65 Years and Older During the 2019–2020 Season, Clin Infec Dis, Vol 73, Issue 11, 1 December 2021, Pages e4251–e4259, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1727 (60)

62. Recomendaciones de vacunación del Ministerio de Sanidad. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion_Gripe-Covid19.pdf

63. Castilla J, Godoy P, Domínguez Á, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. Clinical Infectious Diseases. 2013;57(2).

64. Monto AS. Reflections on The Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) at 65 Years: An Expanding Framework for Influenza Detection, Prevention and Control. Vol. 12, Influenza and other Respiratory Viruses. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 10–2.

65. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwelling Elderly. New England Journal of Medicine. 2007;357(14).

66. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: A meta-analysis. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2013;310(16).

67. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, et al. Influenza Vaccination in Patients with crhonic heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. JACC.Heart Failure 2016. 4(2):152-158.

68. Hu PJ, Hu J, Chen CH. Influenza vaccination reduces incidence of peripheral arterial occlusive disease in elderly patients with chronic kidney disease. & Li-Chin Sung [Internet]. 2(3):18. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-021-84285-8

69. Liu JC, Hsu YP, Kao PF, Hao WR, Liu SH, Lin CF, et al. Influenza vaccination reduces dementia risk in chronic kidney disease patients: A population-based cohort study. Medicine (United States). 2016 Mar 4;95(9):1–11.

70. Wu X, Yang H, He S, Xia T, Chen D, Zhou Y, et al. Adult Vaccination as a Protective Factor for Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review of Population-Based Observational Studies. Vol. 13, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2022.

71. Bukhbinder A, Ling Y, Hasan O, Jiang X, Kim Y, Phelps KN et al. RIsk of Alzheimer´s Disease Following Influenza Vaccination. A claims-Based Cohort Study Using Propensity Score Matching. J. ALzheimers Dis. 2022;88(3):1061-1074.

72. Miller ER, McNeil MM, Moro PL, Duffy J, Su JR. The reporting sensitivity of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) for anaphylaxis and for Guillain-Barré syndrome. Vaccine. 2020;38(47).

73. Izikson R, Brune D, Bolduc JS, Bourron P, Fournier M, Moore TM, et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥65 years: a phase 2, randomised, open-label study. Lancet Respir Med. 2022 Apr 1;10(4):392–402.

74. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al. The safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults: a phase IV, multicentre randomisedcontrolled trial with blinding (ComFluCOV). 2021. https://ssrn.com/abstract=3931758

75. Wagenhäuser I, Reusch J, Gabel A, et al ,Immunogenicity and safety of coadministration of COVID-19 and influenza vaccination. European Respiratory Journal Jan 2023, 61 (1) 2201390; DOI: 10.1183/13993003.01390-2022

76. COVID Xie Z, Hamadi HY, Mainous AG, Hong YR. Association of dual COVID-19 and seasonal influenza vaccination with COVID-19 infection and disease severity. Vaccine. 2023 Jan 23;41(4):875-878. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.12.043. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36567142; PMCID: PMC9786535.

77. Portal estadístico del ministerio. Portal estadístico del Ministerio de Sanidad. En el apartado de Vacuna/Dosis seleccionas la de gripe y te van a aparecer las coberturas por grupos de edad, embarazadas y profesional sanitario:https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/I/sivamin/sivamin

4. VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

Eva María López Álvarez

4.1 Introducción:

4.1.1 *Streptopccoccus pneumoniae* (neumococo)

El *Streptopccoccus pneumoniae* (neumococo) es la bacteria causante de la enfermedad neumocócica, fué aislada por primera vez por Pasteur en 1881. En 1883, Friedlander y Salomon, describen por primera vez su asociación con neumonía lobar. Entre 1915–1945 se consigue describir la estructura química, la antigenicidad de los polisacáridos capsulares, la asociación con su virulencia y el papel de los polisacáridos bacterianos en la enfermedad en humanos [1].

Hasta 1940 se habían descrito más de 80 serotipos [1]. Desde principios del siglo 20 se llevan acabo investigaciones para desarrollar una vacuna frente al neumococo, pero la llegada de la penicilina hizo perder interés en ella hasta finales de los 60 que ante la mortalidad elevada que presentaba, a pesar de la antibioterapia, de nuevo volvió a retomarse y más debido al aumento de resistencia a antibióticos que se está produciendo. En 1977 fue aprobada la primera vacuna en EEUU y en el año 2000 se registró la primera vacuna conjugada [1].

El neumococo es una bacteria gram positiva, anaerobio facultativo que aparece generalmente en forma de diplococos, pero también en ocasiones como cadenas cortas. La mayoría están encapsulados con su superficie compuesta por polisacáridos que son los determinantes de su patogenicidad. Hay tipificados 92 serotipos hasta 2011, en la actualidad mas de 100. Sólo unos pocos serotipos provocan la mayoría de las infecciones neumocócicas, se estima que los 10 serotipos más comunes provocan el 62% de la enfermedades invasivas en todo el mundo (8,3,22F,19 A, 12F,9N,15 A,10 A,11 A Y 23B) [1,9].

La presencia de los serotipos varía en función del grupo de edad y ubicación geográfica. En la UE, en mayores de 65 años el 72% está causada por serotipos incluidos en la vacuna PPSV23 y el 30% por los serotipos incluidos en la vacuna PVC13 [9]

Es un habitante común del tracto respiratorio y puede ser aislado de nasofaringe desde 5% al 90%en personas sanas. La tasa de portador asintomático varía en función de edad, medio ambiente, condiciones sociales y la presencia de infecciones del tracto respiratorio superior. En niños en edad escolar pueden estar colonizados entre 20-60%, mientras que en adultos sin niños cerca sólo 5-10%. La situación de portador varía, siendo más larga en niños que en adultos. No hay reservorios animales ni insecto vector. La tras-

misiones son directas ocurre persona a persona a través de gotitas o autoinoculación en portadores.[1]

Tiene un patrón estacional, siendo más prevalente en invierno e inicio de la primavera. La infectividad es desconocida, pero probablemente lo sea mientras aparece en secreciones respiratorias.

4.1.2 Enfermedad neumocócica

En 2017 se confirmaron en la UE 23886 casos de enfermedad neumocócica invasiva, con una tasa de incidencia de 6.2 por 100.000 habitantes, en España en 2021 la tasa notificada es de 6.8 por 100.000hab. La incidencia es mayor en población anciana (18,9 casos por 100.000 hab) siendo mayor en varones que en mujeres. Se está observando un aumento progresivo en la incidencia (9).En la UE se ha notificado en 2017 una mortalidad del 15%, siendo ésta mayor en personas 65 años o más, un 22%, en España en 2021 21,3% [9,17]

Las principales manifestaciones de la enfermedad neumocócica en personas mayores de 65 años son la neumonía con o sin bacteriemia, la bacteriemia y la meningitis [1,9]. Se define como enfermedad neumocócica invasiva como la presencia de neumococo en sangre, LCR u otro fluído normalmente estéril, siendo lo más frecuente la presentación como neumonía con bacteriemia, bacteriemia o meningitis.[10,11]

La neumonía neumocócica es la forma clínica más frecuente de enfermedad neumocócica en adultos. Tiene un periodo de incubación corto de 1 a 3 días, presentando un inicio brusco generalmente fiebre, escalofríos, dolor pleurítico, tos productiva, esputo herrumbroso, disnea, taquipnea, hipotermia, taquicardia, malestar, debilidad. Nausea, vómitos y cefalea son menos frecuentes.[1] El neumococo en España puede ser causa de hasta %65de las neumonías comunitarias [2]

Aproximadamente en EEUU causan más del 36%de la neumonías comunitarias provocando 400.000 hospitalizaciones al año y cursan con bacteriemia el 25-30%. Se calcula una mortalidad entre el 5-7% siendo mucho más elevada en ancianos [1]. En UE, en 2017, el 42% de los casos de infección neumocócica son por neumonía con bacteriemia [9]

Bacteriemias por neumococo sin neumonía, en la UE en 2017 fueron el 35% de los casos de enfermedad neumococica. En EEUU son más de 12.000 al año con una mortalidad sobre el 20% elevándose en el caso de los ancianos al 60%. [1]

Meningitis por neumococo: se considera que son los causantes de la mitad de las que se diagnostican en EEUU, con una mortalidad del 8% en niños y un 22% en adultos. No son infrecuentes las secuelas entre los supervivientes.[1]. En 2017 en la UE supusieron el 19% de los casos de enfermedad neumocócica [9]

4.1.3 Factores de riesgo de enfermedad neumocócica:

Hay una serie de comorbilidades o condiciones que se asocian a mayor riesgo de enfermedad neumocócica: neoplasias hematológicas, VIH, asplenia, enfermedad renal, enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular), enfermedades pulmonares (asma en adultos, EPOC, enfermedad intersticial), hepatopatías,

implantes cocleares, fistulas de LCR, diabetes, fumar, trasplante, enfermedad oncológica, tratamientos inmunosupresores [1,11,12]

Los datos sugieren que el uso de la vacuna conjugada ha tenido un importante impacto en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños con reducción de la incidencia de hasta en el 99% de enfermedad causada por serotipos incluidos en la vacuna PCV7 y serotipo 6A por protección cruzada, aumentando la incidencia de otros serotipos no incluídos, en particular 19A.[1,9].Y también se ha constatado un efecto de protección en adultos consecuencia de la vacunación infantil, con disminución de los casos secundarios a serotipos incluido en la vacuna 13-valente [1, 11, 13, 14]

4.2 La vacuna antineumocócica

En España:

2015: vacunación frente a enfermedad neumocócica se recomendó en la población infantil.

2019: vacunación a partir de los 65 años se incluyó en el calendario a lo largo de toda la vida (si bien la vacunación ya estaba incluida en la mayoría de las CCAA)

Hay dos tipos de vacuna antineumocócica

En adultos no administrar los dos tipos de vacunas (polisacáridos y conjugada) simultáneamente.

- Vacuna de polisacáridos:
  VNP23, VNP14
- Vacuna conjugada:
  – 2010: VCN13
  – 2022: VCN15
  – 2022: VCN20

4.2.1 Vacuna de polisacáridos

4.2.1.1 Vacuna de polisacáridos antineumocócica (VNP23)

Está compuesta de polisacáridos purificados de la cápsula de 23 serotipos.

Serotipos incluidos (PNEUMOVAX 23©): 1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,-12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22F,-23F,33F

La primera licencia de vacuna conjugada se concedió en 1977, contenía 14 serotipos (VNP14). En 1983 fue reemplazada por la de 23 serotipos (1,7,9).S e incluyó en España entre 2003-2005 en el calendario vacunal del adulto, aunque ya se recomendaba desde 2001 a grupos de riesgo.

Contiene 25mcg de cada antígeno por dosis 0,25%de fenol como conservante. cloruro sódico, hidrógeno-fosfato de disodio dihidrato, dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato, agua estéril

Jeringa precargada con, 0,5 ml de solución inyectable transparente e incolora. No precisa reconstitución. Debe conservarse refrigerada entre +2 ºC y +8·ºC

Se administra vía subcutánea o intramuscular.

Administración con otras vacunas:

- Puede ser administrada en la misma visita que la vacuna de la gripe.
- Puede ser administrada en la misma visita que la vacuna del herpes-zóster, aunque un estudio encontró disminución de la respuesta de la vacuna herpes-zóster en los que se administraba antes de la cuatro semanas.[1]

Más del 80% de los adultos sanos desarrollan anticuerpos, generalmente a

las 2-3 semanas. La respuesta inmune que generan es de tipo T independiente. Este tipo de respuesta es de corta duración, los anticuerpos son de escasa afinidad y no se asocia con el establecimiento de memoria inmune mediada por células T.

Ancianos, personas con enfermedades crónicas o inmunodeficiencia no responden tan bien. Los anticuerpos generados persisten al menos 5 años (entre 5 y 10 años) en adultos sanos, pero disminuyen antes en personas con algunas enfermedades subyacentes [1,7,10]. La relación entre título de anticuerpos y protección para enfermedad invasiva no está clara para adultos, por ello definir la necesidad de revacunación basado en título de anticuerpos es limitada. Por otro lado los estudios no indican aumento sustancial de dichos anticuerpos en pacientes revacunados [1]. Un estudio australiano encontró niveles de anticuerpos medidos por ELISA elevados 6 años después de vacunación y una considerable disminución midiendo opsofagocitosis.[8]

Es efectiva en prevenir el 60-74%de la enfermedad invasiva secundaria a los serotipos incluidos, no hay consenso con respecto a la protección frente a neumonía neumocócica sin bacteriemia [1,7,10,11,12]

Respecto al estado de portador: los estudios no demostraron disminución del estado de portador entre los vacunados [1,11]

Indicada en personas de 2 o más años con ciertas enfermedades subyacentes y en personas de 65 o más años [1,4]

Efectos adversos: dolor (30-50%), hinchazón o eritema en el punto de inserción que suele durar menos de 48h. Suelen ser más frecuentes con las segundas dosis.

Reacciones sistémicas son menos frecuentes (<1%): fiebre, mialgias

4.2.2 Vacuna conjugada

4.2.2.1 Vacuna conjugada antineumococica (VNC13)

Esta compuesta por polisacáridos capsulares conjugados con una variante no toxigénica de toxina difteria: CRM197.

VNC13 (Prevenar13©) contiene serotipos 1,3,4,5,6A,6B,7F,9V,14,18C,19A,-19F,23F. [9]

Contiene 0.02% de polisorbato 80 (P80), 0.125mg de aluminio como fosfato de aluminio (AlPO4), 5ml de succinato

La primera vacuna conjugada antineumocócica contenía 7 serotipos y obtuvo su licencia en 2000, en 2010 se aprobó en EEUU la 13-valente antineumococica vacuna conjugada (VNC13).

En 2008 antes que VNC13 la reemplazara, la VNC7 cubría al 61% de los serotipos causantes de la enfermedad invasiva en niños menores de 5 años. 20-25% de la enfermedad invasiva y 10% de las neumonías comunitarias en adultos mayores de 64 años son causadas por serotipos incluidos en la VNC13 [1]

Administración vía intramuscular

Jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable de color blanco homogéneo. No precisa reconstitución. Debe conservarse refrigerada entre +2 ºC y + 8·ºC

Administración con otras vacunas:

Puede administrarse en la misma visita que la vacuna de la gripe.

Reduce el estado de portador nasal en niños.

En estudio CAPiTA demostró 45.6% de eficacia frente a neumonía neumocócica en mayores de 65 años y 75% frente a enfermedad invasiva neumocócica. Análisis complementarios posteriores sobre los datos del estudio insinuaron que la eficacia disminuía a edades avanzadas y que podría no haber ofrecido protección por encima de 85 años [7, 76]

Está recomendada en seriación con la VNP23 en las persona de 19 o más años en situación inmunocomprometida, implante coclear o fístula LCR, y en niños desde la sexta semana [3,4].

Efectos adversos: dolor, hinchazón en el punto de inserción (>50%) otros como fiebre más infrecuentes en<1%.[1,7]

Uno de lo efectos observados con la vacunación infantil ha sido una disminución de la infecciones en adultos. [1, 9, 11]

Dos estudios randomizados multicéntricos de inmunogenicidad en EEUU y UE adultos mayores de 50 años inmunocompetentes recibieron una dosis de VNC13 o VNP23,en ambos el título de anticuerpos era comparable; personas que reciben primero VNP23 como primera dosis y VNC13 después tenían menor respuesta opsonofagocítica de anticuerpos que si recibían inicialmente VNC23 como dosis iniciales [1,11]

En adultos no administrar las dos vacunas simultáneamente, el mínimo aceptable es un intervalo de 8 semanas, lo recomendable un año.

4.2.2.2 Vacuna conjugada antineumococica 15 (VNC 15): autorizada y comercializada en España

Serotipos:1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F

EMA/CHMP/539313/2021Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Agency, 2021: Vaxneuvance© comparte con la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente, la no inferioridad y la superioridad para el serotipo compartido 3 y la superioridad para los serotipos 22F y 33F, exclusivos de Vaxneuvance©. La evaluación de la superioridad de Vaxneuvance© frente a la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente se basó en las comparaciones entre grupos de las GMTs de OPA y los porcentajes de participantes con un aumento de ≥ 4 veces de los títulos de OPA específicos del serotipo desde antes de la vacunación hasta 30 días posvacunación.

Podría suponer una cobertura hipotética adicional del 6,7% (cobertura adicional frente a serotipo 22F y 33F [17]

4.2.2.3 Vacuna conjugada antineumococica 20 (VNC 20): autorizada y comercializada en España

VNC20 : serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F.

Prevenar 20© (vacuna antineumocócica polisacárida conjugada, 20valente, adsorbida)EMA/779603/2021: Se ha observado que Prevenar 20©: desencadena una respuesta inmunitaria comparable a la observada con las vacunas neumocócicas autorizadas; por tanto, se espera que proteja contra la enfermedad neumocócica. Sin embargo, teniendo en cuenta que para algunos serotipos los niveles de anticuerpos observados fueron menores con Prevenar 20© que con las vacunas de comparación, se necesitan datos sobre la eficacia para confirmar los beneficios clínicos de Prevenar 20©. Los efectos adversos de Prevenar 20© suelen ser de intensidad leve o moderada y simi-

lares a los observados con otras vacunas neumocócicas.

Por consiguiente, la Agencia Europea de Medicamentos ha decidido que los beneficios de Prevenar 20© son mayores que sus riesgos y ha recomendado autorizar su uso en la UE.

Podría suponer una cobertura hipotética adicional del 38,5% (cobertura hipotética adicional frente a 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F y 15B) [17]

4.2.3 Efectos adversos:

– Reacción local

- Polisacáridos 30-50%
- Conjugada 5-49%

– Fiebre mialgia

- Polisacáridos<1%
- Conjugada 24-35%

– Reacciones adversas severas: apnea, reacción anafiláctica, edema angioneurótico, eritema multiforme, disnea, broncoespasmo, reacciones de hieprsensibilidad.

- Polisacáridos rara
- Conjugada 8%

4.2.4 Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la vacuna

Reagudización de patología de base hasta que mejoren su situación clínica

4.3 Recomendaciones de vacunación

4.3.1 En España

La recomendación del ministerio en 2004: Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la ponencia de programas y registro de vacunaciones. Comisión de Salud Pública, Ministerio de Sanidad, Consumo: 29 de septiembre de 2004.

Las recomendaciones para la utilización de estas vacunas, en grupos de riesgo, se recogen en la Circular de la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Consumo (nº 7/2001):

- Personas inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas (por ejemplo, cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo). Personas inmunocomprometidas con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones (por ejemplo, asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, o en circunstancias específicas como transplante de órganos asociados con inmunosupresión).
- Personas con infección por VIH sintomática o asintomática.
- Personas con implante coclear o que van a recibir uno. Fístula de LCR
- En la actualidad, existe evidencia para recomendar la vacunación en personas ancianas que viven en instituciones cerradas, por el mayor riesgo de contagio.

– Algunas Comunidades Autónomas incluyen en sus recomendaciones la vacunación sistemática a la población de ≥60años (el rangos de edad puede variar según comunidades autónomas), opción que, en algunos casos, se ha adoptado haciéndola coincidir con la vacunación antigripal (cuando corresponda) con el objetivo de asegurar una mejor cobertura en ambas vacunas.

– La revacunación no se recomienda de forma rutinaria. Sólo se administrará una dosis de revacunación en personas vacunadas hace más de 5 años y en las siguientes circunstancias:

- Personas mayores de 65 años, que recibieron por alguna indicación especial, la primera dosis antes de los 65 años.
- Personas con alto riesgo de infección neumocócica grave (asplenia, fallo renal crónico, síndrome nefrótico, u otras condiciones asociadas con inmunosupresión).

Revisada en 2018 para adultos:

Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018.

Se recomienda la vacunación en mayores, manteniendo preferentemente la estrategia acordada por el CISNS desde 2004, consistente en la vacunación sistemática a partir de los 65años de edad con VNP23. No se recomiendan dosis de recuerdo excepto en determinados grupos de riesgo. La vacuna conjugada VNC13 (vacunación seriada) está indicada en la población adulta de grupos de riesgo.[13]

En caso de utilizar pauta de vacunación seriada, por las condiciones del paciente, si no hay vacunación previa, se recomienda empezar por vacuna conjugada y posteriormente con la vacuna de polisacáridos (recomendable esperar al menos un año). Si ya se vacunaron a los 65 años con vacuna de polisacáridos completar (recomendable esperar al menos un año)con vacuna conjugada.

La vacuna antineumocócoca varía en fucnión de la comnunidad autónoma y además han ido incluyendo en el calendario vavunal las nuevas vacunas de forma que

Con la aparición de las nuevas vacunas se ha ido adaptando el calendario vacunal de las cominidades autónomas. Así dependiedo de la comunidad autónoma las pautas varían, algunas han incluído la nuevas vacunas de polisacáridos, de forma que en 7 comunidades se recomienda vacunación a mayores o igual a 65 años, que no pertenezcan a los grupos de riesgo, con VNP20 ; en 6 continúa recomendándose para este grupo VNC 23; en dos comunidades si están institucionalizados se recomienda pauta seriada. En 3 comunidades la edad sería mayor o igual a 60 años y con VNC 20. Y en una sólo vacunar a los grupos de riesgo. Si valoramos las pautas establecidas en Europa la variabilidad también ocurre.

4.3.2 En EE.UU.

En 2014 el comité asesor sobre prácticas de inmunizacion (ACIP) recomendó la pauta de vacunación seriada, usando VNC13 seguida de VNP23 para todos los adultos de 65 o más años, con la nota que sería revaluado, porque la vacunación infantil podría continuar disminuyendo la incidencia en adultos mayores de 65 en los serotipos incluídos en VNC13 al disminuir los portadores y la capacidad de trasmisión.[3,4]

4.3.2.1 Pauta recomendada en 2019:

En junio de 2019 tras valorar los resultados de los últimos años se revaluó las indicaciones previas, y se observa

que con la pauta de vacunación seriada no había diferencias en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva ni en neumonía neumocócica [4] recomendando:

1. Vacunar a todas las personas de 65 o más años con VNP23.
2. Personas de 65 o más años sin situación inmunocomprometida, implante coclear o fistula LCR, valorar vacunación seriada (VNC13 y VNP23), para ello realizar una toma de decisiones conjunta con el paciente, teniendo en cuenta sus características personales, sociales y enfermedades concomitante. Si se decide pauta seriada, iniciar vacunación con VNC13 y continuar al año con VNP23 (si hubiese recibido una dosis previa a los 65 años de VNP23 la segunda dosis debería ser al menos 5 años después) [1,3,4,6].
3. Personas mayores de 65 años en situaciones inmunocomprometidas se recomienda vacunación antineumocócica seriada con VNC13 y VNP23. [3,4]

Iniciar con una dosis de VNC13 primero. Dar una dosis de VNP23 al menos un año después de la dosis previa de VNC13 (en el caso de inmunocomprometidos, implante coclear o fístula LCR, para disminuir el periodo ventana se podría disminuir, pero no menos de 8 semanas, excepto si habían recibido una dosis previa de VNP23) y al menos 5 años después de la previa de VNP23 si la había recibido antes del 65 años [3,4,6].

4.3.2.2 La pauta recomendada en abril 2022 con la autorización de las nuevas vacunas:

Actualización de Centers for Disease Control and Prevention, CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades):

— *Para adultos de 65 años o más que no hayan recibido previamente ninguna vacuna antineumocócica, los CDC recomiendan lo siguiente:* Administre 1 dosis de VNC15 o VNC20.

- Si se usa VNC15, esto debe ir seguido de una dosis de VNP23 al menos un año después. El intervalo mínimo es de 8 semanas y puede considerarse en adultos con inmunodepresión, implante coclear o fuga de líquido cefalorraquídeo.
- Si se utiliza VNC20, NO está indicada una dosis de VNP23.

— *Para adultos de 65 años o más que solo han recibido VNP23, los CDC recomiendan lo siguiente:* Puede administrar 1 dosis de VNC15 o VNC20.

- La dosis de VNC15 o VNC20 debe administrarse al menos un año después de la vacunación VNP23 más reciente.
- Independientemente de si se administra VNC15 o VNC20, no se recomienda una dosis adicional de VNP23 porque ya la recibieron.

— *Para adultos de 65 años o más que sólo han recibido VNC13, los CDC recomiendan lo siguiente:*

- Administre VNP23 como se recomendó anteriormente
- Para los adultos que recibieron VNC13 pero no completaron la serie recomendada de vacunas neumocócicas con VNP23, se puede usar una dosis de VNC20 si VNP23 no está disponible. Si se usa VNC20, sus

vacunas antineumocócicas están completas.

4.3.3 Consideraciones para la toma de decisiones conjunta [3,4] para aquellos pacientes que no han sido vacunados previamente con VNC13

La vacuna VNC13 es segura y efectiva en mayores de 65 años

El riesgo de enfermedad por los serotipos que incluye en mayores de 65 años es menor desde que se incluyeron en el calendario vacunacional pediátrico.

La población mayor de 65 años con mayor riesgo de exposición son:

- Paciente institucionalizados
- Personas que residen en zonas con bajo índice de vacunación pediátrica con VNC13
- Viajeros a zonas con escasa ausencia de programa de vacunación infantil con VNC13

4.3.4 Factores individuales que aumentan el riesgo de padecer enfermedad invasiva [3,4,5]

- Edad, a mayor edad mayor riesgo
- Enfermedad cardiovascular: insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, valvulopatía, enfermedad cerebrovascular
- Hepatopatía crónica
- Enfermedad pulmonar: asma, EPOC, patología intersticial pulmonar
- Diabetes
- Fumar
- Alcoholismo
- Tener más de una enfermedad crónica.

4.3.5 Situaciones inmunocomprometidas incluyen:

- Enfermedad renal crónica o Síndrome nefrótico
- Neoplasias generalizadas o metastásicas
- Terapias inmunosupresoras, incluyendo radioterapia
- Infección por VIH
- Enfermedad de Hodgkin
- Leucemia
- Linfoma
- Mieloma múltiple
- Trasplante
- Asplenia congénita o adquirida
- Anemia depranocítica u otras hemoglobinopatías.

Bibliografía:

1. Ryan Gierke, MPH; A. Patricia Wodi, MD; and Miwako Kobayashi, MD, MPH. CDC.Pneumococcal Disease. Updated February 2021.
2. Standing orders for administerig pneumococcal vaccines (PPSV23 and PCV13) to adults. Immunization Action Coalition. www.immunize.org/catg.d/p3075.pdf Item#P3075 (2/20).
3. Vila Córcoles A, Dacosta Moreira C, de Diego Cabanes C, Ochoa Gondar O, Raga GutiérrezM, Gómez Bertomeu F, Raga Luria X, Figuerola Massana E. Epidemiología de la enfermedadneumocócica invasiva en la región de tarragona, 2012-2015: incidencia, letalidad y cobertura de serotipos para las distintas formulaciones vacunales antineumocócicas RevEsp Salud Pública.2018;92:2 de octubre e201810073.
4. Almea Matanock, MD1; Grace Lee, MD2; Ryan Gierke, MPH1; Miwako Kobayashi, MD1;Andrew Leidner, PhD1; Tamara Pilishvili, PhD1. Use of 13-Valent Pneumococcal ConjugateVaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.MMWR / November 22, 2019 / Vol. 68 / No. 461069-1075.
5. Ahmed SS, Pondo T, Xing W, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use on invasive pneumococcal disease among adults with and without underlying medical conditions—United States. Clin Infect Dis 2019. Epub August 12, 2019.
6. Miwako Kobayashi, MD; Nancy M Bennett, MD; Ryan Gierke, MPH;Olivia Almendares,MSPH; Matthew R Moore, MD; Cynthia G. Whitney, MD; Tamara Pilishvili, MPH. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:944-7.
7. Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases Page last reviewed: September 1, 2020.
8. MacIntyre CR, Ridda I, Trent MJ, McIntyre P. Persistence of immunity to conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines in frail, hospitalised older adults in long-term follow up. Vaccine. 2019;37(35):5016-5024. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.005.
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2019. Invasive pneumococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2017. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-invasive-pneumococcal-disease.pdf[consultado el 19 de enero de 2023]
10. Zubizarreta Alberdi R, Vacunas frente al neumococo. Fisterra. Ultima actualización 21/6/2019.
11. Van Buynder. Booy. Pneumococcal vaccination in older persons:where are we today?Pneumonia (2018) 10:1.
12. Jokinen J, Snellman M, Palmu AA, et al. Testing Pneumonia Vaccines in the Elderly:Determining a Case Definition for Pneumococcal Pneumonia in the Absence of a Gold Standard. Am J Epidemiol. 2018;187(6):1295-1302. doi:10.1093/aje/kwx373.
13. F. González-Romo, et al.Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017.
14. Sara de Miguel, Mirian Domenech, Fernando González-Camacho, Julio Sempere, Dolores Vicioso, Juan Carlos Sanz, Luis García Comas, Carmen Ardanuy, Asunción Fenoll, Jose Yuste. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009-2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era, Clinical InfectiousDiseases, ciaa1483.

15. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP[Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. [consultado el 2/Abril/2021].

16. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.

17. Soler-Soneira M, Sastre-García M, Amillategui-Dos-Santos R, López-Peréa N, Masa-Calles J, Cano Portero R. Enfermedad neumo-cócica invasiva en España. Periodo 2015-2021. Boletín Epidemiológico Semanal. 2023;31(1):23-36.

— Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N, et al. Vacuna antineumocócica para adultos ≥19 años: recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, Estados Unidos, 2023. *MMWR .* 2023/72(RR-3);1–39.

— Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Vaxneuvance. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211591003/FT_1211591003.html[consultado el 12 de enero de 2023].

— Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) Apexxnar. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211612002/FT_1211612002.html [consultado el 12 de enero de 2023].

— Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).PREVENAR 13https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09590002/FT_09590002.html

— Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Pneumo23. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63828/FT_63828.html

5. DIFTERIA, TÉTANOS Y TOSFERINA

José Manuel Marín Carmona

5.1 Epidemiología

5.1.1 Difteria

La difteria es una enfermedad bacteriana aguda que afecta principalmente al tracto respiratorio superior - mucosa nasal, amígdalas, laringe o faringe- (difteria respiratoria) y con menor frecuencia a la piel (difteria cutánea) u otras localizaciones (conjuntiva, vagina)[1]. Está causada por Corynebacterium diphtheriae y, ocasionalmente, por Corynebacterium ulcerans o Corynebacterium pseudotuberculosis. La gravedad del cuadro clínico está ligada a la capacidad de la cepa bacteriana de producir toxina diftérica. Para que una cepa produzca toxina tiene que estar infectada por un bacteriófago que contenga el gen tox. La toxina produce necrosis local de los tejidos y puede causar complicaciones sistémicas como neuritis y miocarditis[1].

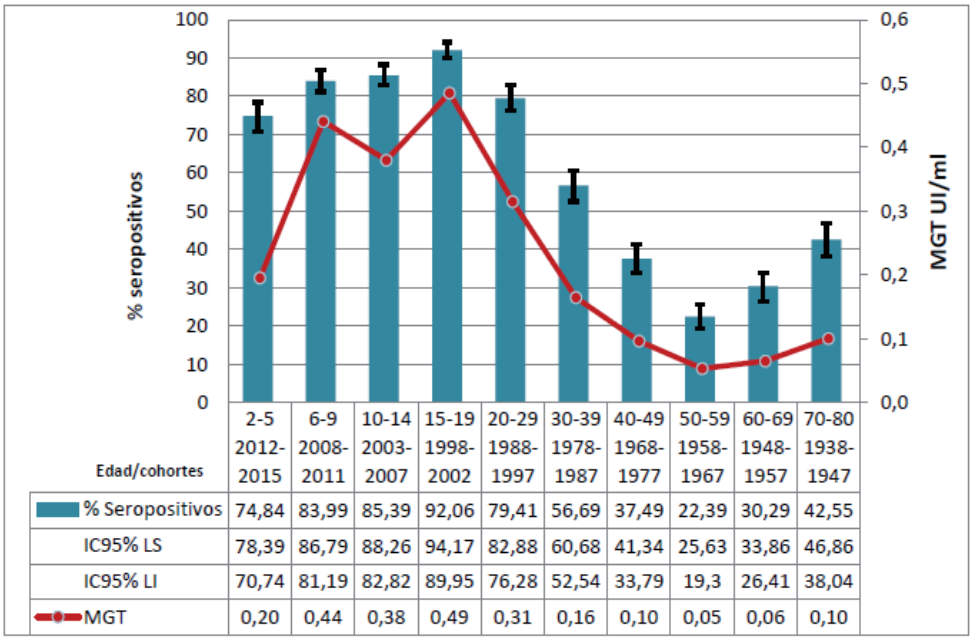
La puesta en marcha de extensos programas de vacunación frente a la difteria en las décadas de 1940 y 1950 en los países occidentales provocó un rápido descenso en la incidencia de una enfermedad que había constituido una lacra hasta entonces, de tal forma que en la década de 1970 la enfermedad quedó prácticamente erradicada en estos países. Sin embargo, al inicio de la década de los 90, en los países de la antigua Unión Soviética se declaró una epidemia que afectó sobre todo a los adultos, con una mortalidad del 20 %y que supuso la decisión de aplicar refuerzos de la vacuna a las personasde esta edad[2].

En España la vacunación frente a difteria con vacuna DT se estableció en forma de campañas en el año 1965 y a partir de 1975 se incluyó en el calendario de vacunación infantil. Las altas coberturas de vacunación redujeron la incidencia de difteria drásticamente[1]. En 2017 no se notificaron casos de difteria. En 2018 se notificó un caso de difteria respiratoria en un varón de 55 años, complicada con miocarditis que, además, presentó una lesión cutánea que mejoró con tratamiento antibiótico. El paciente estaba probablemente vacunado en la infancia aunque sin documento de vacunación y sin antecedente de viaje a zona endémica[1].

Según los datos recogidos en el 2º Estudio de seroprevalencia en España[1], los anticuerpos protectores aumentan hasta los 15-19 años, disminuyendo posteriormente y de forma muy significativa en la entre los 50-59 años.

La susceptibilidad a la difteria se acumula sobre todo en población adulta y personas mayores, por lo que la introducción de cepas toxigénicas podría suponer, teóricamente, un riesgo de reintroducción de la enfermedad. Las altas tasas de vacunación infantil, así

Gráfica 3.7.2. Población con anticuerpos frente a difteria por grupos de edad/cohortes de nacimiento



Edad/cohortes	2-5 2012-2015	6-9 2008-2011	10-14 2003-2007	15-19 1998-2002	20-29 1988-1997	30-39 1978-1987	40-49 1968-1977	50-59 1958-1967	60-69 1948-1957	70-80 1938-1947
% Seropositivos	74,84	83,99	85,39	92,06	79,41	56,69	37,49	22,39	30,29	42,55
IC95% LS	78,39	86,79	88,26	94,17	82,88	60,68	41,34	25,63	33,86	46,86
IC95% LI	70,74	81,19	82,82	89,95	76,28	52,54	33,79	19,3	26,41	38,04
MGT	0,20	0,44	0,38	0,49	0,31	0,16	0,10	0,05	0,06	0,10

*MGT: media geométrica del título de anticuerpos

Tomado de referencia bibliográfica 1

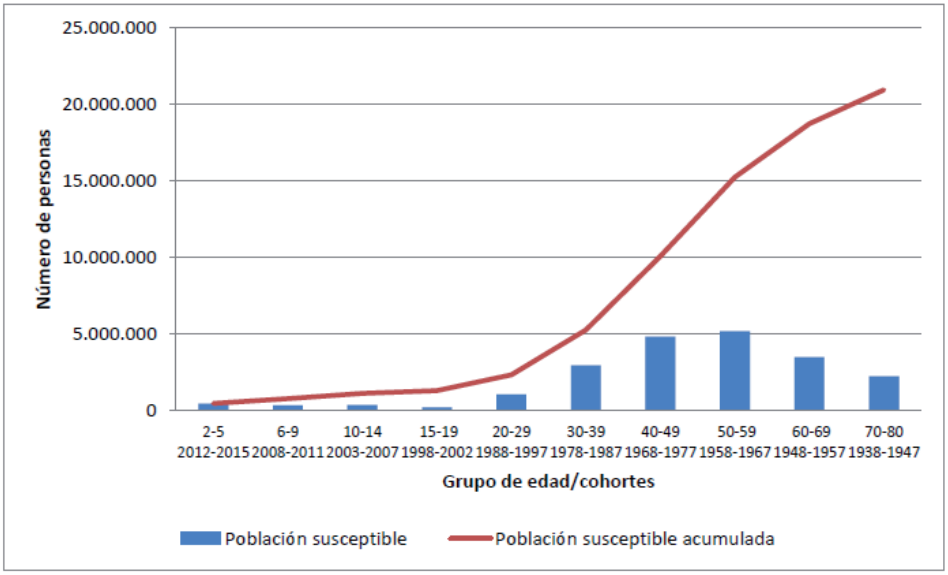
como el uso de vacunas combinadas con toxoide diftérico en la vacunación antitetánica de las personas mayores, dificultan de forma importante la trasmisión secundaria de difteria en el supuesto de casos importados de zonas endémicas[1].

El diagnóstico de difteria es eminentemente clínico, seguido de la confirmación microbiológica (cultivos, PCR)[3]. El tratamiento específico requiere del uso precoz de antitoxina diftérica equina (intramuscular, dosis única, 20.000-120.000 UI) para neutralizar la toxina circulante (ineficaz frente a la depositada en los tejidos) y antibióticos para eliminar el bacilo diftérico (penicilina G intravenosa, penicilina procaína intramuscular o eritromicina oral)[3]. Se ha de confirmar la eliminación del bacilo mediante dos cultivos negativos separados por 24h. Durante el periodo de convalecencia se iniciará o completará la vacunación del paciente[3]

En los contactos de pacientes con difteria se actuará:

- Contactos que hayan recibido menos de 3 dosis de toxoide diftérico en el pasado o aquellos cuyo estado de vacunación sea desconocido: deberán recibir inmediatamente 1 dosis de vacuna que contenga toxoide diftérico apropiado para su edad y completar la pauta de vacunación según el esquema recomendado en el ámbito nacional.
- Contactos que hayan recibido 3 dosis en el pasado: recibirán inmediatamente 1 dosis de refuerzo, a menos que la última dosis haya sido administrada en los 12

Gráfica 3.7.4. Población susceptible a difteria por grupos de edad/cohortes de nacimiento y población susceptible acumulada



Tomado de referencia bibliográfica 1

meses anteriores (otros autores en los últimos 5 años), en cuyo caso la dosis de refuerzo no es necesaria.

- Las personas que padezcan la difteria deben recibir la inmunización completa con toxoide diftérico porque el padecimiento de la enfermedad no confiere inmunidad

5.1.2 Tétanos

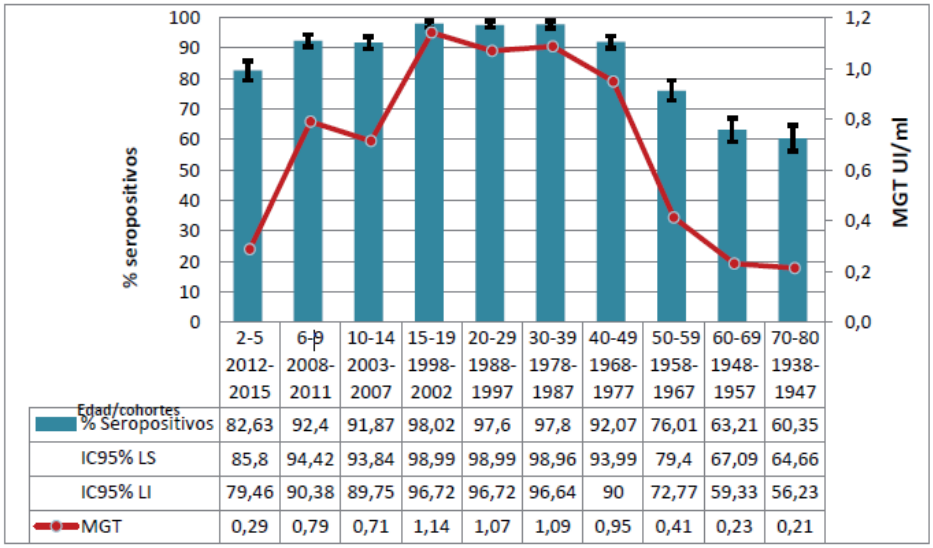
El tétanos es una enfermedad aguda del sistema nervioso central (SNC), potencialmente fatal, causada por la acción de la tetanospasmina, una toxina con una potente acción bloqueadora de la neurotransmisión, producida por la bacteria Clostridium tetani. A pesar de existir una vacuna eficaz, el tétanos continúa siendo un problema de salud pública en el mundo[4].

En los países de altos ingresos per cápita la incidencia del tétanos es muy baja ya que los factores que favorecen la enfermedad son de índole socioeconómica (mayor contacto con las excretas de animales, carencia de hábitos e infraestructuras higiénicas) y de asistencia médica (bajos niveles de vacunación)[5].

En España se ha observado un claro descenso de los casos declarados de tétanos en las últimas décadas. Desde el año 2007 el tétanos se mantiene estable con una incidencia anual entre 0,01 y 0,03 por 100.000 habitantes. En 2017 se declararon a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 6 casos y en 2018 otros 6 (TI=0,01 por 100.000 habitantes)[1].

Tomando como referencia los casos notificados desde 2009, podemos considerar que[4]:

Gráfica 3.8.2. Población con anticuerpos (≥0,1 UI/ml) frente a tétanos por grupos de edad/cohortes de nacimiento



Edad/cohortes	2-5 2012-2015	6-9 2008-2011	10-14 2003-2007	15-19 1998-2002	20-29 1988-1997	30-39 1978-1987	40-49 1968-1977	50-59 1958-1967	60-69 1948-1957	70-80 1938-1947
% Seropositivos	82,63	92,4	91,87	98,02	97,6	97,8	92,07	76,01	63,21	60,35
IC95% LS	85,8	94,42	93,84	98,99	98,99	98,96	93,99	79,4	67,09	64,66
IC95% LI	79,46	90,38	89,75	96,72	96,72	96,64	90	72,77	59,33	56,23
MGT	0,29	0,79	0,71	1,14	1,07	1,09	0,95	0,41	0,23	0,21

*MGT: media geométrica del título de anticuerpos

Tomado de referencia bibliográfica 1

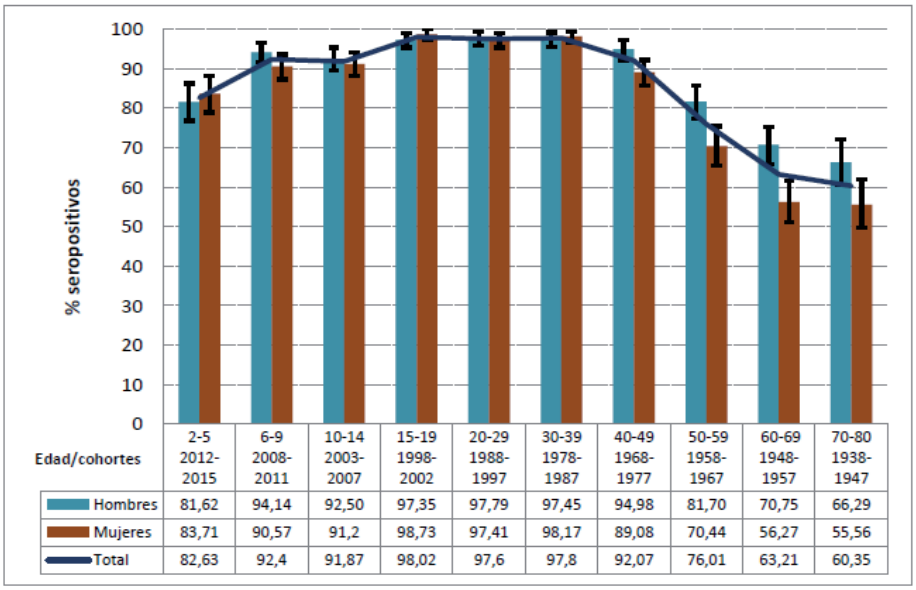
- Los casos de tétanos se presen tan fundamentalmente en personas mayores de 64 años de edad (69,1 %).
- Con la información disponible, solo 1 de cada 4 afectados habían recibido alguna dosis de vacuna y únicamente una persona había recibido las 5 dosis recomendadas.
- Ha habido más casos entre mujeres que entre hombres, probablemente por las vacunaciones que estos últimos recibieron en la edad adulta en el servicio militar obligatorio (las Fuerzas Armadas comenzaron a vacunar con toxoide tetánico en el año 1967 y con Td en 1995). El Servicio Militar Obligatorio desapareció en 2001 por lo que varones nacidos en España entre los años 1949 y 1983 que realizaron el servicio militar obligatorio han recibido, al menos, 2 dosis frente a tétanos.
- La tasa de mortalidad por tétanos también se ha reducido mucho en los últimos 30 años. Entre 2005 y 2014 la estadística de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística registró 25 muertes por tétanos (rango entre 0-5 defunciones al año). El 72% (17/25) de las defunciones por tétanos fueron mujeres que tenían 75 años o más.

El reciente Estudio de Seroprevalencia en España[1], muestra que:

- La prevalencia de anticuerpos protectores es alta hasta los 50 años, disminuyendo progresivamente a partir de esa edad, con lo que aumenta la susceptibilidad a la enfermedad.
- A partir de los 40 años hay diferencias significativas por género, con una mayor susceptibilidad en las mujeres

Según los datos publicados en 2019 por el Centro Europeo para la Pre-

Gráfica 3.8.3. Población con anticuerpos (≥0,1 UI/ml) frente a tétanos por grupos de edad/cohortes de nacimiento y sexo



Edad/cohortes	2-5 2012-2015	6-9 2008-2011	10-14 2003-2007	15-19 1998-2002	20-29 1988-1997	30-39 1978-1987	40-49 1968-1977	50-59 1958-1967	60-69 1948-1957	70-80 1938-1947
Hombres	81,62	94,14	92,50	97,35	97,79	97,45	94,98	81,70	70,75	66,29
Mujeres	83,71	90,57	91,2	98,73	97,41	98,17	89,08	70,44	56,27	55,56
Total	82,63	92,4	91,87	98,02	97,6	97,8	92,07	76,01	63,21	60,35

Tomado de referencia bibliográfica 1

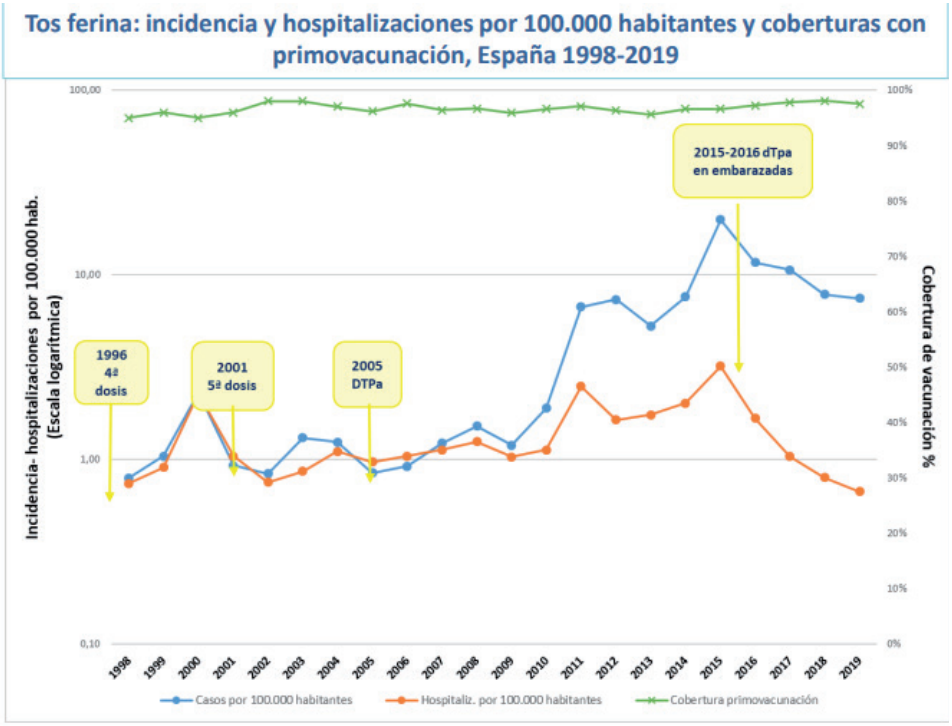
vención y Control de Enfermedades (ECDC)[6], correspondientes al año 2017, en Europa los 26 países notificaron 82 casos de tétanos (46 casos confirmados). La tasa de notificación fue de 0,02 casos por 100 000 habitantes. El grupo más afectado fue el de las personas mayores de 65 años (70% de los casos reportados). Por género predominan los casos en mujeres (56%), especialmente en las edades más mayores. En la población joven predominan los casos en hombres. Se suelen notificar más casos en los meses cálidos, cuando se realizan más actividades al aire libre.

El padecimiento de la enfermedad no conlleva la producción de anticuerpos funcionales que permanezcan en el tiempo, por lo que en pacientes que hayan padecido tétanos es necesaria la administración de la vacuna para alcanzar protección frente a la enfermedad. La inmunidad frente al tétanos se pierde en el 50% de los pacientes sometidos a quimioterapia. Los sometidos a trasplante de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos deben ser revacunados. La efectividad de la vacuna es prácticamente del 100 %, siendo excepcionales los casos de tétanos en personas vacunadas[5].

Dada la severidad del tétanos, es necesario mantener altas tasas de población vacunada en todos los grupos de edad y específicamente en las personas mayores[6].

5.1.3 Tosferina

La tosferina es una infección respiratoria aguda altamente contagiosa. El germen causal es la Bordetella pertussis, que afecta a todos los grupos de edad, pero que causa enfermedad especialmente grave en los primeros meses de la vida[7]. Se caracteriza clínicamente



Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII; Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD y Coberturas de Vacunación

Tomado de referencia bibliográfica 1

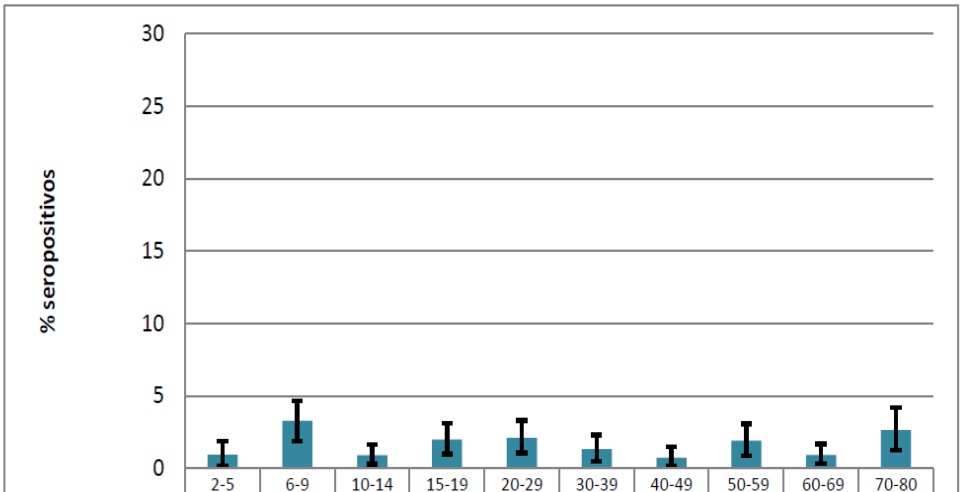
por un comienzo insidioso similar a un cuadro catarral, seguido de una tos paroxística prolongada que, con frecuencia, se acompaña de un estridor inspiratorio característico ("gallo")[7].

La tosferina es una enfermedad prevenible por vacunación que mantiene un patrón epidémico cíclico con ondas cada 3-5 años. Desde 2006 se describen 3 periodos epidémicos: 2006-2009; 2010-2013 y 2014-2018. Desde el año 2010 la enfermedad se encuentra en una situación de epidemia sostenida, manteniendo el patrón cíclico, pero siempre en un rango superior al de los años previos. La última onda se inició en 2014, alcanzó el pico máximo en 2015 con Tasa de Incidencia (TI) de 18,04 casos por 100.000 habitantes; en 2016 comenzó la fase de descenso que ha continuado en 2017 (TI=10,6) y en 2018 (TI=7,76)[1].

El 2º Estudio de Seroprevalencia en España[1] recoge que hay mayores tasas de anticuerpos en los niños de 6 a 9 años y en personas mayores de 70 a 80 años, probablemente por efecto de la vacunación en el caso de los niños y por haber padecido la enfermedad en el caso de las personas mayores (asintomática o desapercibida). La circulación de la bacteria es común y la carga de enfermedad se considera subestimada[1].

En el último informe publicado del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) referente a Tos ferina[8] (correspondiente al año 2018), en el ámbito europeo ampliado (30 PAISES) se reportaron 35.627 casos, con una incidencia de 8.2 casos

Gráfica 3.9.3. *Población con anticuerpos frente a tosferina por grupos de edad/cohortes de nacimiento*



Edad/cohortes	2-5 2012-2015	6-9 2008-2011	10-14 2003-2007	15-19 1998-2002	20-29 1988-1997	30-39 1978-1987	40-49 1968-1977	50-59 1958-1967	60-69 1948-1957	70-80 1938-1947
% Seropositivos	0,94	3,27	0,89	1,97	2,09	1,31	0,73	1,9	0,92	2,64
IC95% LS	1,87	4,67	1,65	3,11	3,31	2,31	1,47	3,08	1,7	4,21
IC 95% LI	0,19	1,87	0,28	1	1,05	0,48	0,14	0,87	0,3	1,27

Tomado de referencia bibliográfica 1

por 100.000 habitantes. En 2018 el 62 % de los casos comunicados acontecieron en personas mayores de 15 años. Por grupos de edad, los niños menores de un año presentan las mayores tasas de incidencia (44/100.000) y peor pronóstico.

La tosferina debe considerarse una enfermedad reemergente con una distribución bipolar caracterizada por un incremento del número de casos en adolescentes y adultos (principal fuente de contagio de los lactantes menores de 4 meses), y en menores de 4 meses. Este resurgimiento se debe a diferentes causas[8]:

- Aumento de la población de adolescentes y adultos susceptibles por la disminución de la inmunidad vacunal (disminuye ya en los primeros 3 años y desaparece transcurridos 4-12 años desde la quinta y última dosis) o natural (desaparece a los 4-20 años de padecer la enfermedad) con el tiempo.
- Ausencia del efecto *booster* de la infección natural después de un largo periodo de tiempo con escasa circulación de *B. pertussis* por las altas coberturas de vacunación.
- Respecto a las vacunas enteras, las vacunas acelulares son menos reactógenas.
- Adaptación y cambios genéticos de *B. pertussis.*

Dado que la presentación clínica en adultos y adolescentes es a menudo leve e inespecífica, la enfermedad pue-

de pasar desapercibida en estos casos, siendo infradiagnosticada y contribuyendo a la circulación de la bacteria entre la población y aumentando el riesgo de trasmisión de la enfermedad a lactantes que aún no han completado su programa de vacunación[8]. Aun siendo considerada una enfermedad leve en el adulto mayor, no está exenta de complicaciones[9], máxime en sujetos frágiles y con patologías comórbidas. Asimismo, en personas mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y no vacunadas en la adolescencia , se recomienda la vacunación frente a la tosferina como estrategia de manejo de la enfermedad y prevención de las exacerbaciones[10].

En el contexto de la pandemia por el coronavirus SARS Cov-2, la Organización Mundial de la Salud recomendó extremar el cumplimiento de las recomendaciones vacunales en relación con la tosferina, junto a las de Gripe y frente al neumococo[11].

Hay un amplio margen de mejora en el control de la tosferina en Europa para garantizar la protección directa e indirecta de los grupos más vulnerables frente a la enfermedad, que se concentran en los extremos de la vida, lactantes y personas mayores[8]. Cada vez más grupos de expertos recomiendan la vacunación con dTpa en adultos mayores[12,13], recomendaciones recogidas en los calendarios vacunales de algunos países, como Italia[14].

5.2 Vacunas disponibles para la inmunización del adulto

En España se comercializan vacunas combinadas que contienen los antígenos necesarios para hacer frente a estas enfermedades (tablas 1, 2, tomadas de referencia bibliográfica15). La vacuna antitetánica monovalente ya no se encuentra disponible en España. Las vacunas pueden ser bivalentes, contienen los toxoides tetánico y diftérico (vacunas Td), o trivalentes, si además contienen antígenos para proteger frente a la tos ferina (vacunas dTpa).

Recientemente se ha actualizado la ficha técnica de las vacunas dTpa incluyendo en el apartado de posología la administración a adolescentes y adultos cuya historia de vacunación sea desconocida o con vacunación incompleta frente a difteria, tétanos y tosferina, como parte de una pauta de inmunización (Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, https://www.aemps.gob.es/).

5.2.1 Vacuna Td

La vacuna diTeBooster® (Statens Serum Institut) solo es válida como dosis de recuerdo en individuos > 5 años correctamente primovacunados frente a tétanos y difteria. No puede utilizarse como dosis de primovacunación.

La Comisión de Salud Pública (Consejo Interterritorial del SNS), en su reunión del 9 de febrero de 2017, indicó las siguientes recomendaciones en situaciones de desabastecimiento[2]:

- Priorizar la vacunación con Td en la profilaxis posexposición ante heridas tetanígenas.
- Suspender temporalmente la dosis de recuerdo con Td a los adolescentes y las dosis de recuerdo a los adultos.
- Emitir indicaciones específicas para la primovacunación en adultos, tras valoración del riesgo individual.

5.2.2 Vacuna dTpa[7]

La vacunación de los adultos con vacuna de tosferina no era posible has-

Tabla 1[15]. Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicación en FT	Composición
diTeBooster (AJ VACCINES A/S)	A partir de 5 años de edad. Vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos.	– Toxoide diftérico (baja carga). – Toxoide tetánico (carga completa).
DIFTAVAX (SANOFI PASTEUR EUROPE)	Niños de 7 años de edad en adelante y en adultos. Vacunación primaria y vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos. En caso de heridas, como profilaxis frente a tétanos y como dosis de recuerdo frente a difteria.	– Toxoide diftérico (baja carga). – Toxoide tetánico (carga completa).
DITANRIX (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	A partir de 7 años de edad en adelante y en adultos. Vacunación primaria y vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos.	– Toxoide diftérico (baja carga). – Toxoide tetánico (carga completa).

Tabla 2[15]. Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos y tosferina

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicación en FT	Composición
BOOSTRIX	A partir de 4 años de edad.	– Toxoide diftérico (baja carga).
(dTpa) (GLAXOSMITHKLINE S.A)	Vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos y tosferina.	– Toxoide tetánico (carga completa). – Antígenos de Bordetella pertussis (baja carga): Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina.
TRIAXIS (SANOFI PASTEUR EUROPE)	A partir de 4 años de edad como dosis de recuerdo tras la inmunización primaria. Protección pasiva frente a pertussis (tosferina) en la infancia más temprana después de la inmunización materna durante el embarazo.	– Toxoide diftérico (baja carga).
(dTpa) (SANOFI PASTEUR EUROPE)		– Toxoide tetánico (carga completa). – Antígenos de *Bordetella pertussis* (baja carga): Toxoide pertussis, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina, Fimbrias tipos 2 y 3.

ta hace poco tiempo, porque las vacunas que contienen este antígeno y que se administran en la infancia provocan excesivos efectos secundarios en edades más avanzadas. La comercialización de vacunas de tosferina con carga antigénica más reducida —adaptada al sistema inmunitario de un adulto— permite el objetivo de prolongar la inmunidad frente a esta enfermedad durante toda la vida. Adicionalmente, estas nuevas vacunas se combinan con los tradicionales antígenos frente a difteria y tétanos, con lo que se consigue una vacuna combinada frente a difteria, tétanos y tosferina (o, en su acrónimo, dTpa) en un solo preparado.

Disponer de vacunas combinadas trivalentes para el adulto frente a difteria, tétanos y tos ferina (dTpa) en España presenta la oportunidad de reducir la carga de enfermedad que produce la tos ferina.

La dTpa también se ha mostrado segura y la reacción adversa más frecuente es el dolor en el punto de inoculación, si bien de manera similar a las vacunas bivalentes. De forma similar, la frecuencia de otras reacciones adversas, como eritema, induración y dolor en el lugar de inyección, fue similar al de las vacunas Td. En personas que han recibido múltiples dosis de refuerzo previas de toxoide tetánico pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo Arthus) con reacción local importante, debido al alto nivel de anticuerpos circulantes. Las reacciones adversas sistémicas más comunes reportadas durante los 15 días posteriores a la vacunación con vacuna dTpa son dolor decabeza, malestar corporal generalizado y cansancio. Los casos reportados en los estudios clínicos de fiebre superior a 38 °C se produjeron en el 1,4 % de los vacunados, de forma similar a los vacunados con vacuna Td. En general, la frecuencia de reacciones adversas fue mayor en adolescentes que en adultos mayores de 18 años, y la respuesta inmune fue superior en edades más jóvenes.

5.3 Vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina: recomendaciones de la SEGG

5.3.1 Indicaciones de la vacuna Td[15]

— Primovacunación y dosis de recuerdo frente a tétanos y difteria en adultos

— Profilaxis antitetánica en lesiones potencialmente tetanígenas

— Profilaxis del tétanos puerperal y neonatal.

Estimación del número de dosis previas recibidas a lo largo de la vida[2]

- Según el año de nacimiento (por el calendario de vacunación infantil vigente):
  - Cohortes desde 1965: 2 dosis DTP (coberturas del 70 %).
  - Cohortes desde 1967: 3 dosis DTP.
  - Cohortes desde 1975: 6 dosis de tétanos y 4 de difteria (3 DTP, 1 DT y 2 T).
  - Cohortes desde 1995: 6 dosis de T y D (4 DTP y 3 DT y 1 Td).
- Según el género del paciente. Servicio Militar Obligatorio: primovacunación de reclutas frente a tétanos desde 1967 (y desde 1995 frente a tétanos-difteria) y hasta 2001. Así, la mayoría de los varones nacidos en España entre 1949 y 1983 han recibido, al menos, una pauta de primovacunación frente a tétanos.

- Según el país de origen. Extranjeros nacidos con posterioridad a 1981: consultar datos de la OMS sobre cobertura en país de origen. En algunos países (Estados Uni dos, Francia, Canadá) se mantiene la administración de 1 dosis de recuerdo de Td cada 10 años.
- Según otras circunstancias: interrogar al paciente sobre posibles dosis recibidas en el ámbito laboral (revisiones) o por heridas.

Podríamos concluir que los adultos varones < 60 años y mujeres < 50 años nacidos en España, sin registros disponi bles, pero que refieran haber recibido las vacunas según su edad, hayan estado escolarizados o hayan sufrido una reacción local tipo Arthus tras una dosis previa, se considerarán correcta mente primovacunados. El riesgo de desprotección vacunal en adultos es mayor en mujeres de edad avanzada.

Pautas de vacunación recomendadas en España (2023)[16]

Se considera que la administración de 5 dosis de vacuna frente a tétanos- difteria confieren protección a lo largo de la vida.

- Adultos sin dosis previas (ausencia de vacunación): 3 dosis de Td en total, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre la 1.ª y la 2.ª dosis y de 6 meses entre la 2.ª y la 3.ª Posteriormente, se administrarán 2 dosis de recuerdo (Td o dTpa) con un intervalo de 1 a 10 años entre dosis, hasta completar un total de 5 dosis. Aun cuando las recomendaciones oficiales16 recogen realizar las dosis de recuerdo con vacunas Td preferentemente, cada vez más países y grupos de expertos recomiendan realizarlo con dTpa12,13,14, dada la morbilidad infraestimada de la tosferina en personas mayores y sus consecuencias epidemiológicas y clínicas. Asimismo, en personas mayores de 65 años que recibieran las cinco dosis durante su infancia y adolescencia. La tabla 3 sintetiza ambas recomendaciones
- Adultos con primovacunación incompleta: no debe nunca reiniciarse la pauta de vacunación, cualquier dosis administrada en el pasado se considerará válida y se completará la pauta, respetando los intervalos mínimos descritos en el párrafo anterior
- Adultos que han recibido 5 dosis o más en la infancia: administrar 1 única dosis de recuerdo en torno a los 65 años de edad.
- Si tras la administración de 1 dosis aparece una reacción local importante, incluso con necrosis asociada (fenómeno de Arthus), se interrumpirá la vacunación (indica hiperinmunización del sujeto, probablemente por dosis previas).
- Embarazadas:
  - Embarazadas nacidas en España: teniendo en cuenta las altas coberturas de vacunación de las mujeres en edad fértil y que en los últimos años no se ha notificado ningún caso de tétanos neonatal en nacidos en España, la valoración en cuanto a primo vacunación es similar al resto de la población general. Además, todas las embarazadas recibirán 1 dosis de vacuna dTpa en el último trimestre de gestación.

Tabla 3. Pautas recomendadas para las vacunas frente a difteria y tétanos (td) y difteria, tétanos y tosferina (dtpa)

PAUTA COMPLETA DE VACUNACIÓN DEL ADULTO					
Adultos sin dosis previa	1.ª dosis	2.ª dosis	3.ª dosis	1.er recuerdo (4.ª dosis)	2.º recuerdo (5.ª dosis)
Tipo de vacuna	Td	Td	Td	dTpa (o Td)	dTpa (o Td)
Intervalo de tiempo	Tan pronto como sea posible	Al menos, 1 mes después de la 1.ª dosis	Al menos, 6 meses después de la 2.ª dosis	10 años tras la 3.ª dosis Intervalo mínimo, 1 año	10 años tras la 4.ª dosis Intervalo mínimo, 1 año

Elaboración propia a partir de referencias[14,15,16]

– Embarazadas que no han nacido en España y de las que no hay constancia de vacunación frente a tétanos o no recuerdan su historia de vacunación: se administrarán, al menos, 2 dosis de vacunación antitetánica durante el embarazo, con un intervalo mínimo de 4 semanas. Una de las dosis será con dTpa, administrada entre las semanas 27 y 36 del embarazo para mejorar la protección del recién nacido, ya que la transferencia de anticuerpos desde la madre al feto se produce con mayor intensidad en el tercer trimestre de la gestación. Recibirán una tercera dosis frente a tétanos, al menos, 6-12 meses desde la segunda dosis, para completar la primovacunación.

5.3.2 Indicaciones de la vacuna dTpa

Ante la reemergencia de la tos ferina, y con el objetivo de reducir la morbilidad en los adultos, desarrollar inmunidad de grupo, disminuir la transmisión a los lactantes y reducir la incidencia de la enfermedad en todoslos grupos de edad, son necesarias nuevas estrategias preventivas para reforzar la inmunidad vacunal frente a tos ferina en los adolescentes y adultos[15] :

- Vacunación sistemática del adolescente y del adulto: dosis de recuerdo frente a tétanos, difteria y tos ferina (aun cuando no se haya recibido componente pertúsico previamente)[7,15]. Utilizar preferentemente dTpa frente a Td como dosis de refuerzo tras la primovacunación completa. Pauta: 2 dosis de dTpa, con un intervalo de 1 a 10 años entre dosis (tabla 3).
- Embarazadas[7]: vacunación en el 3.er trimestre, con el objetivo de proteger al recién nacido frente a la tos ferina mediante la trasferencia transplacentaria de anticuerpos, hasta que sea vacunado según el calendario de vacunación infantil. La vacunación de la ges-

Tabla 4. Pautas de actuación para la profilaxis antitetánica en heridas

Situación de vacunación Vacuna Td	HERIDA LIMPIA*	HERIDA TETANÍGENA**	
	Vacuna Td	IGT***	
No vacunado, menos de 3 dosis o situación desconocida	1 dosis (completar la pauta de vacunación).	1 dosis (completar la pauta de vacunación).	1 dosis (en un lugar diferente de administración).
3 o 4 dosis	No necesaria (1 dosis si hace > 10 años desde la última dosis)	No necesaria (1 dosis si hace > 5 años desde la última dosis).	Solo en heridas de alto riesgo****
5 o más dosis	No necesaria	No necesaria (si hace >10 años de la última dosis, valorar la aplicación de 1 única dosis adicional en función del tipo de herida).	Solo en heridas de alto riesgo****

* Herida limpia: las no incluidas en el apartado siguiente. No precisan IGT.

** Herida tetanígena: herida o quemadura con un importante grado de tejido desvitalizado, herida punzante (particularmente donde ha habido contacto con suelo o estiércol), las contaminadas con cuerpo extraño, fracturas con herida, mordeduras, congelación, aquellas que requieran intervención quirúrgica y que esta se retrasa más de 6 horas, y aquellas que se presenten en pacientes que tienen sepsis sistémica.

*** IGT: inmunoglobulina antitetánica. Se administrará en un lugar separado de la vacuna. En general, se administra una única dosis de 250 UI por vía intramuscular. Si han transcu rrido más de 24 horas, en personas con más de 90 kg de peso, en heridas con alto riesgo de contaminación o en caso de quemaduras, fracturas o heridas infectadas, se administrará 1 dosis de 500 UI. La protección que induce es inmediata, pero con una duración máxima de 4 semanas. En inmunodeprimidos (incluidos VIH) y usuarios de drogas por vía parenteral, se administrará 1 dosis de IGT en caso de herida tetanígena, independientemente del estado de vacunación.

**** Herida de alto riesgo: aquella herida tetanígena contaminada con gran cantidad de material que puede contener esporas o que presente grandes zonas de tejido desvitalizado

Tomada de referencias 2,15

tante persigue reducir la gravedad y la mortalidad de la tosferina en los lactantes desde el momento del nacimiento sin que la medida tenga impacto directo sobre el resto de grupos de edad. La vacuna debe administrarse a la madre, independientemente de su estado de inmunización previa o del hecho de haber padecido la enfermedad. En España, la Comisión de Salud Pública aprobó la recomendación de vacunar frente a Tosferina en el embarazo, en junio de 2015, si

bien algunas comunidades autónomas ya lo habían implantado en sus territorios. Entre enero de 2014 (Cataluña) y enero de 2016 todas las comunidades han implantado la vacunación frente a Tosferina en la embarazada. La cobertura nacional en 2022 fue del 86,26 % (https://www.sanidad.gob.es/).

Pauta: 1 dosis de dTpa entre las semanas 27 y 36 de gestación (idealmente entre la 28-32). La vacuna debe repetirse en cada embarazo (con independencia del tiempo transcurrido desde el embarazo anterior), incluso en el mismo, si se hubiera recibido antes de la semana 20 de gestación.

- Vacunación del personal sanitario en áreas de pediatría y obstetricia[7], independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna Td.

Pauta: 1 dosis de dTpa, independientemente del tiempo desde la última dosis de Td.

5.3.3 Profilaxis antitetánica en caso de herida

La profilaxis antitetánica en caso de herida debe contemplar tres aspectos fundamentales:

1. Características de la herida (si tiene riesgo tetanígeno o no)
2. Número de dosis de vacuna antitetánica recibidas con anterioridad
3. Tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna antitetánica

Se procederá según se recoge en tabla 4

Bibliografía

1. 2º estudio de Seroprevalencia en España. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comotrabajamos/docs/EstudioSeroprevalenciaEnfermedades Inmunoprevenibles.pdf. 2020
2. Grupo de trabajo de recomendaciones Td 2017. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de salud. Ministerio de sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). DIFTERIA. Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2023. [consultado el 18/09/2023]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacuna
4. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). TÉTANOS. Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2023. [consultado el 18/09/2023]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacuna
5. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Epidemiología del tétanos en España. 2005-2015. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd.enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2017/RENAVE-vigilancia-tetanos_2005.2015.pdf
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
7. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). TOSFERINA. Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2023. [consultado el 18/09/2023]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacuna
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
9. Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D *et al.* The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:439-455.
10. Global Strategy for The Diagnosis , Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2023 Report). www. goldcopd.org Acceso 11/09/2023
11. World Health Organization (WHO), Immunization in the context of COVID-19 pandemic. Frequently Asked Questions (FAQ) → https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332016/WHO-2019-nCoV-immunization_services-FAQ-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acceso 26/03/2021
12. Gabutti G, Cetin I, Conversano M, Costantino C, Durando P, Giuffrida S. Experts' Opinion for Improving Pertussis Vaccination Rates in Adolescents and Adults: A Call to Action. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022; 19: 4412. https://doi.org/10.3390/ ijerph19074412
13. Hoe Nam L, Chiu C-H, Heo J, Ip M, Jung K-S, Menzies R, Pearce R, *et al.* The need for pertussis vaccination among older adults and high-risk groups: a perspective from advanced economies of the Asia Pacific región. Expert Review of Vaccines, 2021; 20(12): 1603-1617, DOI: 10.1080/14760584.2021.1990759
14. Calendario Vaccinale per la Vita, 4ª Editione, 2019. http://www.igienistionline.it/docs/2019/21cvplv.pdf (acceso 26 de septiembre de 2022)

15. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018

16. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2023. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Gobierno de España.

6. VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER

Francisco Suárez García

El virus de la Varicela-Zóster (VVZ) causa dos enfermedades distintas:

a) la varicela, producida por la infección primaria, tras la cual el virus queda acantonado en las neuronas de los ganglios sensitivos de las raíces dorsales de la médula espinal o en los ganglios de los pares craneales
b) el herpes zóster (HZ) que representa una reactivación del virus

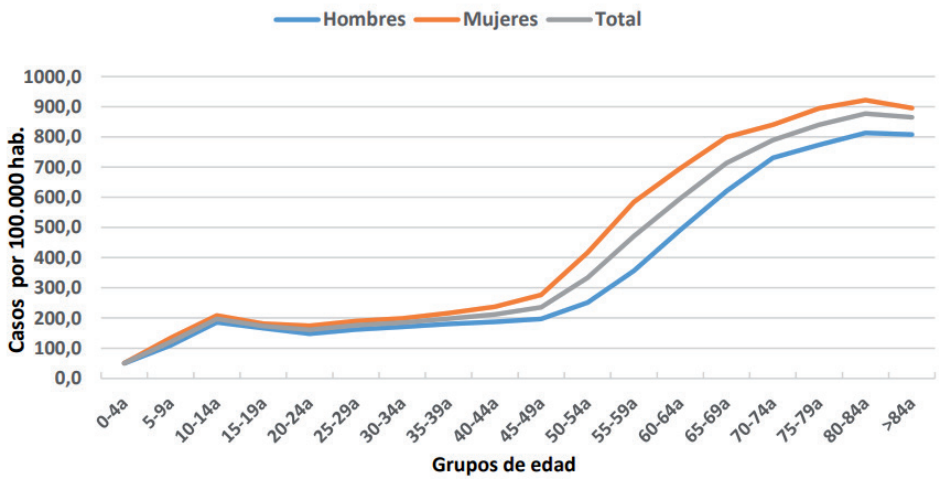
Entre sus características se encuentran:

- El único reservorio del Virus de la Varicela-Zóster es el humano.
- Las personas con herpes zóster pueden trasmitir el VVZ por contacto directo con el líquido vesicular de las lesiones cutáneas (y por objetos contaminados).
- La enfermedad es tanto más contagiosa cuanto mayor es el número de lesiones cutáneas que presenta la persona infectada.
- Las lesiones dejan de ser infecciosas cuando se convierten en costras.
- En países desarrollados se estima que hasta un 30% de la población desarrollará HZ a lo largo de la vida, y hasta el 50% en las personas de 85 o más años[1,2].
- El HZ puede presentarse con diferentes manifestaciones clínicas, algunas con mayor riesgo de complicaciones.
- Las opciones de tratamiento y la prevención mediante vacunación son de gran importancia clínica.

6.1 Etiología

El VVZ es un virus herpes humano neurotrópico perteneciente al género alfa herpesviridiae. Muestra una distribución mundial. El genoma del VVZ consta de unos 125.000 pares de bases de ADN lineal bicatenario, y su nucleocápside consta de 162 capsómeros. El virus está altamente asociado a células y sólo infecta células humanas, como células epiteliales, linfocitos T y neuronas ganglionares. La entrada del virus a las células neurales está mediada por el proteoglicano sulfato de heparán y el glucógeno, vía sintasa quinasa 3 (GSK-3). Participan las glicoproteínas B, H y L del núcleo viral. Se pueden liberar nuevas partículas de virus tan pronto como 9 a 12 h después de la entrada celular.

La varicela se adquiere por contacto de las vías respiratorias con gotitas respiratorias o frotis de lesiones vesiculares de varicela y es uno de los trastornos humanos más contagiosos. La replicación viral inicial ocurre en el tracto respiratorio, seguida de la invasión de los



Fuente gráfico: Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación del Herpes Zóster en España, 1998-2018. 2020.

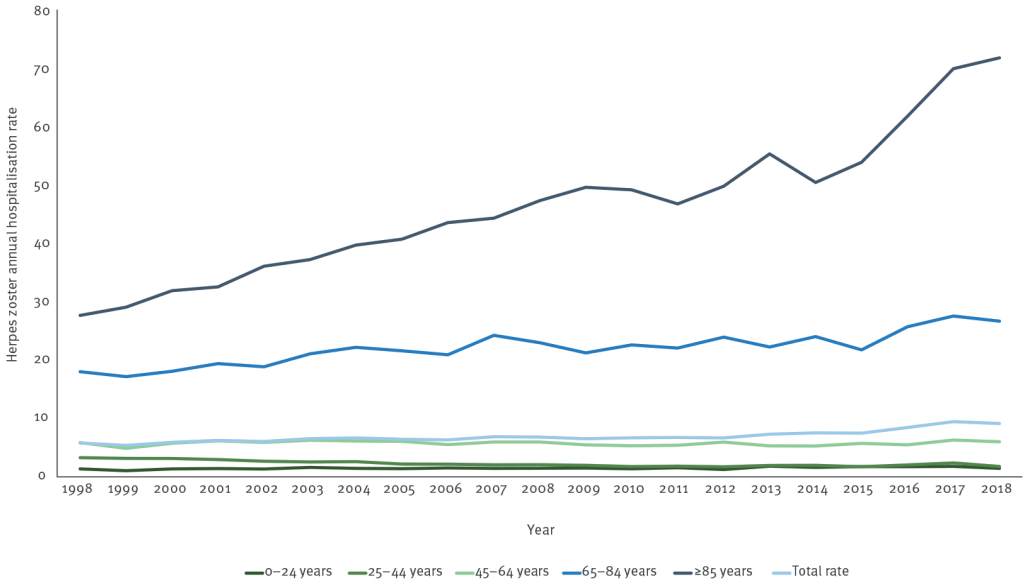
ganglios linfáticos locales. Con el tiempo, se produce viremia, asociada con erupciones vesiculares cutáneas. Estas lesiones presentar una imagen colorida de diferentes etapas, desde la vesiculación temprana hasta las lesiones costrosas y posiblemente cicatrices. El período de incubación de la varicela varía entre 10 y 21 días. La varicela es contagiosa. de 1 a 4 días antes de la erupción cutánea y hasta que todas las lesiones cutáneas vesiculares se han secado[3].

Si bien el HZ es poco común entre los niños, el riesgo de HZ podría disminuir en un 64% en niños después de la vacunación contra la varicela, sin embargo la vacunación contra la varicela en la juventud no parece reducir el riesgo de HZ durante el envejecimiento[4]. Después de la infección primaria, el virus VVZ queda latente en el tejido nervioso. Más del 90% de la población mundial alberga un virus VZ latente. VVZ ha sido detectado en los ganglios de la raíz dorsal, los ganglios de los nervios craneales y varios ganglios autónomos en el sistema nervioso entérico y en astrocitos. Las neuronas infectadas por VVZ sobreexpresan proteínas antiapoptóticas como Bcl2 y Bcl-XL[5].

La latencia VVZ es controlado en gran medida por la inmunidad mediada por células, y la reactivación se considera el resultado de la pérdida de dicha vigilancia inmune. Tras la reactivación, el VVZ se replica dentro de los cuerpos celulares de las neuronas. En el siguiente paso, el virus se desprende de los cuerpos celulares por el nervio hasta el dermatoma correspondiente. En el dermatoma afectado, el virus provoca inflamación y vesiculación. el dolor causado por HZ se debe a la inflamación de los nervios afectados por VVZ.

6.2 Epidemiología

La vigilancia del herpes zóster se incluyó en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en el año 2007 con la notificación anual de casos agregados por grupo de edad, sexo y an-



Tendencias de hospitalización por Herpes Zoster por grupos de edad en España, 1998-2018 (n: 65.401). Fuente gráfico: Risco Risco C, et al. Epidemiology of Herpes Zoster in the pre-vaccination era: establishing the baseline for vaccination programme's impact in Spain[10].

tecedente de vacunación frente a varicela. Desde el año 2014 las CCAA han empezado a notificar los casos de herpes zóster de forma individualizada. Con la serie de casos notificados de forma continua se observa que la tasa de incidencia (casos por 100.000 habitantes) de HZ ha aumentado ligeramente pasando de 346,4 en 2014 a 376,6 en 2018[6].

La tasa de incidencia de herpes zoster es más alta en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad. La incidencia muestra una tendencia creciente con la edad. En 2017 la incidencia fue de 26,0 en los menores de 1 año y 886,4 en los mayores de 84 años. Un reciente estudio sobre la incidencia de HZ en España en adultos ≥ 50 años[7] tuvo como resultado una tasa de incidencia de 488/100.000 por año, similar para ambos sexos. La incidencia aumentó con la edad, de 254 en personas de 50 a 54 años a 640/100.000 por año en personas de75 a 79 años. A nivel mundial las variaciones geográficas son escasas y los datos en España son similares a los de otros países de nuestro entorno. En términos generales, se espera que en los próximos años exista un aumento de la incidencia debido al envejecimiento de la población y al creciente número de personas con comorbilidades y con inmunodepresión[8]. Más específicamente algunas de las razones del aumento de HZ incluye a) el envejecimiento de la población y la disminución de su inmunidad natural; b) un mayor número de población general inmunocomprometida, por ejemplo por medicación inmunosupresiva o biológica c) aumento de pacientes con enfermedades autoinmunes, cáncer, y disfunción orgánica que puede disminuir la inmunidad y reactivar el VVZ.

También las tasas de hospitalización aumentan con la edad sobre todo a partir de los 60-64 años (incremento del 50% respecto al grupo de 54-59 años) y en este caso es más alta en hombres. El 68,8% de casos y el 80,2% de hospitalizaciones por herpes zóster ocurren a partir de los 50 años, suponiendo las de los mayores de 80 años el 30% del total[9]. En un reciente estudio retrospectivo realizado en España sobre 65.400 hospitalizaciones relacionadas con herpes zoster, aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad o reingreso pertenecían a los grupos priorizados por la vacunación actual Recomendaciones del Ministerio de Sanidad español. Este trabajo proporciona información relevante sobre la clínica, aspectos de HZ y establece la base para el futuro evaluaciones de las políticas de vacunación[10]. Como observamos en el siguiente gráfico las hospitalizaciones en mayores de 85 años en España siguen una curva ascendente durante los últimos años.

6.3 Factores de riesgo

La historia natural del herpes zoster está influenciada por el estado inmunológico del huésped. Como principales factores de riesgo de la reactivación se encuentran la inmunosenescencia relacionada con la edad, el compromiso inmunológico relacionado con la enfermedad o la inmunosupresión iatrogénica.

6.3.1 Edad

Es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de herpes zoster. A nivel mundial, los pacientes mayores representan la mayoría de las consultas médicas y hospitalizaciones por herpes zóster.

La gravedad de la enfermedad y la probabilidad de complicaciones, incluida la neuralgia posherpética (NPH), también aumentan con la edad. En un estudio, realizado en nuestro país tras un seguimiento prospectivo de 545 pacientes con herpes zoster, la proporción de pacientes con neuralgia posherpética fue del 4,59 %. La proporción de pacientes que desarrollaron NPH aumentó con el aumento de la edad[7]. En otro estudio, la neuralgia posherpética se produjo en el 18 % de los pacientes adultos con herpes zóster en general, pero en más de un tercio de los que tenían ≥79 años[11].

6.3.2 Pacientes inmunodeprimidos

Estos pacientes tienen un mayor riesgo de reactivación del de virus de la varicela-zóster debido a la reducción de la inmunidad mediada por células T. Esto incluye pacientes trasplantados tanto de células madre como de órganos sólidos, pacientes que reciben terapias inmunomoduladoras seleccionadas, pacientes tratados con quimioterapia y/o corticosteroides y pacientes con VIH.

Otros casos de enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades pulmonares crónicas, tratamiento con corticoides o diabetes mellitus son considerados factores de riesgo moderados de herpes zoster. En el caso de la diabetes un metanálisis de 16 estudios confirmó que los pacientes con diabetes mellitus también tienen un mayor riesgo (riesgo relativo combinado: 1,38; 95 % de confianza intervalo (IC): 1,21–1,57)[12].

6.4 Manifestaciones Clínicas del herpes zoster y complicaciones

Los síntomas clínicos aparecen en tres etapas: preeruptiva, exudativa aguda y

crónica. La etapa preeruptiva se presenta con ardor o dolor dentro de la zona afectada (dermatoma) al menos 2 días antes de las erupciones cutáneas. También pueden presentarse síntomas no cutáneos como dolores de cabeza, malestar general y fotofobia.

En la fase eruptiva aguda se desarrollan múltiples vesículas umbilicadas y dolorosas. Las vesículas a menudo estallan, se ulceran y finalmente se secan. Esta es la etapa más contagiosa. El dolor suele ser intenso y no responde a los analgésicos no esteroides. La fase eruptiva aguda puede durar de 2 a 4 semanas aunque el dolor puede persistir más tiempo.

La complicación más frecuente del zóster es la neuralgia posherpética, que afecta hasta a un 30% de los pacientes mayores de 80 años[13]. El dolor que persiste o aparece más de 90 días después del inicio de la erupción es una definición comúnmente aceptada para la neuralgia posherpética. En promedio, dura de tres a seis meses, pero puede persistir por más tiempo, incluso años, lo que genera una pérdida de calidad de vida y mayor riesgo de hospitalizaciones. La intensidad del dolor puede variar y puede ser constante, intermitente o provocada por la estimulación del área afectada.

Otras complicaciones menos frecuentes son:

- Herpes zóster oftálmico. Comienza con dolor de cabeza, malestar general y fiebre. El dolor unilateral o la hipoestesia en el ojo afectado, la frente y la parte superior de la cabeza pueden preceder o seguir al pródromo. Secundariamente puede provocar queratitis, ulceración corneal, conjuntivitis, retinitis, neuritis óptica. y/o glaucoma.
- Infecciones secundarias en la localización del rash, habitualmente por estreptococos o estafilococos.
- Síndrome de Ramsay-Hunt. Con afectación del nervio facial, los síntomas típicos son parálisis facial unilateral, otalgia y vesículas dolorosas en el pabellón auricular y/o canal auditivo externo. Se observa frecuentemente afectación concomitante del nervio vestibulococlear (octavo par craneal) o del nervio trigémino (quinto par craneal). Esto puede traducirse en mareos, tinnitus, discapacidad auditiva o dolor facial.
- Meningitis aséptica, encefalitis, neuropatía periférica, mielitis transversa y Sd de Guillain-Barré
- También hay La evidencia acumulada indica que hay un riesgo incrementado para un ACV isquémico tras un corto periodo de infección por zoster[14].

6.5 Vacunas para el Herpes Zóster

Actualmente, hay dos vacunas autorizadas frente a herpes zoster, ambas indicadas para la prevención del herpes zóster y la neuralgia posherpética en personas a partir de los 50 años de edad: la viva atenuada Zostavax® (ZVL), y la vacuna Shingrix® (HZ/su) .

En 2018, en el seno del Consejo Interterritorial, se revisó la vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y se recomendó la utilización de HZ/su en cuanto estuviera disponible en personas con trasplante de progenitores hematopoyéticos, con trasplante de

órgano sólido, con el VIH y en tratamiento con fármacos anti-JAK.

6.5.1 La vacuna Zostavax® (ZVL)

Autorizada por la Comisión Europea en 2006, y que se encuentra disponible en España desde 2014, es una vacuna viva atenuada de virus varicela zoster. Está contraindicada en estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida.

Dos estudios evaluaron inicialmente la eficacia de ZVL: el estudio SPS (P004) en adultos de 60 años y mayores y el estudio ZEST (P022) en adultos de 50 a 59 años de edad. El estudio de prevención del herpes zóster (SPS) demostró la eficacia de la vacuna contra el herpes zoster durante los 4 años posteriores a la vacunación[15]. La vacuna contra el herpes zóster redujo la incidencia de neuropatía postherpética en un 60,1 % y la incidencia de herpes zoster en un 39,6 %. Un subestudio de persistencia a corto plazo (STPS) demostró la eficacia de la vacuna durante al menos 5 años después de la vacunación[16]. Posteriormente se llevó a cabo otro subestudio a largo plazo (LTPS) para evaluar la eficacia de la vacuna en los receptores de la vacuna SPS con seguimiento hasta 11 años después de la vacunación[15]. El estudio LTPS incluyó a 6867 receptores de vacunas del estudio SPS. En comparación con SPS, la eficacia estimada de la vacuna en el estudio LTPS disminuyó del 66,5 % al 35,4 % para la incidencia de neuralgia posherpética, y del 51,3 % al 21,1 % para incidencia de HZ[17].

La eficacia de ZVL se relaciona de forma inversa con el incremento de la edad pasando de una eficacia del 64% al 38% en el grupo de población de mayores de 70 años. En los estudios inmunológicos realizados tras la administración de una dosis de la vacuna ZVL se observó que la respuesta inmune celular dependía de la edad, siendo menor a mayor edad. La respuesta disminuía notablemente entre las seis semanas y el primer año después de la vacunación y continuaba disminuyendo entre un 2-4% en el segundo año, permaneciendo estable durante el tercer, cuarto y quinto año, con una caída notable en el sexto año[18,19].

En cuanto a la seguridad en general, la vacuna es bien tolerada y los eventos sistémicos y graves tras la administración de la vacuna muy poco frecuentes:

- Reacciones adversas en el lugar de la inyección de intensidad leve.
- Al ser una vacuna viva atenuada, la vacuna está contraindicada en inmunocomprometidos.
- No está contraindicada en adultos con tratamiento crónico o de mantenimiento con corticoides sistémicos, adultos con el VIH con la función inmune inalterada
- La vacuna se puede administrar a personas con historia previa de herpes zoster (si ha pasado más de 1 año desde que padeció el HZ).
- Puede ser coadministrada con la vacuna antigripal inactivada, pero no con la neumocócica 23-valente, al observarse en la administración simultánea una reducción de la respuesta inmunitaria de la vacuna frente a HZ. No se dispone de datos relativos al uso concomitante de otras vacunas.

Un trabajo reciente recoge a experiencia postautorización de la vacuna tras 22 años de uso en el mercado, coinci-

diendo el perfil de seguridad con la información de la ficha técnica de la vacuna[20].

6.5.2 La vacuna Shingrix®(HZ/su)

Autorizada por la Comisión Europea en 2018, es una vacuna que contiene la glicoproteína E del VVZ y el adyuvante AS01B, que se administra y que también está indicada para las personas con condiciones de riesgo que conllevan inmunodeficiencia a partir de los 18 años de edad. La pauta de vacunación es de dos dosis con una separación de dos meses entre ellas.

La eficacia de la vacuna se evaluó en dos estudios principales: ZOE-50 y ZOE-70. El estudio ZOE-50 es un estudio de fase III, controlado con placebo (1:1) realizado en adultos de 50 años de edad o mayores. Participaron un total de 16.145 personas con historia previa de haber padecido varicela. Se siguió a las personas por un periodo medio de 4,1 años. La eficacia global de la vacuna frente a la incidencia de herpes zóster en ≥50 años fue de 97,2. Respecto a la eficacia frente a la neuralgia postherpética, se observó una disminución significativa de la incidencia en comparación con placebo. El estudio ZOE-70 solo se incluyeron personas ≥70 años y se realizó simultáneamente con el estudio ZOE-50, con un diseño similar y en los mismos países y centros. Participaron un total de 14.816 personas, la mitad recibió vacuna y la otra mitad placebo. Tras el análisis agrupado de los dos estudios (ZOE-50 y ZOE-70) la eficacia en los adultos de 70-79 años fue del 91,3% y de 91,4% en ≥80 años de edad. Respecto a la eficacia frente a la neuralgia postherpética en ≥70 años la eficacia fue del 88,8%. En ninguno de los dos estudios se encontraron diferencias de eficacia en relación a la edad[21].

Otro estudio, en personas a partir de los 65 años de edad[22], observó que la efectividad de la vacuna HZ/su para prevenir HZ era del 70,1% en las personas que habían recibido la pauta completa. En personas con inmunodepresión se muestran datos de efectividad de 64,1%. La efectividad de la pauta completa de vacunación en la prevención de la NPH fue de 76% y del 66,8% en la prevención del zoster oftálmico.

Recientemente se ha publicado el análisis intermedio del estudio Zoster-049, donde se ha observado como la inmunogenicidad, tanto celular como humoral, así como la seguridad de la vacuna, se mantiene incluso 10 años después de su administración. La eficacia global se situaba 10 años después en el 81,6% (IC95%: 75,2-86,6; n: 7,277)[23]

Por lo tanto, los datos de la vacunación en la vida real muestran una efectividad alta en la prevención de HZ y NPH en personas a partir de los 50 años, incluyendo personas muy mayores, con enfermedades autoinmunes y con inmunodepresión,. En todas ellas se recomienda la administración de la pauta de dos dosis.

reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con HZ/su fueron: dolor en la zona de inyección (68,1), mialgia (32,9%), fatiga (32,2%) y cefalea (26,3%). La mayoría de estas reacciones fueron de corta duración (2 a 3 días).

6.5.3. Comparación de ambas vacunas. Zostabax® vs Shingrix®

- ZVL y HZ/su son efectivas en la prevención del herpes zoster[24].
- Ambas vacunas son seguras, siendo HZ/su más reactogénica.

- HZ/su tiene una respuesta más robusta, independiente de la edad y más estable con el paso del tiempo comparado con la obtenida tras administración de ZVL
- La eficacia de la vacuna HZ/su no se ve afectada por enfermedades de base como EPOC, diabetes, depresión o enfermedad renal crónica y muestra una elevada eficacia en personas con inmunodepresión. El perfil de seguridad es similar en personas con condiciones de riesgo que en la población general.
- La vacuna HZ/su también ha demostrado ser altamente eficaz frente a otras complicaciones relacionadas con HZ como son vasculitis por HZ, enfermedad diseminada, enfermedad oftálmica, enfermedad neurológica incluyendo accidente cerebrovascular y enfermedad visceral.
- HZ/su al tratarse de una vacuna recombinante, la replicación del virus no es posible, lo que lo hace seguro en personas inmunocomprometidas.

6.6 Recomendaciones del Ministerio de Sanidad:

En 2018, en el seno del Consejo Interterritorial, se revisó la vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y se recomendó la utilización de HZ/su en cuanto estuviera disponible en personas con trasplante de progenitores hematopoyéticos, con trasplante de órgano sólido, con el VIH y en tratamiento con fármacos anti-JAK. Esta recomendación no se ha implantado por falta de disponibilidad de vacuna en España.

Las recomendaciones específicas de grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster son[1]:

1. Incorporar la vacunación con HZ/su en las personas con las siguientes condiciones de riesgo, a partir de los 18 años de edad, en cuanto se disponga de dosis. Teniendo en cuenta la disponibilidad progresiva se priorizarán las personas con:
    - Trasplante de progenitores hematopoyéticos en los últimos 2 años. En caso de recibir tratamiento inmunosupresor o desarrollar enfermedad injerto contra huésped también estará indicada independientemente desde el tiempo transcurrido del trasplante.
    - Trasplante de órgano solido con tratamiento inmunosupresor o personas que se encuentren en lista de espera para el mismo.
    - Tratamiento con fármacos anti-JAK (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib, y upacitinib).
    - VIH bien controlado con terapia antirretroviral durante al menos un año
    - Hemopatías malignas, tales como leucemias, linfomas o trastornos linfoproliferativos crónicos.
    - Tumores sólidos en tratamiento activo con quimioterapia (QT) o recibida en los últimos 6 meses.

2 Incorporar la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años en el año 2022, tras confirmación de disponibilidad de dosis. En función de la disponibilidad de dosis se captará y vacu-

nará al menos una cohorte por año comenzando por la cohorte que cumple 80 años y descendiendo en edad hasta alcanzar a la primera cohorte que se vacunó a los 65 años. Se podrá vacunar a las personas que han recibido vacuna ZVL con anterioridad, administrando la primera dosis de HZ/su al menos 5 años después de ZVL.

A fecha de noviembre de 2022 solo tres Comunidades Autónomas (Madrid, Cataluña y Asturias) han aplicado la vacunación en ambos grupos (inmunodeprimidos y mayores de 65 años inmunocompetentes). Si bien es cierto que otras 6 CCAA se han comprometido a comenzar durante 2023. Es de destacar la estrategia de Madrid y Cataluña de tener dos brazos para la vacunación en mayores, uno para 80 y más años y otro para 65 y más años, siendo una elección lógica el comienzo por los individuos de edad más avanzada dado el mayor riesgo de sufrir complicaciones.

6.7 Vacunaciones con HZ/su en situaciones especiales[25-28]

Personas con antecedente de HZ previo o con HZ de repetición
– Se pueden vacunar aquellas personas incluidas en los grupos recomendados de vacunación y con antecedentes de esta enfermedad.
Personas vacunadas con ZVL (Zostavax®) con anterioridad
– Se pueden vacunar las personas que han recibido vacuna de virus vivos ZVL (Zostavax®) con anterioridad. La primera dosis de RZV (Shingrix®) se podría administrar a partir de los dos meses de la administración de la vacuna de virus vivos, aunque teniendo en cuenta la duración de la eficacia de la vacuna ZVL, se recomienda administrar a partir de los 5 años con pauta de 2 dosis.
Personas sin antecedentes de varicela ni documentación de vacunación frente a varicela
– Se recomendará la vacunación frente a varicela, de acuerdo a las indicaciones recogidas en el calendario de vacunación
Vacunación en personas con trastornos de la coagulación
– En personas con alteraciones de la coagulación o en tratamiento crónico con anticoagulantes que mantengan controlado y estable su INR, al igual que para el resto de inyecciones intramusculares, puede aplicarse con seguridad razonable.
Toma de antivirales
– El uso de antivirales antes, durante o después de la vacunación con Shingrix® no tienen efecto sobre ésta, ya que es la vacuna no contiene virus vivos, por lo que no se produce interferencias en su mecanismo de acción. – En el caso de Zostavax, al tratarse de una vacuna de virus vivos atenuados, algunas autoridades como PHE y el ACIP indican que debe detenerse el tratamiento antiviral 48h antes de la vacunación
Infección reciente por SARS-COV-2
– No se describen contraindicaciones médicas para administrar la vacuna Shingrix®, no siendo necesario esperar un tiempo determinado. Sin embargo, se recomienda posponer la vacunación hasta una vez se alcance la recuperación clínica y respetados los días de aislamiento recomendados.
Vacunación frente a COVID 19
– La vacunación con Shingrix® se debe separar idealmente 7 días de la vacunación frente a COVID-19 y viceversa. La coadministración rutinaria de ambas vacunas no se ha estudiado, los efectos adversos de Shingrix® puede confundirse con los de las vacunas de COVID-19
Administración con otras vacunas
– HZ/su se puede administrar de forma concomitante con la vacuna inactivada no adyuvada frente a la gripe estacional, con la vacuna antineumocócica polisacarídica 23-valente (PPV23) o con la vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido (dTpa). Las vacunas se deben administrar en lugares de inyección distintos. Asimismo, recientemente ha sido publicado un estudio que evalúa la coadministración de HZ/su y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13)

Bibliografia

1. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zoster. Marzo 2021.
2. Nagel MA, Niemeyer CS, Bubak AN. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. Curr Opin Infect Dis. 2020;33(3):273-8.
3. Rafferty E, Reifferscheid L, Russell ML, Booth S.; Svenson LW, et al. The impact of varicella vaccination on paediatric Herpes zoster epidemiology: A Canadian population-based retrospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021; 40: 2363-70.
4. Yu X, Seitz, S, Pointon T, Bowlin JL, Cohrs RJ, et al. Varicella zoster virus infection of highly pure terminally differentiated human neurons. J Neurovirol 2012; 19: 75–81
5. Mahalingam R, Gershon A, Gershon, M, Cohen JI, Arvin, A, et al.; Traina-Dorge, V. Current In Vivo Models of Varicella-Zoster Virus Neurotropism. Viruses 2019; 11(6): 502.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. Madrid, 2020.
7. Comas LG, Cerdán T, Cambronero MR, García Martínez JA, López Sanromà M, et al. Incidence of herpes zoster and its complications in ≥50-year-old Spanish adults: A prospective cohort study. Vacunas. 2022. https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.01.006
8. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco, E, Gaillat J, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: A multidisciplinaryperspective. Ther Adv Vaccines 2015; 3: 109- 20.
9. Masa-Calles J, López-Perea N, Vila Cordero B, Carmona R. Vigilancia y epidemiología del herpes zóster en España. Rev Esp Salud Publica. 2021;95: e202106088. Published 2021 Jun 25.
10. Risco Risco C, Herrador Z, Lopez-Perea N, Martínez-Urbistondo D, Del Villar Carrero RS, Masa-Calles J. Epidemiology of Herpes Zoster in the pre-vaccination era: establishing the baseline for vaccination programme's impact in Spain. Euro Surveill. 2023 Feb;28(8):2200390. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2200390. PMID: 36820639; PMCID: PMC9951257.
11. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction [published correction appears in Mayo Clin Proc. 2008 Feb;83(2):255]. Mayo Clin Proc. 2007;82(11):1341-9.
12. Huang CT, Lee C, Sung HY, Liu SJ.; Liang PC, et al. Association between Diabetes Mellitus and the Risk of Herpes zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2021; 107: 586-97
13. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. Neurology. 2013; 81(10):928-930.
14. Lian Y, Zhu Y, Tang F, Yang B, Duan R. Herpes zoster and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(2):e0171182. Published 2017 Feb 8.

15. Oxman MN, Levin MJ; Shingles Prevention Study Group. Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. J Infect Dis. 2008;197 Suppl 2(Suppl 2):S228-S236.

16. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. Clin Infect Dis. 2012;55(10):1320-8.

17. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. Clin Infect Dis. 2015;60(6):900-9.

18. López-Fauqued M, Campora L, Delannois F, El Idrissi M, Oostvogels L, De Looze FJ, Diez-Domingo J, Heineman TC, Lal H, McElhaney JE, McNeil SA, Yeo W, Tavares-Da-Silva F; ZOE-50/70 Study Group. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. Vaccine. 2019 Apr 24;37(18):2482-93

19. Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, Wong S, Forshee R et al. Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older. Clin Infect Dis. 2017;64(6):785-93.

20. Woodward M, Marko A, Galea S, Eagel B, Straus W. Varicella Virus Vaccine Live: A 22-Year Review of Postmarketing Safety Data. Open Forum Infect Dis. 2019; 6(8):ofz295.

21. Willer DO, Oostvogels L, Cunningham AL, Gervais P, Gorfinkel I et al. Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) by sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: A post-hoc analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. Vaccine. 2019;37(43):6262-6267.

22. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sing HM et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. Clin Infect Dis. 2021;73(6):941-8.

23. Strezova A, Diez Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, et al. Long-term protection against herpes zoster by the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Interim Efficacy, immunogenicity, and safety results up to 10 years after initial vaccination. Open Forum Infect Ds 2022; 9: ofac485.

24. Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Healthy Longev. 2022;3(4):e263-e75.

25. Vaccination against shingles: information for healthcare practitioners. Public Health England. February 2022. Vaccination against shingles (publishing.service.gov.uk)

26. Raunak Parikh, Robyn Widenmaier & Nicolas Lecrenier (2021) A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations, Expert Review of Vaccines, 20:9, 1065-75

27. Protocolo de vacunación frente al virus herpes zóster en personas con patología de riesgo. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. Región de Murcia: Febrero de 2022.

28. Inclusión de la vacuna frente a herpes zoster en el calendario sistemático de vacunación. Información para profesionales sanitarios. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Abril 2022.

7. VACUNAS DE APLICACIÓN NO SISTEMÁTICA

Raquel Vial Escolano

Las vacunas tienen como objetivos disminuir la morbilidad, discapacidad y mortalidad en la población a la que están destinadas. Estos objetivos adquieren mayor importancia cuando se trata de personas que, por su estado de salud o estilo de vida, tienen un riesgo incrementado de padecer determinadas enfermedades inmunoprevenibles.

En la persona mayor, no solo su patología o su manera de vivir contribuyen al desarrollo de enfermedades infecciosas, sino también la inmunosenescencia que condiciona un descenso del número y función de los linfocitos T y B, favoreciendo el desarrollo de infección, cáncer o enfermedad autoinmune y una peor respuesta a las vacunas. Por lo tanto, al igual que ocurre con la población infantil, en la población mayor debemos tener presente su vulnerabilidad para enfermedades infecciosas y los factores de riesgo que puedan contribuir al desarrollo de estas enfermedades.

En este capítulo se recogen recomendaciones de vacunación en paciente mayor en relación con cinco enfermedades infecciosas (Meningitis por meningococo, Enfermedad por *Haemophils influenzae*, Varicela, Hepatitis A y B) junto con las patologías que presentan, tratamientos a los que se someten, ya sean farmacológicos o no, sus hábitos de vida o las personas con las que conviven.

Enfermedad meningocócica invasora (EMI)

Neisseria meningitidis (Nm) es un diplococo Gram negativo encapsulado que se clasifica según su cápsula polisacárida en 12 serogrupos diferentes, siendo A, B, C, W, X e Y, los responsables de más del 90% de casos de EMI.

El ser humano es el único reservorio de Nm. La bacteria se localiza en orofaringe, de tal forma que, hasta un 5-10 % de la población y hasta un 25% (predominantemente adolescentes y adultos jóvenes) puede ser portadora asintomática.

Transmisión:

- Persona colonizada/enferma a persona: Mediante secreciones respiratorias (tos, estornudo).
- Inoculación parenteral accidental: En hospital o laboratorio. Excepcional.

Presentación:

- Casos esporádicos.
- Brotes: Favorecidos por contacto estrecho entre personas (dormitorios colectivos, compartir cubiertos y vajillas, hacinamiento y zonas de elevada endemicidad…)

Clínica:

- Formas paucisintomáticas.
- Meningitis: 30-60% de casos.
- Sepsis meningocócica: 20-30%.
- Meningitis y sepsis meningocócica .
- Formas menos frecuentes: Neumonía, artritis séptica, pericarditis/miocarditis, peritonitis, epiglotitis, bacteriemia oculta, meningococemia crónica, sinusitis, otitis, uretritis y conjuntivitis.

Letalidad: 8-15%. De no diagnosticarse y tratarse a tiempo con los antibióticos pertinentes puede ascender al 50%.

Secuelas: 20-25% de los que sobreviven.

La aplicación de estas recomendaciones no puede hacerse sin una adecuada coordinación entre Atención Primaria y Atención Hospitalaria, que permita llevar a cabo una correcta cumplimentación del calendario vacunal, identificando factores de riesgo para padecer estas enfermedades infecciosas, seleccionando el momento adecuado para administrar la vacuna y teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios asociados a la vacunación.

7.1 Enfermedad meningocócica invasora (EMI)

La enfermedad meningocócica invasora (EMI) es una infección causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* o meningococo. Tiene una distribución mundial con diferencias geográficas en cuanto a incidencia y, aunque puede afectar a cualquier edad, es una enfermedad más propia de la infancia.

En España, datos epidemiológicos recientes[1,2], muestran un crecimiento progresivo de la incidencia de la enfermedad desde 2012 a 2019, que se frena en contexto de la pandemia por SARS-CoV2, para volver a incrementarse en la temporada 2021-2022, pero sin alcanzar cifras previas. Así, en 2021-2022 la tasa de incidencia (TI) es de 0.23 lo cual supone un aumento respecto al 2020-2021 del 64.3%. La temporada 2022-2023, aun no finalizada, y por lo tanto con datos provisionales, mantiene el aumento de la TI (0.44) y también de la mortalidad (tasa de letalidad del 9.5% respecto al 7.4% del 2021-2022).

En cuanto a la edad, la EMI es una enfermedad de la infancia. En España, datos correspondientes a 2021-2022 muestran la mayor TI entre los menores de 1 año y la menor entre los mayores de 65 años. En cambio, si nos centramos en la evolución de la enfermedad desde el 2012 al 2019 en los mayores de 45 años, y en especial, en los mayores de 65 años, se aprecia un incremento progresivo de la TI, fenómeno que también se confirma en Europa y en Norte América, situación que no se produce en edades infantiles[1,3-5]. Otro dato a destacar en relación con la edad es la mayor tasa de letalidad en la población adulta, siendo esta mayor en el grupo de edad entre 45 y 64 años en la temporada 2021-2022.

La infección sigue siendo más frecuente por el serogrupo B[1], independientemente del sexo y de la edad, y los serogrupos W e Y continúan en descenso en la población adolescente desde 2020, asociado a su vacunación y a las medidas de aislamiento impuestas por el SARS-CoV2. Según la clínica, el serogrupo B produce la mayoría de las meningitis y meningitis-sepsis, el W de las sepsis y el Y de las formas atípicas.

Datos de seroprevalencia en la población española, disponibles solo para el serogrupo C y, por lo tanto, en población joven (primeras campañas de vacunación dirigidas a este serogrupo en el año 2000)[6], muestran mayor título de anticuerpos en la población entre 12-16 años, beneficiaria de 3 o 4 dosis de vacuna (ultima a los 12 años). Serán precisos otros estudios, con otros serogrupos y grupos etarios para conocer más datos de seroprotección poblacional.

En la tabla 1 se recoge las indicaciones de vacunación en adultos con factores de riesgo para contraer la infección por Nm.

A pesar de que la evidencia muestra en la población mayor un incremento de la susceptibilidad para la enfermedad, una presentación más frecuentemente atípica que retrasa el diagnóstico y el trata-

Tabla 1. Recomendaciones de vacunación para Nm en población adulta (Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud -CISNS-)[7]

- MenB: 2 dosis en grupos de riesgo
  - Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave (ej. Anemia de células falciformes)
  - Deficiencias sistema complemento
  - Tratamiento con eculizumab* o ravulizumab*
  - Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)
  - Padecimiento anterior de EMI.
  - Personal de laboratorio expuesto a meningococo

Se administrará una dosis de recuerdo 1 año después de completar la vacunación primaria y, posteriormente, una dosis de recuerdo cada 5 años.

- MenACWY: 2 dosis en grupos de riesgo
  - Población de riesgo anterior.
  - Infección por VIH (<200 CD4/µl y > 200 CD4/µl).

* Eculizumbab/Ravulizumab 8-10: Anticuerpos monoclonales frente a proteína del complemento C5 que impiden la generación del complejo terminal del complemento C5b-9. Favorecen la infección invasora por bacterias capsuladas como el meningococo de cualquier serogrupo. Ambos aprobados para el tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna y eculizumab también en miastenia gravis refractaria y en síndrome hemolítico urémico atípico.

miento, una mayor incidencia de secuelas y de mortalidad, y, unos mayores costes sanitarios, hacen que las recomendaciones para la vacunación siguen incluyendo sólo a pacientes de riesgo[11, 12]. A los factores de riesgo descritos en la tabla 1, debemos de asociar la inmunosenescencia y otros que favorecen la infección por Nm como viajes a zonas con elevada incidencia de enfermedad meningocócica (cinturón africano de la meningitis), situaciones que condicionen un componente inflamatorio crónico o hagan preciso el uso de inmunosupresores (trasplante de órgano sólido, enfermedad renal crónica como glomerulonefritis o el síndrome nefrótico, enfermedad hepática crónica o de vías biliares, tumores sólidos o hematológicos, enfermedades neurológicas y respiratorias crónicas, enfermedades infecciosas respiratorias previas como gripe o virus respiratorio sincitial, enfermedades inflamatorias crónicas como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal), así como prácticas sexuales entre hombres y el tabaquismo activo o inactivo que han demostrado mayor riesgo de infección por Nm[13-15].

En España disponemos de tres tipos de vacunas frente a Nm para población adulta, frente a meningococo del serogrupo C (vacuna monovalente) y frente a meningococo de los serogrupos A, C, W e Y (vacuna tetravalente) y frente al meningococo B (Tabla 2 y 3)[16].

Algunas especificaciones en cuanto a la vacunación en adultos de riesgo[7,17-21]: (recordar la recomendación de vacuna al año y a los 5 años en el caso de la vacuna MenB).

- En alteraciones del sistema del complemento, asplenia anatómica o funcional o tratamiento con eculizumab/ravulizumab:

Tabla 2. Vacunas Proteicas: Vacunas recombinantes multiantigénicas frente al serogrupo B. Ambas intramusculares -IM- (deltoides):

▪ BEXSERO®:
○ 2 dosis: Intervalo: ≥1 mes en ≥2 años de edad. Dosis de recuerdo no establecida, salvo si riesgo continuado de exposición. ○ Efectos secundarios frecuentes: Reacción local frecuente (dolor, hinchazón, induración y eritema), malestar general, cefalea, mialgia, artralgia y náuseas.
▪ TRUMENBA®:
○ 3 dosis: Entre 1ª y 2ª dosis, ≥ 1 mes y entre 2ª y 3ª dosis, ≥ 4 meses (habitualmente 0, 1 y 6 meses). ○ 2 dosis: Intervalo de 6 meses entre las dosis. Dosis recuerdo no establecida, salvo si riesgo continuado de exposición. ○ Efectos secundarios frecuentes: Cefalea. Diarrea, náuseas. Mialgia, artralgia. Cansancio. Escalofríos. Dolor en la zona de inyección, hinchazón y enrojecimiento. La frecuencia de fiebre es ≥1/100 y <1/10.

Tabla 3. Vacunas Conjugadas con el antígeno oligosacárido/polisacárido capsular de diferentes serogrupos:

• Monovalentes frente al serogrupo C: ○ Menjugate®, Meningitec® (conjugadas ambas con Corynebacterium diphtheriae). ○ NeisVac-C® (conjugada con Toxoide tetánico). ▪ Dosis única. IM. ▪ Efectos secundarios locales (eritema, dolor, sensibilidad), fiebre, mialgias, artralgias, cefalea.
• Tetravalentes frente a los serogrupos ACWY: ○ Menveo® (conjugada con Corynebacterium diphtheriae). ▪ Dosis única. IM. ▪ Efectos secundarios locales (dolor, eritema, prurito), cefalea, artralgias y mialgias. ○ Nimenrix® (conjugada con proteína transportadora de Toxoide tetánico). ▪ Dosis única. IM. ▪ Efectos secundarios locales, cefalea, adormecimiento, irritabilidad, pérdida de apetito, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea. ○ Menquadfi® (conjugadas con proteína transportadora de Toxoide tetánico). ▪ Dosis única. IM. ▪ Efectos secundarios locales, cefalea, artralgias y mialgias.

- 2 dosis de vacuna MenACWY (separadas al menos por 8 semanas), con revacunación cada 5 años si persiste el riesgo.

- 2 o 3 dosis de la vacuna MenB (según presentación comercial).

  ✓ Esplenectomía programada o tratamiento con eculizumab/ravulizumab: Vacunar al menos 2 semanas antes de la terapia. Además, como el riesgo de infección es elevado, se aconseja asociar tratamiento quimioprofiláctico para meningitis durante el tiempo que dure el tratamiento.

- ✓ Esplenectomía urgente: Si el paciente será revisado en consultas, vacunar como mínimo 2 semanas después de la misma. Si no precisa revisión, se vacunará al alta.
- ✓ Esplenectomía que precisa radioterapia o quimioterapia: Vacuna 2 semanas antes del comienzo o 3 meses tras su finalización.

- Viajeros a zonas de elevada endemicidad o en situación de epidemia: 1 dosis de vacuna MenACYW.
- Ante un caso confirmado o un brote en una comunidad debidos a un serogrupo del que existe vacuna: Se recomendará vacunación a los contactos del caso confirmado siempre que no estén vacunados.
  - Si se identifica el serogrupo C se recomienda vacuna conjugada frente a este serogrupo y si es el serogrupo A, W o Y se recomienda vacuna tetravalente.
  - En el caso de que se identifique serogrupo B, solo se recomienda la vacuna a los contactos que presentan situación de riesgo (tabla 1). Si han recibido vacunación completa y persisten en riesgo durante el brote, se recomienda la vacunación con una dosis de recuerdo con un intervalo de ≥1 año después de la última dosis recibida.
  - Ante la identificación de brote en un colectivo, será necesario establecer el subgrupo al que pertenezcan los casos con el fin de delimitar los contactos en los que será precisa su vacunación.
- En receptores de TPH: 2 dosis (pauta 0, 6 meses), iniciando la vacunación a los 12 meses del trasplante, tanto para serogrupo MenB como para MenACWY.
- En personas que han padecido previamente EMI se aconseja vacunación con MenB.
- HIV: 2 dosis de MenACWY separadas al menos 8 semanas. Se administra recuerdo a los 5 años.

7.2 Haemophilus Influenzae tipo b (Hib) o Bacilo de Pfeiffer

El Haemophilus Influenzae es un cocobacilo Gram negativo clasificado en formas capsulares y no capsulares (o no tipables). A su vez, las formas capsulares se dividen en 6 serotipos (a-f), siendo el serotipo b (Hib) el más virulento y el responsable de la mayoría de enfermedades invasoras previo al uso de vacunación sistemática. Las formas no capsuladas, en general, menos virulentas, están implicadas con mayor frecuencia en la enfermedad invasora de los mayores de 65 años.

La bacteria es comensal habitual de las mucosas, especialmente nasofaringe, pero también conjuntivas y del tracto genital.

En España, la enfermedad por Haemophilus influenzae es de declaración obligatoria (EDO) desde el 2014, lo cual ha permitido llevar a cabo un seguimiento de la evolución de la enfermedad desde el 2015. Este seguimiento muestra una tendencia creciente de la enfermedad, tanto para hombres como para mujeres, hasta el 2020 (año pandémico), con una TI de 0.53 en 2015, llegando a 1.02 en 2018 para disminuir en 2019 (0.93) y en 2020 (0.44), volviendo a aumentar en 2021 (0.40) y 2022 (0.97). En cuanto a los grupos de edad, la evolución 2015-2020 muestra un pico de incidencia en menores de 1 año, para disminuir progresivamente y volver a aumentar a partir de los 50 años, con otro pico marcado en mayores de 85 años. Tanto en

Enfermedad por Haemophilus influenzae

Reservorio: Único, el ser humano, que actúa como portador sano.

Vía de transmisión:

- Gotas o por contacto con secreciones respiratorias.
- Transmisión favorecida por contacto estrecho entre personas (instituciones, hacinamiento).
- Tras 24-48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico adecuado el individuo deja de ser transmisor.

Población diana para enfermedad invasora:

- Previo a 1997 (cuando se generaliza la vacuna frente a la bacteria), niños (95% en menores de 5 años y fundamentalmente por Hib).
- Tras 1997, dos picos de incidencia, menores de 1 año y mayores de 85 años, con mayor frecuencia producida por cepas no capsuladas.

Periodo de incubación: 1 a 60 días.

Clínica:

- Enfermedad invasora: Formas graves: Meningitis, septicemia, epiglotitis, neumonía, artritis séptica, celulitis, osteomielitis y pericarditis.
- Formas no capsuladas: Formas más leves y en niños. Infecciones de vías respiratorias altas: Otitis media, sinusitis y conjuntivitis.

Morbimortalidad:

- A pesar de tratamiento adecuado, mortalidad del 5% en niños con meningitis por Hib y 20-40% de casos con secuelas (ceguera, sordera, déficit en el aprendizaje).
- Cifras de hasta 20-60% en países con falta de recursos.

2021 como 2022 se mantienen ambos picos de incidencia, pero sin llegar a cifras prepandémicas, aunque en el año 2022 ya se aprecia un incremento de la TI en las poblaciones mayores de 75 años respecto al año 2021. En relación con el serotipo implicado en los casos notificados durante el periodo 2015-2022, teniendo en cuenta que solo se identificó en el 17.3% de casos, predominan cepas no capsuladas (66.1% del total), seguida del Hib (15%) siendo éste, más prevalente en mayores de 40 años. En cuanto a datos de mortalidad asociados a la enfermedad desde el 2015, no fue posible analizarlos dado que hasta en casi un 70% del total de casos se desconocía su evolución[22,23].

Datos europeos correspondientes al año 2018[24], son coincidentes en cuanto a la progresión de la TI desde el 2014, a los picos de incidencia en menores de un año, y en este caso, en mayores de 65 años, y con el predominio de formas no capsuladas en las formas invasivas de la enfermedad. La septicemia (38%) fue la forma de presentación más frecuente de esta en-

Tabla 4. Recomendaciones de vacunación para Hib en población adulta (CISNS)[7]:

Una dosis única de vacuna conjugada Hib independientemente de la vacunación anterior • Personas en tratamiento con eculizumab o ravulizumab • Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave

fermedad invasiva, seguida de la neumonía (26%), meningitis o septicemia y meningitis (8%), con un porcentaje muy bajo (1%) para otras formas como la epiglotitis, celulitis y artritis séptica u osteomielitis. Al igual que en España, los datos de mortalidad son poco precisos, aunque se conoce la evolución de la enfermedad en el 56% de casos, con una mortalidad del 11%[24].

En la tabla 4 se recogen las indicaciones de vacunación en España frente a la infección por Hib en adultos[7]. Otras referencias amplían la población de riesgo incluyendo a pacientes sometidos a TPH o de médula ósea, tratamiento con quimioterapia o radioterapia, pacientes VIH, déficit de inmunoglobulinas y déficit de proteínas del sistema del complemento[17,25].

En España disponemos de vacunas inactivadas que contienen polisacárido capsular de Hib (Tabla 5). Estas vacunas pueden ser monocomponente o combinadas con otros antígenos (ver apartado Hepatitis B)[16].

Pautas de administración de la vacuna frente a Hib en adultos con factores de riesgo[7,17-20]:

- Tratamiento con eculizumab, asplenia anatómica o funcional

Tabla 5. Vacunas frente a Haemophilus influenzae

Monocomponente: Polisacárido de Hib. HIBERIX®: ▪ Uso IM (deltoides). En trastornos de la coagulación puede usarse vía subcutánea (SC). ▪ Efectos secundarios: Locales, fiebre, irritabilidad, somnolencia, disminución de apetito, diarrea, vómitos.
Combinadas: Vacunas hexavalentes (hepatitis B, difteria, tétanos, tos ferina, polio y Hib). NFANRIX®, VAXELIS®, HEXYON®: ▪ Uso IM. ▪ Efectos secundarios: Locales, disminución apetito, somnolencia, vómitos, diarrea, irritabilidad.

grave (incluida enfermedad de células falciformes): Dosis única de vacuna conjugada Hib independientemente de vacunación previa.

- Esplenectomía electiva: 1 dosis preferiblemente 14 días antes de la cirugía.
- Pacientes sometidos a TPH: Vacuna combinada hexavalente con 4 dosis (≥6, ≥7, ≥8 y ≥18 meses del trasplante) (intervalo mínimo entre dosis de vacuna de 1 mes). Previo a la vacunación, serología (AgHBs, anti-HBs y anti-HBc) y tras 1-2 meses de la cuarta dosis de vacuna se medirá anti-HBs. Si no hay respuesta, revacunar con pauta (0, 1 y 6 meses) con vacuna adyuvada o de alta carga.

Varicela:

El virus de la varicela es el responsable de la varicela como primoinfección y del herpes zoster como reactivación posterior, consecuencia del acantonamiento del virus en los ganglios de los nervios raquídeos de la médula espinal o de los pares craneales.

Al igual que la infección, la reactivación del virus depende del estado de inmunocompetencia del individuo. En el caso del paciente mayor, la inmunosenescencia puede contribuir tanto a reactivar el virus (herpes zoster) como a contraer una nueva infección.

La vacuna para la varicela se pautó como recomendación en grupos de riesgo de cualquier edad en 1998, en el 2005 se incluyó en calendario vacunal para adolescentes que no hubieran padecido la enfermedad y en 2016 se amplió a la infancia, manteniéndose también en población adolescente y adulta con factores de riesgo. La varicela es enfermedad de declaración obligatoria (EDO) desde 1904 y desde 2013 su notificación se realiza de forma individualizada. En cuanto a la incidencia de la enfermedad, la modificación en el calendario anual realizada en el 2016, produjo un marcado descenso de la misma, pasando de una TI de 358.48 en 2016 a 146.51 en 2018. Datos más recientes, aunque provisionales, sitúan la TI en 94.21 en 2019 y 14.73 en 2021. La edad de predominio es por debajo de los 9 años, y a diferencia de lo que ocurre con el Herpes Zoster, la enfermedad es infrecuente en mayores de 45 años[26,27].

En cuanto a datos de seroprevalencia,[6] muestran una menor protección (inferior al 80%) en población menor de 6 años, aumentando de forma progresiva, llegando a superar el 96% en los que tienen 15 o más años (nacidos antes del 2002 y, por lo tanto, no vacunados, por lo que presentan una inmunidad natural frente al virus), sin diferencias entre sexos en los distintos grupos de edad. En este estudio, se aprecia también que padecer la enfermedad proporciona una inmunidad natural más duradera y potente que la adquirida por vacunación.

En la tabla 6 se recogen las indicaciones de vacunación en adultos de riesgo por el CISNS[7]. La vacuna de la varicela está constituida por virus vivos atenuados.

La tabla 7 muestra las vacunas frente a varicela comercializadas en España[16].

Algunas recomendaciones más específicas en la vacunación frente a varicela[17,19,20]:

- Si el adulto sólo había recibido una dosis de la vacuna, administrar segunda dosis para completar la pauta, al menos separada 4-8 semanas de la primera.

Varicela:

Enfermedad producida por el Virus de la varicela (VVZ), un DNA-virus de la familia de los herpesvirus.

Altamente contagiosa, más del 90% de los convivientes de un individuo enfermo se contagian.

Propia de la infancia, excepcional en mayores de 45 años. En el adulto se favorece por situaciones de inmunosupresión o enfermedades crónicas, condicionando un curso más grave de la enfermedad.

Periodo de incubación: 10-21 días (media 14-16).

Transmisión:

- Por el aire, a partir de gotas diseminadas con la tos o el estornudo de sujeto enfermo.
- Por contacto directo con el líquido de las vesículas (ya sea de varicela o del herpes zoster).

Clínica:

- Inicio: Cuadro pseudogripal (fiebre, malestar general, odinofagia, hiporexia y cefalea.
- Exantema: Tras 24-48 horas de inicio. Maculopapular pruriginoso inicial, posteriormente, vesículas, pústulas y costras. Progresivo: cabeza, tronco desde donde se extiende a extremidades.
- Habitualmente autolimitada.

Complicaciones:

Neumonía, encefalitis, ataxia cerebelosa, síndrome de Reye y sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas.

- Pacientes HIV con CD4 ≥200 cels/mm^3 (durante al menos 6 meses) sin evidencia de inmunidad frente al virus y estables clínicamente: 2 dosis de vacuna monocomponente, separadas 3 meses. Realizar serología tras 4-6 semanas de la segunda dosis para valorar seroconversión. Vacuna contraindicada en VIH con CD4 <200 cels/mm^3.
- Pacientes con severa inmunodepresión: Contraindicada la vacuna de varicela dado que está constituida por virus atenuados.
- Personal que trabaja en la atención a personas mayores (instituciones geriátricas, centros de crónicos, atención domiciliaria): Aconsejable tener al día la vacunación para la varicela.
- Personas inmunocompetentes que conviven con personas inmunodeprimidas o cuidadores o personal sanitario que trate con estas personas: Pueden vacunarse de varicela si son susceptibles. Evitar el contacto de la persona inmunodeprimida en el caso de que la persona vacunada presente exantema postvacunación, (por el riesgo de transmisión de la varicela, aunque éste sea bajo) hasta que las lesiones tengan costra o el exantema haya desaparecido.

Tabla 6. Recomendaciones de vacunación para varicela en población adulta (CISNS)[7]:

Previo a la vacunación se realizará serología (IgG) de varicela en personas adultas que no refieran antecedentes de padecimiento o este sea incierto. En caso de serología negativa se administrarán 2 dosis de vacuna frente a varicela separadas 4-8 semanas.

Población en riesgo:

- VIH con CD4>200.
- Asplenia, deficiencia del complemento, tratamiento con eculizumab.
- Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis
- Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica
- Personal sanitario
- Tabaquismo
- Hombres que realizan prácticas sexuales de riesgo con hombres.
- Enfermedad hepática y alcoholismo crónico

- Receptores de trasplante de órgano sólido (TOS): Contraindicada la vacuna 4 semanas antes del TOS, tras el mismo y si va a precisar tratamiento inmunosupresor posterior. Indicación: 2 dosis de vacuna monocomponente, 4-6 semanas antes del inicio del tratamiento, previa determinación de serología. Se realiza también serología postvacunación. En el caso de pacientes con nefropatía, si fuera precisa, vacunar antes de iniciar la diálisis.

Tabla 7. Vacunas frente a varicela comercializadas en España. Son vacunas de virus vivos atenuados.

Monocomponente: Varilrix®, Varivax®

- Uso IM o SC.
- Dos dosis separadas al menos 4-8 semanas.
- Efectos secundarios más frecuentes: Locales en zona de punción, erupción cutánea tipo varicelosa, pirexia.

Combinada: ProQuad® Con rubeola, sarampión, parotiditis.

- Uso IM o SC.
- Dos dosis separadas 6-12 semanas o una dosis seguida de vacuna monocomponente de varicela (separadas al menos 3 meses).
- Efectos secundarios más frecuentes: Locales en zona de punción, erupción cutánea tipo varicelosa, irritabilidad, diarreas, vómitos, fiebre.

Tabla 8. Intervalos para la administración de terapia vacunal con vacunas atenuadas según fármacos

FARMACO		DE FIN DE TRATAMIENTO A VACUNA	DE VACUNA A REINICIO DE TRATAMIENTO
Glucocorticoides	Dosis ≥ 20 mg/día de prednisona o equivalente ≥ 2 semanas*	4 semanas	4 semanas
	Bolo**	3 meses	4 semanas
FARMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAMES) CONVENCIONALES	Metrotexato, azatioprina, 6-mercaptopurina	0*** a 3 meses	4 semanas
	Hidroxicloroquina, sulfasalazina y mesalazina (por vía oral)	4 semanas	2 semanas
	Tacrolimus, micofelonato, ciclofosfamida y ciclosporina A	3 meses	4 semanas
	Leflunomida	2 años	4 semanas
Antagonistas α-TNF	Etanercept	4 a 12 semanas	4 semanas
	Adalimumab	12 semanas	4 semanas
	Golimumab	12 semanas	4 semanas
	Certolizumab	12 semanas	4 semanas
	Infliximab	12 semanas	4 semanas
Inhibidor de unión CD28 a CD80/CD86	Abatacept	12 semanas	4 semanas
Bloqueador receptores IL6	Tocilizumab	12 semanas	4 semanas
Anti-IL12/23	Ustekinumab	15 semanas	4 semanas
Anti-IL-1	Anakinra	12 semanas	4 semanas
	Canakinumab	12 semanas	4 semanas
Anti-CD20	Rituximab	12 meses	4 semanas
Anti-BLyS	Belimumab	12 semanas	4 semanas
Anti-CD52	Alemtuzumab	12 meses	6 semanas

* Corticoides: Dosis inmunosupresora: recepción diaria de ≥20 mg (o ≥2 mg/kg/día para las personas que pesen menos de 10 kg) de prednisona (o equivalente) durante ≥14 días.

** Bolo de corticoides: Metilprednisolona intravenosa a dosis de 500 o 1000 mg una vez al día durante uno a tres días, seguido de dosis habituales de corticoides.

*** Inmunosupresión de bajo nivel: Metotrexato ≤0.4mg/kg/semana o Azatioprina ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina ≤ 1.5 mg/kg/día. A estas dosis no es preciso mantener los intervalos descritos arriba.

Nota del autor: Se recomienda al lector consultar la Guía de vacunación en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales: una revisión actualizada de la Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva publicada en 2022.

para ello). Tras 12 meses de la finalizar el tratamiento, nueva serología, revacunando con 1 o 2 dosis (según las que recibiera previamente) si sigue siendo negativa. En pacientes positivos previo al tratamiento, repetir serología a los 12 meses de finalizar el tratamiento y vacunar si es negativa.

- Personas en tratamiento inmunosupresor: Contraindicado el uso de vacunas atenuadas. Si fuera preciso administrar vacuna de la varicela, solicitar primero serología (IgG) para VVZ. Si es negativa, administrar una dosis de vacuna al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento. Si se ha administrado el fármaco inmunosupresor, esperar un tiempo hasta administrar la vacuna (este período es variable según el fármaco que se vaya a utilizar). En la tabla 8 se muestran los intervalos recomendados de vacunación para cada fármaco[28]. En este apartado se incluirían enfermedades inflamatorias crónicas que pueden precisar estos tratamientos (enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide…).

7.3 Hepatitis A

Enfermedad inflamatoria del hígado producida por el virus de la hepatitis A (RNA-virus).

La infección por el virus de la Hepatitis A (VHA) confiere inmunidad que se asume es de por vida. En la fase aguda de la enfermedad, el diagnóstico se confirma mediante serología (identificación de IgM anti VHA). Estos anticuerpos aparecen a los 5-10 días del inicio de síntomas o de la fase de aumento de las enzimas hepáticas y persisten durante unos 4 meses (1-14 meses). Los anticuerpos IgG, aumentan más tardíamente, persistiendo durante años o incluso toda la vida[29].

En España, los últimos datos publicados en relación con la seroprevalencia del VHA (detección de anticuerpos IgG) corresponden al 2020, y muestran como ésta aumenta con la edad de la población (10% en menores de 15 años y 70% en mayores de 50-59 años)[6]. En cuanto a número de casos, la TI ha disminuido desde el año 2017 al 2020 (favorecido por la pandemia de COVID en la que se disminuyeron las notificaciones) pasando de una incidencia acumulada de 9.7 a 0.67 por 100000 habitantes respectivamente[30]. Estos mismos resultados se han observado a nivel europeo, siendo la TI en el 2021 un poco mayor que la española (0.9)[31].

En nuestro país, a pesar de tener una baja endemicidad según la OMS, se recomienda la vacunación en población de riesgo, siempre y cuando no hayan padecido la enfermedad o no estén vacunados previamente. Ante la duda de uno u otro antecedente, o en el caso de nacidos antes de 1977, se realizará serología (IgG antiVHA) para determinar la susceptibilidad a la enfermedad.

Las recomendaciones de vacunación específica para el VHA en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo de acuerdo con el CISNS[7] se recogen en la tabla 9, siempre y cuando la persona no tenga anticuerpos frente al virus. Se administrará una dosis y otra de recuerdo a los 6 meses. En el caso de que la persona haya recibido ya una dosis previa, se administrará otra independientemente del tiempo que haya transcurrido de la primera dosis.

Las vacunas frente al VHA de las que disponemos son de virus inactivados y pueden ser monocomponen-

Hepatitis A

Transmisión:

- Feco-oral: Fundamentalmente, a través de alimentos/agua contaminados o de personas infectadas.
- Otras vías: Sexo oral-anal, uso de drogas por vía parenteral. Excepcional la transmisión por hemoderivados.

Importancia de las condiciones higiénico-sanitarias en la incidencia de la enfermedad.

El virus se inactiva con altas temperaturas (81ºC o más durante 10 minutos), pudiendo persistir largo tiempo en el suelo.

Enfermedad:

- Periodo de incubación (PI): 14-28 días.
  - Durante esta fase, pico de eliminación del virus en las heces que disminuye a medida que progresa la enfermedad.
- Clínica: Relacionada con la edad.
  - Niños: Asintomáticos en el 70% de casos.
  - Adultos: Sintomáticos en el 70% de casos.

Especial tropismo del virus por el hígado, donde se replica.
Cursa con ictericia, coluria, acolia, afectación del estado general, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, abdominalgia, fiebre, artralgias y mialgias.
La elevación de enzimas hepáticas, junto con la coluria, acolia e ictericia, son características en una hepatitis viral aguda, obligando a diagnóstico diferencial con patología biliar aguda.

Evolución:

- Resolución: Más del 99% de los casos.
- Curso prolongado (6 meses) junto con colostasis persistente: Un 10-15% de casos.
- Hepatitis fulminante (fallo hepático agudo): Solo un 1% de las infecciones. 80% de mortalidad.
- Mortalidad: Relacionada con la edad y el estado de inmunosupresión o la presencia de enfermedades hepáticas crónicas del huésped.

Tratamiento:

- Sintomático, evitando fármacos hepatotóxicos.
- En fallo hepático puede ser preciso trasplante.

Tabla 9. Recomendación de vacunación frente a VHA en población adulta de riesgos

- Enfermedad hepática crónica y alcoholismo crónico.
- Trasplantados o en espera de trasplante.
- Infección por VIH (<200 CD4/µl y >200 CD4/µL).
- Riesgo de exposición (personas que se inyectan drogas, personas con conductas sexuales de riesgo - prostitución, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, personal ocupacional que viaja a zonas de alta endemia).

tes o combinadas con otros antígenos como el virus de la hepatitis B (Tabla 10, Tabla 11)[16]. Todas las vacunas de hepatitis A son altamente inmunógenas. Las personas adultas desarrollan anticuerpos en un 94-100% de los casos tras la primera dosis, llegando al 100% con la segunda[32]. Aunque no está bien definido, se considera un nivel de anticuerpos de 10 o 20 mIU/ml como umbral de seroprotección. Al mismo tiempo, la experiencia clínica sugiere que la protección proporcionada por la vacuna se mantiene incluso cuando los anticuerpos no son detectables, de tal manera que la detección de anticuerpos antiVHA (cualitativa) se considera como inmunidad frente al VHA[29].

Además de la población adulta de riesgo para la que se destina la vacuna frente al VHA según el CISNS existen otras situaciones en las que también está aumentado el riesgo de padecer infección por el VHA y que pueden afectar a nuestra población mayor[18-20,32].

- La enfermedad hepática crónica (infección por virus de la hepatitis B o C, hígado graso, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis autoinmune, ALT o AST >2 x del nivel límite de normalidad), no implica un mayor riesgo de infección, pero sí de hepatitis A fulminante.

Tabla 10. Vacunas monocomponente frente a VHA

NOMBRE COMERCIAL	DOSIS	ADMINISTRACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES	INMUNOGENICIDAD
AVAXIM®, suspensión inyectable en jeringa precargada	Dosis inicial y a los 6-12 meses pero puede también administrarse hasta 36 meses después.	Mayores de 16 años. IM (región deltoidea). SC en circunstancias especiales (riesgo hemorragia)	Dolor en lugar de la inyección. Cefalea. Náuseas, vómitos, pérdida de apetito, dolor abdominal, diarrea. Mialgias, artralgias, astenia. Fiebre leve.	Anticuerpos aparecen poco después de la inyección, estando seroprotegidos más del 90% de los individuos inmunocompetentes a los 14 días de la vacunación .
HAVRIX 1440®, suspensión inyectable en jeringa precargada	Dosis inicial y a los 6-12 meses.	Mayores de 19 años. IM (región deltoidea). La vía subcutánea no se recomienda por riesgo de respuesta insuficiente de anticuerpos.	Dolor y enrojecimiento en punto de punción. Pérdida de apetito. Irritabilidad. Cefalea. Somnolencia. Diarrea, náuseas y vómitos. Cansancio. Malestar general. Fiebre.	Seroconversión en el 99% de los vacunados tras 30 días de la primera dosis.
VAQTA 50® Unidades/1ml, suspensión inyectable en jeringa precargada + 2 agujas	Dosis inicial y a los 6-18 meses.	≥ 18 años. IM (región deltoidea). Puede usarse vía subcutánea si existen trastornos de la coagulación.	Dolor en el brazo, sensibilidad en la zona de punción. Cefalea. Astenia/fatiga, fiebre (≥38,3ºC, oral), equimosis en el lugar de inyección, dolor/molestias	Persistencia de anticuerpos durante al menos 6 años tras la segunda dosis (recuerdo).

Tabla 11. Vacunas combinadas frente a VHA (VHA + VHB).

NOMBRE COMERCIAL	DOSIS	ADMINISTRACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES	INMUNOGENICIDAD
TWINRIX ADULTOS®, suspensión inyectable en jeringa precargada.	3 dosis (0, 1 y 6 meses).	>16 años. IM (región deltoidea). Puede usarse vía subcutánea ante trastornos de la coagulación.	Dolor y enrojecimiento, prurito, hematomas, en la zona de punción. Cefalea. Diarrea. Náuseas. Astenia.	Persistencia de anticuerpos hasta 20 años tras la vacunación.

- Además del riesgo asociado a las prácticas sexuales entre hombres, existen otras, como ser usuario de drogas por cualquier vía, prostitución, personas sin hogar, migrantes, refugiados, contacto con aguas residuales, que favorecen la infección.
- Viajeros a países con nivel alto o intermedio de endemia para infección por VHA. La vacuna se administrará al menos 2 semanas antes del viaje.
- Convivientes, los primeros 60 días tras su llegada, de niños procedentes de adopción internacional de países con alta o moderada endemicidad para el VHA. En este caso se administra 1 dosis tan pronto como se planee la adopción y al menos 2 semanas antes de la llegada.
- En pacientes con VIH, la recomendación de dosis de vacuna depende del nivel de CD4, así con CD4<350/mm^3, la pauta será de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) en lugar de 2 que es la habitual. Se realizarán marcadores serológicos a los 2-3 meses tras la tercera dosis. Si negativos, se administrará una dosis adicional.
- Pacientes que van a recibir tratamiento inmunosupresor, si el paciente asocia factor de riesgo y el tratamiento va a suponer hepatotoxicidad.
- En pacientes sometidos a TOS: Vacunación pre o postrasplante previa determinación de serología y si es vacunado con determinación postvacunación. Se prefiere vacunación pretrasplante. Se vacunará después en los casos en los que no se haya podido hacer con anterioridad o en los casos que requieran repetir dosis. El intervalo recomendado es de 6 meses tras el trasplante.
- En paciente sometido a TPS y con factores de riesgo para infección por VHA: 1ª dosis ≥12 meses y 2ª dosis ≥ 18meses del trasplante (intervalo mínimo 6 meses). El momento del inicio de la vacunación debe individualizarse, en función de las características de la persona.
- Contactos de pacientes inmunodeprimidos (convivientes, cuidadores, personal sanitario) deberían ser inmunes frente a la hepatitis A.
- Profilaxis postexposición en contactos personales estrechos de un caso de hepatitis A (convivientes en el hogar, contactos sexuales, personas que han compartido con el enfermo el uso de drogas por vía parenteral y otras personas con contacto estrecho como cuidadores, personal de instituciones cerradas). En mayores de 50 años se administrará a la vez Inmunoglobulina y vacuna, especialmente en inmunodepri-

midos (por infección por VIH o por fármacos) y hepatópatas crónicos (incluyendo infección crónica por virus de hepatitis B y virus de hepatitis C).

7.4 Hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus DNA del género Orthohepadnavirus, perteneciente a la familia Hepadnaviridae. Existen 10 genotipos distintos que se relacionan tanto con la vía de transmisión como con el riesgo de desarrollar enfermedad crónica (cirrosis o hepatocarcinoma). Los genotipos B, C y F se asocian a cáncer primario de hígado, el F con hepatitis aguda fulminante y el D con enfermedad crónica. En España los genotipos más frecuentes son el D y el A, los genotipos F, B, C y E se relacionan con población inmigrante.

La vacunación frente al VHB se inició en 1982 en grupos de riesgo, en 1992 se recomendó en adolescentes, incluyéndose en 1996 en el primer calendario del CISNS, y en 2004 se recomendaría su aplicación en recién nacidos (ya indicada en algunas comunidades autónomas en 1991)6. Por otro lado, la enfermedad se incluyó en las EDO en 1995.

Hepatitis B

Reservorio: El ser humano.

Transmisión:

Por la exposición percutánea o mucosa a productos hemáticos (usuarios de drogas parenterales, transfusión de sangre o hemoderivados) o fluidos corporales infectados (semen, secreciones vaginales, saliva, líquidos cefalorraquídeo, pleural, peritoneal, pericárdico o sinovial).

- Parenteral: Por sangre infectada.
- Sexual: Por fluidos corporales.
- Perinatal (madre a hijo).

Predominio: Uso compartido de material contaminado en personas que consumen drogas por vía parenteral y las relaciones sexuales no protegidas
Precaución ante la posibilidad de infección profesional a través de objetos contaminados, dado que el virus puede sobrevivir siete días en superficies y materiales.

Enfermedad:

- Pródromos: 3 a 10 días. Fiebre brusca, malestar, anorexia, náuseas y dolor abdominal. La coluria aparece 1 o 2 días antes de la ictericia.
- Fase ictérica: De 1 a 3 semanas. Acolia o heces grises, molestias hepáticas y hepatomegalia con/sin esplenomegalia.
- Convalecencia: Puede persistir malestar y fatiga semanas o meses, pero la ictericia, anorexia y otros síntomas desaparecen.

Complicaciones:

- Formas agudas: 1% como fulminante y hasta un 5-10% puede cronificar.
- Formas crónicas: 5% de los casos. De ellos, 15-20% pueden evolucionar a cirrosis con desarrollo de insuficiencia hepática y cáncer de hígado.

Tabla 12. Recomendación de vacunación frente a VHA en población adulta de riesgos

- Enfermedad hepática crónica y alcoholismo crónico.
- Infección por el VIH
- Trasplantados (órgano sólido o hematopoyético) o en espera de trasplante (TOS)
- Síndrome de Down
- Riesgo de exposición (convivientes con personas enfermas, personas en diálisis, personas que se inyectan drogas, personas en situación de prostitución, hombres que tienen sexo con hombres, personas recientemente diagnosticadas de infección de transmisión sexual, personal sanitario, otro personal con riesgo)

Datos de incidencia de la enfermedad en España (hepatitis aguda) muestran un descenso progresivo de la TI desde 2008 al 2020, con cifras de 2.12 y 0.71 respectivamente, predominando en varón (2:1) y en edades entre los 45-54 años[33]. En Europa, datos comparativos a los de España, también muestran disminución progresiva de la TI desde 2012 con una TI del 0.3 en el 2021[34].

Si hablamos de datos de seroprevalencia en España[6], ésta puede ser referida a infección por VHB (presencia de anticuerpos frente al antígeno del core -antiHBc-) con cifras del 5.31% de la población, siendo menor del 1% en menores de 20 años, pero llegado al 17% entre los 70 y 80 años. Pero si consideramos infección activa (portadores de AgHBs con antiHBc positivo o indeterminado), la prevalencia es del 0.22% y de virémicos, del 0.05% (detección de DNA entre los que tienen infección activa), cifras ambas muy bajas. Si valoramos las causas, los datos identificados se asocian a conductas de riesgo (usuarios de drogas por vía parenteral o prácticas sexuales) Finalmente, en cuanto a población con inmunidad adquirida mediante vacunación (anti-HBs positivo -cifras ≥ 10 mUI/ml- con antiHBc negativo), es del 85.2% en población entre 2 y 5 años, pasando a ser del 45.9% entre 10 y 14 años para volver a aumentar entre los 20 y 29 años al 73%. Estos cambios en la inmunidad están en relación con el calendario vacunal aplicado en España (descrito previamente).

En relación con los niveles de anticuerpos anti-HBs, debemos de tener en cuenta, que, en sujetos respondedores tras vacunación en primeros meses de vida, un estado posterior de no detección de anticuerpos no implica falta de protección, dado que la vacuna estimula tanto una respuesta humoral y celular, que favorece el desarrollo de nuevos anticuerpos ante un estímulo infectivo por el virus[6].

En la tabla 12 se describe la población adulta de riesgo que debe de recibir vacuna frente al VHB[7].

Como recomendación general, previa a la vacunación, se deberá determinar marcadores serológicos (anti-HBc, anti-HBs, AgHBs)[7], elementos que permiten detectar infección activa, así como el estado evolutivo en el que se encuentra la enfermedad[35]. Como hemos citado previamente, la respuesta a la vacuna se mide mediante detección de niveles de anti-HBs (> 10 mUI/ml).

La determinación de respuesta frente a vacunación solo se indica en po-

Tabla 13. Vacunas frene a VHB comercializadas en España[16]

Monocomponente: Inactivadas
ENGERIX B 20 µg® • IM. SC si anticoagulante o trastorno hemorrágico. • En mayores de 16 años. • Para mayores de 16 años con insuficiencia renal o diálisis, 4 dosis dobles (0, 1, 2 y 6 meses). • Efectos secundarios: Locales en el punto de punción. Disminución de apetito, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre.
HBVAXPRO 40 µg® • IM. SC si anticoagulante o trastorno hemorrágico. • En diálisis y prediálisis. • Efectos secundarios como Engerix.
HBVAXPRO 10 µg® • IM. SC si anticoagulante o trastorno hemorrágico. • En mayores de 16 años. • Efectos secundarios como Engerix.
FENDRIX® • Adyuvada. • IM. • En mayores de 15 años. En insuficiencia renal (incluyendo pacientes pre-hemodializados y hemodializados). • Efectos secundarios como Engerix.
Combinadas
TWINRIX adultos® • Vacuna combinada VHA y VHB. • IM. SC en caso de trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. • Efectos secundarios: Locales en punto de punción. Cefalea. Diarrea y náuseas.
INFANRIX **VAXELIS** **HEXYON** • Vacunas hexavalentes (VHB, difteria, tétanos, tos ferina, polio y haemophilus). • IM. • Efectos secundarios: Locales en punto de punción. Disminución de apetito. Irritabilidad. Vómitos. Diarrea. Somnolencia. Fiebre.

blaciones de riesgo con el fin de pautar dosis de recuerdo. En el caso de personal sanitario, pacientes en diálisis, enfermos VIH o inmunodeprimidos y en contactos sexuales de personas portadoras de AgHBs, se realizará seguimiento serológico. En aquellos individuos no respondedores tras la vacunación, se les administrará inmunoglobulina específica antihepatitis B en caso de exposición al virus[7].

En España disponemos de vacunas monovalentes frente al VHB y combinadas (ya sea con VHA o con difteria,

tétanos, tos ferina, polio y haemophilus). Todas están constituidas por virus inactivos, por lo que no pueden producir la enfermedad en el huésped (Tabla 13).

Al igual que en el resto de vacunas describiremos las recomendaciones vacunales en grupos de riesgo y detallaremos otras poblaciones que también se pueden beneficiar de la vacunación frente al VHB[18-20].

- Enfermedades inflamatorias crónicas (inflamatoria intestinal, lupus, artritis reumatoide…): Se administrará si riesgo de exposición, precisando estudio serológico previo para confirmar susceptibilidad. 3 dosis (0, 1 y 6 meses).
- Hemofilia y trastornos hemorrágicos crónicos y en receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples: Pauta estándar previo estudio de serología. Determinación de anticuerpos tras vacuna (4-8 semanas).
- Síndrome de Down: Suelen presentar anomalías del sistema inmune que favorecen las infecciones. La vacuna forma parte del calendario vacunal infantil, por lo que pueden existir sujetos de edad no vacunados. Se aconsejan 3 dosis previa serología. Si no responde, repetir dosis.
- Enfermedad celiaca: Solo indicada vacunación en los casos de mal control o asociación con enfermedad autoinmune o maligna.
- Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico: Se aconseja vacunación al principio de la enfermedad, según serología, con pauta 0, 1 y 6 meses. En el caso de que no haya sido vacunado y el paciente esté en fase de prediálisis o diálisis, se vacunará con vacunas específicas para esta fase, vacuna de 20 µg de AgHBs y adyuvante con pauta 0, 1, 2, 6 meses, o vacuna de 40 µg de AgHBs con pauta 0, 1, 6 meses[7] (ver tabla 13). Siempre tras vacunación, comprobar seroconversión tras 4-8 semanas. Si no responde, repetir vacuna con 3 dosis (pauta 0, 1 y 6 meses). Seguimiento posterior anual de antiHs y si no respuesta, y paciente en diálisis, administrar dosis de recuerdo. En el caso de no respondedores que sufren exposición, se administrará inmunoglobulina específica antihepatitis B.
- VIH: Más riesgo de cronificación de la infección por VHB y de reactivación de infección oculta. La coinfección contribuye al desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma y a mortalidad. Determinación de anticuerpos prevacunación: Si negativos y no existe inmunodepresión, pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Si negativos y el paciente está inmunodeprimido: Pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses) con vacuna adyuvada AS04 o de alta carga 40 µg. Realizar serología posvacunal a las 4 u 8 semanas. Si no se ha producido seroconversión, administrar 3 dosis adicionales separadas 1 mes (vacuna adyuvada AS04 o alta carga 40 g). Si, a pesar de esto, sigue sin haber seroconversión, hacer determinación anual de AgHBs y si persisten los factores de riesgo, profilaxis postexposición. La información disponible no determina el número máximo de dosis de recuerdo.
- Neoplasias: El tratamiento inmunosupresor añadido puede reactivar infección latente. Se vacunará si el paciente pertenece a grupo de riesgo y en función de su estudio serológico, independientemente de estado vacunal previo. Si la serología es negativa y riesgo del paciente, admi-

nistrar dosis de recuerdo o pauta completa según la dosis previa recibida.

- Déficit del complemento, angioedema hereditario: 3 dosis (0, 1 y 6 meses) según serología previa.
- Tratamiento inmunosupresor: Valorar vacuna si hepatotoxicidad y existe riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, contacto portador AgHBs, infección crónica VIH o VHC, hepatopatía crónica, TOS, TPH, recepción de hemoderivados o riesgo ocupacional). Se realizará estudio serológico previo, si negativo, vacunar con 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Al tratarse de vacunas inactivas, se recomienda esperar 6 meses tras interrumpido el tratamiento para vacunar en caso de tratamiento con anti-CD20 y anti-CD52 o 4 semanas tras la vacunación para iniciar el tratamiento. En el caso de anti-BLyS estos periodos son de 4 semanas en ambos casos. En el resto de tratamientos biológicos (tabla 8) no es preciso hacer descansos. Se seguirá la recomendación temporal recogida en la tabla 8. Precaución en pacientes con antecedentes de infección por VHB, en estos además de serología será preciso cuantificar ADN vírico para realizar tratamiento si fuera preciso.
- TOS: Tanto se decida administrar pretrasplante o postrasplante, será preciso conocer estado vacunal previo. Se administrará 4 dosis (0, 1. 2 y 6 meses). Se prefiere vacunación pretrasplante. Se vacunará después en los casos en los que no se haya podido hacer con anterioridad o en los casos que requieran repetir dosis. El intervalo recomendado es de 6 meses tras el trasplante. Vacuna de carga elevada (40 µg) o con adyuvante (AS04C). Si no respondedor, administrar 2 dosis adicionales y valorar inmunoprofilaxis ante posibles exposiciones.
- TPH: Realizar marcadores (AgHBs, anti-HBs y anti-HBc) antes de vacunar. Se administra vacuna combinada hexavalente con 4 dosis: 1ª dosis ≥6 meses, 2ª ≥ 7 meses, 3ª ≥ 8 meses, 4ª ≥ 18 meses del trasplante (intervalo mínimo entre dosis de vacuna de 1 mes). Tras la 4ª dosis (1-2 meses), solicitar anti-HBs. Los no respondedores, revacunación con vacuna de alta carga (40 µg) o con adyuvante (AS04C), pauta de revacunación: 0, 1 y 6 meses. El momento del inicio de la vacunación debe individualizarse, en función de las características de la persona. Si el inicio es después de los 3 meses, individualizar el calendario respetando los intervalos mínimos entre dosis (mínimo 1 mes).
- Vacunación en personas mayores que pertenecen a centros de inmigración, instituciones penitenciarias, personas institucionalizadas con discapacidad psíquica: Previa serología. Pauta 0, 1 y 6 meses.
- Individuos no vacunados o con vacunación incompleta que viajen a zonas endémicas de la enfermedad. Iniciar vacunación al menos 1 mes y medio antes del viaje. Si la zona de viaje tiene riesgo para Hepatitis A y B, se recomienda vacunación con vacuna combinada.

Bibliografía:

1. Soler-Soneira M, Amillategui-Dos-Santos R, González-Viadero M, Granero-Melcón B, Cabezas-Villa C, Cano-Portero R. Enfermedad meningocócica invasiva. Temporada 2021-2022. BES [Internet]. 30 de junio de 2023. Boletin Epidemiológico Semanal. 2023;31(2):71-82. Disponible en: //revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1294

2. Boletín Semanal en Red. Número 39. Año 2023. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Boletines/Documents/Boletin_Epidemiologico_en_red/Boletines%20en%20Red%202023/IS_N%C2%BA39-20230926_WEB.pdf

3. Disease data from ECDC Surveillance Atlas. Disponible en: https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=36

4. Enhanced meningococcal disease surveillance reports. Meningococcal disease. Center for Diseases Control and Prevention. Disponible en: https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html#trends

5. Guedes S, Bertrand-Gerentes I, Evans K, Coste F, Oster P. Invasive meningococcal disease in older adults in North America and Europe: is this the time for action? A review of the literature. BMC Public Health. 2022;22:380.

6. 2º estudio de seroprevalencia en España. Septiembre 2020. Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/EstudioSeroprevalencia_EnfermedadesInmunoprevenibles.pdf

7. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación específica en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo. Calendario recomendado año 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf

8. Peremiquel-Trillas P, Leguízamo LM, Asensio Ostos C, Martínez-Gómez X. Vacunas para pacientes en tratamiento con fármacos inmunodepresores, inmunomoduladores o biológicos. Med Clin (Barc). 2018;151(12):498–502. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.008

9. Rivera Izquierdo M, Valero Ubierna MC, Nieto Gómez P, Martínez Bellón MD, Fernández Martínez NF, Barranco Quintana JL. Guía de vacunación en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales: una revisión actualizada. Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva y Salud Pública. 2022. Disponible en: https://www.sociedadandaluzapreventiva.com/wp-content/uploads/Guia_vacunacion_2022.pdf

10. Ultomiris®(Ravulizumab). información para profesionales sanitarios. Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión: Septiembre 2019. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/noviembre/docs/ultomiris-informacion-profesional-sanitario.pdf.

11. Taha MK, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Changing patterns of invasive meningococcal disease and future immunization strategies, Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2023;19:1, DOI: 10.1080/21645515.2023.2186111

12. Guedes S, Bertrand-Gerentes I, Evans K, Coste F, Oster P. Invasive meningococcal disease in older adults in North America and Europe: is this the time for action? A review of the literature. BMC Public Health.2022;22:380. https://doi.org/10.1186/s12889-022-12795-9.

13. Apicella M. Epidemiology of Neisseria meningitidis infection. En UpToDate. Tunkel AR, Kaplan S (Ed). (Accedido 20 septiembre 2023).

14. Fogt Lundbo L, Barrella Harboe Z, Sandholdt H, Smith-Hansen L, Valentiner-Branth P, Hoffmann S et al. Comorbidity Increases the Risk of Invasive Meningococcal Disease in Adults. Clinical Infectious Diseases. 2022;75(1):125–30.

15. Taha M-K, Weil-Olivier C, Bouée S, et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. Hum Vaccines Immunother 2021; 17:1858–66.

16. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Medicamentos de uso humano. Medicamentos biológicos. Vacunas. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/vacunas/

17. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2023. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html

18. Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition and Other Indications, United States, 2022. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html

19. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

20. Martin Martin S, Morató Agustí ML, Javierre Miranda AP, Sánchez Hernández C, Schwarz Chavarri G, Aldaz Herce P et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización en vacunas PAPPS 2022. Atención primaria.2022;54:102462. https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102462

21. Grupo de trabajo vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenB_2022.pdf.

22. Soler Soneira M, Sastre García M, Martínez de Aragón MV, Cano Portero R. Enfermedad invasora por Haemophilus Influenzae (2015-2020). Boletín epidemiológico semanal. 2021;29(3):24-34. Disponible en: https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1127

23. Soler-Soneira M, Granero Melcón B, Arroyo Nebreda V, Sastre García M, Amillategui-Dos-Santos R, Cano Portero R. Enfermedad invasiva por Haemophilus influenzae. España 2021-2022. Boletín Epidemiológico Semanal. 2023;31(3):201-214. doi: 10.4321/s2173-92772023000300005. Disponible en: https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1317

24. European Centre for Disease Prevention and Control. Haemophilus influenzae. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.

25. Asociación Española de Vacunología. Haemophilus influenzae. Grupos de riesgo. Disponible en: https://www.vacunas.org/grupos-de-riesgo-haemophilus-influenzae/

26. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018.

Madrid, 2020. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/ultimo%20informe.pdf

27. Instituto de Salud Carlos III. Renave. *Resultados de la vigilancia*. Serie de casos de varicela, España 1982-2021 . Tabla Excel. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Varicela.aspx.

28. Rivera Izquierdo M, Valero Ubierna MC, Nieto Gómez P, Martinez Bellón MD, Fernández Martinez NF et Barranco Quintana JL. Guía de vacunación en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales: una revisión actualizada. Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva. 2022. Ed Ergon. Disponible en: www.sociedadandaluzapreventiva.com/wp-content/uploads/Guia_vacunacion_2022.pdf

29. World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. (2022). Weekly Epidemiological Record, 2022, vol. 97, 40 [full issue]. Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire, 97 (40), 493 - 512. World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/363396 Informe epidemiológico sobre la situación de la Hepatitis A en España. Años 2019 y 2020. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Hepatitis_A/Informe%202019_2020_HepA_final.pdf

30. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HEPA_AER_2021.pdf

31. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional, 2017. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomend_HepatitisA.pdf

32. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica de la hepatitis B en España, 2020. Madrid; junio 2022. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Hepatitis%20B/Vigilancia_HepatitisB_2020.pdf

33. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hepatitis-b-annual-epidemiological-report-2021-1.pdf

34. Asociación Española de Vacunología. Hepatitis B. Seguridad de la vacuna frente a la Hepatitis B. Disponible en: https://www.vacunas.org/seguridad-de-la-vacuna-contra-la-hepatitis-b/

8. VACUNAS FRENTE AL SARS-CoV-2

Lizzeth Canchucaja Gutarra

8.1 Epidemiología del SARS-CoV-2

En diciembre de 2019 surgió un agrupamiento de casos de neumonía en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China), con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo virus de la familia Coronaviridae que posteriormente fue denominado SARS-CoV-2 [1]. El acrónimo SARS-CoV-2 hace referencia al virus (por los términos en inglés "severe acute respiratory syndrome-related coronavirus") responsable de la enfermedad denominada COVID-19 ("coronavirus disease" 2019). La secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. La enfermedad causada por este nuevo virus se ha denominado por consenso internacional COVID-19. El Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (RSI, 2005) declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) en su reunión del 30 de enero de 2020. Posteriormente, la OMS lo reconoció como una pandemia global el 11 de marzo de 2020 [2,3]. El primer caso de COVID-19 en España fue diagnosticado el 31 de enero de 2020 en La Gomera, mientras que el primer fallecimiento conocido ocurrió el 13 de febrero en Valencia. Ante la rápida expansión del virus, el 14 de marzo del 2020 el Gobierno español decretó el estado de alarma en todo el territorio nacional y, amparado en esta medida, limitó la libre circulación de los ciudadanos a actos esenciales como la adquisición de alimentos y medicamentos o acudir a centros médicos o al lugar de trabajo, resultando en un confinamiento de la población en sus lugares de residencia. El 28 de marzo se suspendió toda actividad laboral presencial no esencial durante quince días. El 2 de abril se registró el mayor número de muertes por coronavirus en un día (950). El Congreso de los Diputados fue autorizando sucesivas prórrogas del estado de alarma hasta un total de seis veces. A partir del 28 de abril comenzó el plan de desescalada asimétrica por provincias. A mediados de junio del 2020, España era el quinto país en número de casos confirmados, por detrás de Estados Unidos, Brasil, Rusia, y Reino Unido, y el sexto país en número de personas fallecidas, por detrás de Estados Unidos, Brasil, Reino Unido, Italia y Francia. El 21 de junio, tras 98 días, expiró el estado de alarma y España entró en la llamada «nueva normalidad»[4,5]. Desde el inicio hasta la fecha de este informe 17 de Setiembre del 2023 se han alcanzado más de 675 millones de casos notificados en

todo el mundo y más de 13 millones de casos en España [6].

8.2 Características clínicas del SARS-CoV-2

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos. Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) [7]. Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. Se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia [8,9]. El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales [10], lo que podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo. Con la evidencia científica acumulada, se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. También se puede producir el contagio por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados de las secreciones respiratorias del enfermo con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible [11,12,13]. También se sabe que las personas transmiten el SARS-CoV-2 en el período asintomático y presintomático. Durante la convalecencia, los pacientes pueden eliminar el ARN viral durante muchas semanas e incluso más si están inmunosuprimidos. Sin embargo, existe una asociación poco clara entre el ARN detectable por RT-PCR cuantitativa y la capacidad de cultivar SARS-CoV-2 in vitro. La presentación clínica más habitual es la de una infección respiratoria, y los síntomas más frecuentes, fiebre, tos y disnea; sin embargo, algunos pacientes pueden ser asintomáticos [14]. La mayoría de los pacientes presentan fiebre (83-99%), tos (59-82%), astenia (44-70%), anorexia (40-84%), disnea (31-40%) y mialgias (11-35%). También se han descrito otros síntomas inespecíficos, como odinofagia, congestión nasal, cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. A medida que la pandemia ha evolucionado, se ha comprobado que hay otros síntomas asociados a la infección por la COVID-19, que son más específicos, como la anosmia y la ageusia, y pueden aparecer antes del inicio de los síntomas respiratorios [15].

Las personas de edad avanzada y los pacientes inmunodeprimidos en particular, pueden presentar síntomas atípicos, como astenia, disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, hiporexia, síndrome confusional agudo y ausencia de fiebre [16,17]. Las manifestaciones cutáneas asociadas a la infección COVID-19 son de gran heterogeneidad, con una frecuencia que oscila entre 0,2-21%. Aunque sea difícil determinar el momento de aparición de dichas manifestaciones cutáneas, las erupciones vesiculosas aparecen más en las primeras fases de la COVID-19, mientras que el patrón de pseudoperniosis suele aparecer en fases tardías y el resto de los patrones tienden a coincidir con otros síntomas de COVID-19 . Las manifestaciones neurológicas en la enfermedad por coronavirus (COVID-19) son muy variadas. Predominan las cefaleas, mareos, mialgias, confusión, alteración del olfato y/o del gusto, y son excepcionales y graves las complicaciones vasculares (ictus isquémicos o hemorrágicos), encefalitis y neuropatías. La presencia de una clínica compatible y la exposición conocida en los últimos 14 días al virus SARS-CoV-2 facilitan la sospecha de la COVID-19. Aunque existen algunos síntomas de presentación más comunes, los pacientes pueden manifestar una amplia variedad. El diagnóstico de COVID-19 es clínico y se apoya en resultados de laboratorio y hallazgos radiográficos [18]. Aunque el diagnóstico diferencial se establece principalmente en pacientes con síntomas respiratorios, también se pueden considerar otros procesos. Mediante los síntomas y signos no siempre es fácil diferenciar la infección por el virus SARS-CoV-2 de otras enfermedades, como la gripe o infecciones respiratorias.

8.3 Impacto sanitario, social y económico del SARS-CoV-2

La pandemia de COVID-19 ha supuesto un gran desastre sanitario, económico y social que ha alterado drásticamente la forma vida de personas de todo el mundo. El año 2020 permanecerá en nuestro recuerdo indefectiblemente asociado a la pandemia de la COVID-19, a los terribles costes en vidas humanas y secuelas crónicas sufridas por decenas de miles de personas, en España y en el mundo, y al formidable reto que supuso su combate para los sistemas sanitarios de todo el planeta y, en particular, para el Sistema Nacional de Salud de nuestro país. Dicha crisis propició que las autoridades tuvieran que emprender planes de contingencia y medidas de salud pública para afrontarla, como el confinamiento, el distanciamiento social, el autoaislamiento, el uso de mascarillas y el aumento del número de camas hospitalarias (sobre todo en salas críticas), además del aumento de recursos electromédicos y de personal cualificado, sumado a la reorganización de los protocolos de atención médica en sus diversos niveles. A pesar de que las medidas descritas con anterioridad sean herramientas necesarias para abordar la pandemia de manera correcta, se han generado efectos colaterales a múltiples niveles en los usuarios de los sistemas sanitarios que no padecían la Covid-19 [19].

La pandemia afectó profundamente la economía de España, tras cinco años de fuerte crecimiento y creación de empleo. La segunda ola de contagios que comenzó a mediados de julio del 2020 frenó la recuperación. A pesar de un marcado repunte en el tercer trimestre, la economía española se mantuvo un 8,7% por debajo

del nivel registrado comparado al año previo, una de las mayores contracciones en Europa [20]. Por lo tanto, la mitigación de sus consecuencias residía muy especialmente, en una medida de prevención que resultase eficaz y pueda ser extensiva a gran parte de la población. Disponer a corto plazo de una o varias vacunas eficaces y seguras, que pueda utilizarse en una estrategia poblacional, era fundamental para reducir el impacto de la pandemia y restablecer el normal funcionamiento de nuestra sociedad.

8.3.1 Residentes en centros de mayores

Existe una amplia evidencia científica de que las personas mayores tienen más riesgo de morbilidad, ingresos hospitalarios y muerte por COVID-19, situación que se agrava si estas personas están institucionalizadas. Por otro lado, el envejecimiento provoca un deterioro del sistema inmunitario o inmunosenescencia, que afecta a todos los elementos de la respuesta inmunitaria, así como al desarrollo de memoria inmunitaria asociada a la vacunación y la duración de la misma [21].

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

Los datos disponibles hasta la fecha obtenidos en la vida real apuntan a que la efectividad de la vacunación es alta en los mayores de 65 años para prevenir la enfermedad grave y la muerte. Análisis de los resultados de los estudios de efectividad en residentes de centros de mayores disponibles en España indican resultados similares a los observados en otros países [22,23]. En el último informe del 23/01/2023 al 29/01/2023 las Comunidades Autónomas han notificado 648 casos positivos en las residencias de personas mayores; respecto a los datos previos la incidencia de casos en centros residenciales desde el inicio de la pandemia ha disminuido progresivamente, así como la letalidad global y la mortalidad lo que evidencia claramente la efectividad vacunal. Un ejemplo en cifras; la letalidad global en centros residenciales desde el inicio de la pandemia hasta la fecha se sitúa en el 7,65% cuando en el 2020 había llegado a ser del 20,39% y la letalidad, tras pauta de vacunación completa generalizada a todos los residentes se sitúa en el 2,49%.

El porcentaje de fallecimientos confirmados con Covid-19 en residencias respecto al total de fallecimientos confirmados con Covid-19 en España desde el inicio de la pandemia es del 22,97%. Desde 2021 (fin de pauta de vacunación en residencias) hasta la semana enero 2023 este porcentaje disminuyó al 17,66% [24].

8.3.2 Brotes epidémicos SARS-CoV-2

El síndrome agudo respiratorio severo (SARS) es una enfermedad de reciente aparición que cursa en brotes. Se define brote como cualquier agrupación de 3 o más casos con infección activa en los que se ha establecido un vínculo epidemiológico. Desde que finalizó la desescalada hasta 2022 se han comunicado al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sa-

nitarias (CCAES) más de 45.483 brotes con más de 355.237 casos. Existe una creciente evidencia internacional de que las personas que viven en centros sociosanitarios son particularmente vulnerables a las infecciones graves por SARS-CoV-2 y están experimentando altas tasas de mortalidad. La edad avanzada y las comorbilidades que presentan los residentes son factores de riesgo de gravedad y el entorno cerrado con estrecho contacto con otros residentes y el personal que los atiende que favorece la transmisión, ha hecho que los efectos de la emergencia sanitaria COVID-19 estén siendo particularmente graves en este colectivo [25,26]. En los brotes detectados en residencias de mayores las tasas de ataque secundario son muy elevadas entre los residentes, sus visitantes, generalmente de edad avanzada, y los trabajadores. La mortalidad es muy elevada entre los residentes y sus visitantes, generalmente de edad avanzada, y los trabajadores. La mortalidad es muy elevada entre los residentes y sus visitantes, mientras que los trabajadores en general tienen un curso leve [27]. Se ha observado que en varias residencias de mayores existe un alto porcentaje de residentes que están asintomáticos teniendo cargas virales altas y virus viable en cultivos, efecto que se ha observado hasta 6 días antes del desarrollo de los síntomas [24,25]. La transmisión a partir de asintomáticos o pre sintomáticos, constatada en esta infección, podría ser aún mayor en estos entornos, ya que la detección de síntomas en los mayores es especialmente compleja por varios motivos: la respuesta inmune alterada asociada al envejecimiento, la alta prevalencia de comorbilidad, el deterioro cognitivo y la frecuencia de tos crónica. Las estrategias basadas en la presencia de síntomas en los ancianos pueden ser ineficaz, llevando a un retraso del diagnóstico y de la aplicación de las medidas de prevención [28].

8.3.3 Hospitalización y Mortalidad del SARS-CoV-2

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, la vigilancia de esta enfermedad en España se basa en la notificación universal de todos los casos confirmados de COVID-19 que se identifican. A partir del 28 de marzo de 2022, la nueva Estrategia de Vigilancia y Control de COVID-19, tras la fase aguda de la pandemia indica que el diagnóstico microbiológico se debe realizar en todos los individuos de 60 o más años, y en todos los hospitalizados y personas en ámbitos vulnerables de cualquier edad. Los casos notificados representan por tanto a estos grupos y no al total de infecciones por SARS-CoV-2 con lo que la evolución de los indicadores de seguimiento de la pandemia se debe adaptar a esta circunstancia y los datos de este informe no se deben comparar con los de informes previos a la entrada en vigor de la nueva estrategia.

En España desde el inicio de la pandemia se han notificado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 3.227.362 casos de COVID-19 en personas de 60 o más años. Desde el 28 de marzo de 2022 (fecha de entrada en vigor de la Nueva Estrategia de Vigilancia y Control de COVID-19 en España) se han notificado a la RENAVE 130.524 hospitalizaciones en personas de 60 o más años, lo que supone un 10,3% de los casos diagnosticados. Este porcentaje de hospitalización es similar al periodo del 14 de octubre de 2021 hasta el 27 de marzo de 2022 (sexto periodo), y mucho menor que en los perio-

dos previos. El porcentaje de ingresos en UCI (0,4%) y defunciones (1,3%) es menor que en el sexto periodo (0,5% y 1,5%, respectivamente). Desde el 28 de marzo de 2022, el mayor porcentaje de hospitalización entre las personas de 60 o más años se observa en personas de 90 o más años (22%), y en el grupo de 80 a 89 años (16,2%), observándose en los mayores de 89 años la mayor letalidad (4,8%).

Desde el inicio de la pandemia se han notificado a la RENAVE 681.927 hospitalizaciones, 56.249 ingresos en UCI y 121.852 defunciones con COVID-19. Desde el 28 de marzo de 2022 se han notificado a la RENAVE 162.117 hospitalizaciones, 6.736 ingresos en UCI y 17.709 defunciones.

8.4 La vacunación, clave para el control del SARS-CoV-2

Desde la identificación del virus SARSCoV-2 y su genoma, un esfuerzo excepcional de la comunidad científica ha llevado al desarrollo de varios pro-

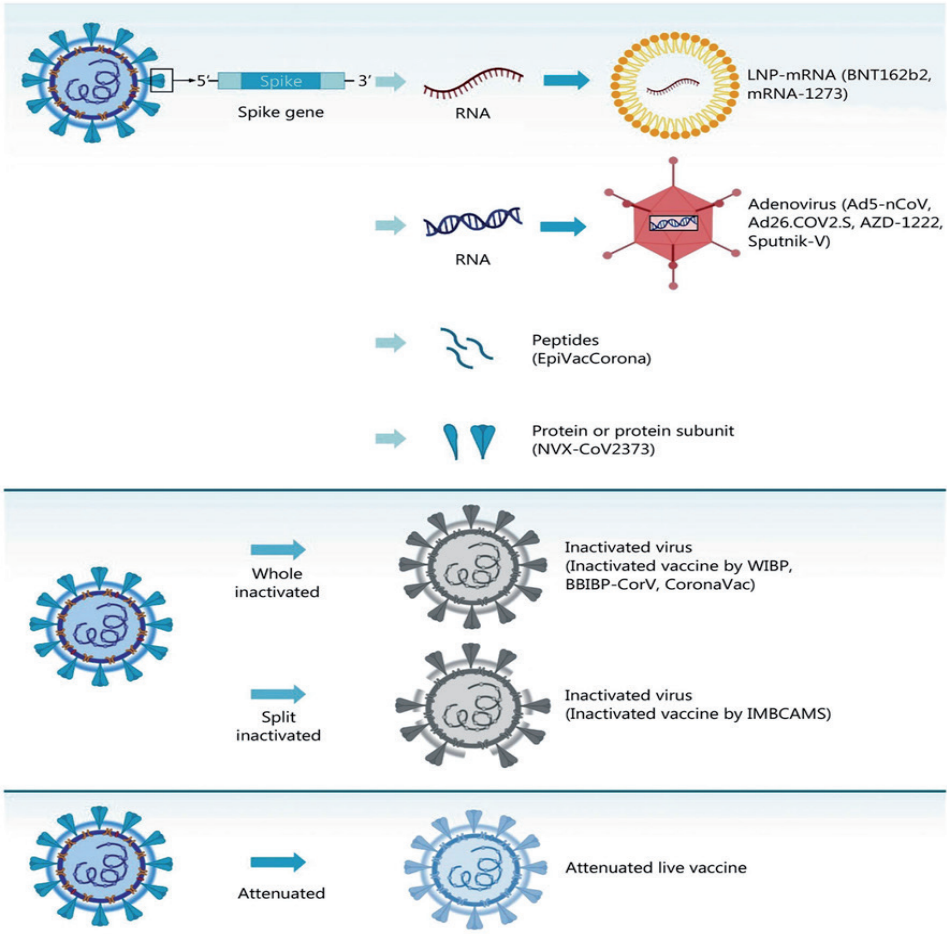


Figura 1. Varias plataformas de vacunas candidatas para COVID-19. Se han desarrollado vacunas basadas en el ARNm, otras que usan un vector como el adenovirus, otras basadas en peptidos y subunidades proteicas todas basadas en la informacion genetica del SARSCoV-2. Tambien se han desarrollado vacunas basadas en la inactivacion del virus SARS-CoV-2 y vacunas vivas atenuadas.

yectos de vacunas. 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). Figura 1.

El SARS-CoV-2 pertenece a la amplia familia de virus conocidos como coronavirus y es miembro del subgénero Sarbecovirus (betacoronavirus linaje B). Se sabe que siete miembros de la familia de virus tienen la capacidad de infectar a los seres humanos, y tres de ellos causan enfermedades respiratorias graves, incluido el virus del SARS (ahora conocido como SARSCoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERSCoV). El SARS-CoV-2 tiene un genoma de 29,8 a 29,9 kb [30,31]. El virión del SARS-CoV-2 es generalmente esférico con un diámetro de 60 a 140nm y

tiene una longitud de pico única de 9 a 12nm en la superficie de la partícula del virus, que se compone de cuatro proteínas estructurales y no estructurales (NSP) [32]. Las principales proteínas estructurales de los coronavirus son la de membrana (M), la de envoltura (E), la nucleocápside (N) que liga el ARN y conforma la cápside y la espicular "spike protein" (S). En una porción de Betacoronavirus existe una quinta proteína estructural compuesta por la hemaglutininaesterasa (HE) [32]. La proteína S es superficial, con forma de hongo, se une a la célula del huésped mediando la entrada

del virus. Está compuesta por las subunidades S1 (que favorece la adhesión) y S2 (responsable de la fusión a la membrana). El dominio receptor de unión "receptor binding domain" (RBD) es la fracción de la subunidad S1 que se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 "angiotensin-converting enzyme" 2 (ACE2) de la célula hospedadora. SARS-CoV-2 emplea esta enzima y la serina-proteasa TMPRSS2 para su penetración. De esta forma, la proteína Spike podría ser una diana en la inhibición del acceso celular del virus [33,34]. Figura 2.

El SARS-CoV2, el coronavirus responsable de COVID-19 es un virus de ARN, y estos virus generalmente tienen una alta tasa de mutación. Durante mucho tiempo se ha considerado que la inestabilidad genética representa un desafío para desarrollar vacunas eficaces contra los virus de ARN [35]. En muchos casos, la recuperación de una enfermedad viral se basa en la acción combinada de los anticuerpos en los fluidos biológicos que neutralizan las partículas virales y la actividad asesina de los linfocitos que rastrean y matan las células infectadas por el virus. Sin embargo, existen enfermedades virales cuya curación depende principalmente, si no exclusivamente, de la respuesta de los anticuerpos y otras en las que la acción destructiva de los linfocitos asesinos es fundamental. El caso de COVID-19 aún no está claramente definido, aunque varios datos sugieren que el principal efecto protector debe atribuirse a los anticuerpos contra la proteína Spike y, en particular, contra su dominio de unión al receptor [34]. A menudo, los pacientes curados muestran títulos altos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2. Los datos sobre el papel de la inmunidad de las mucosas y la IgA e IgM secretoras son escasos. Además, aún no podemos saber cuánto

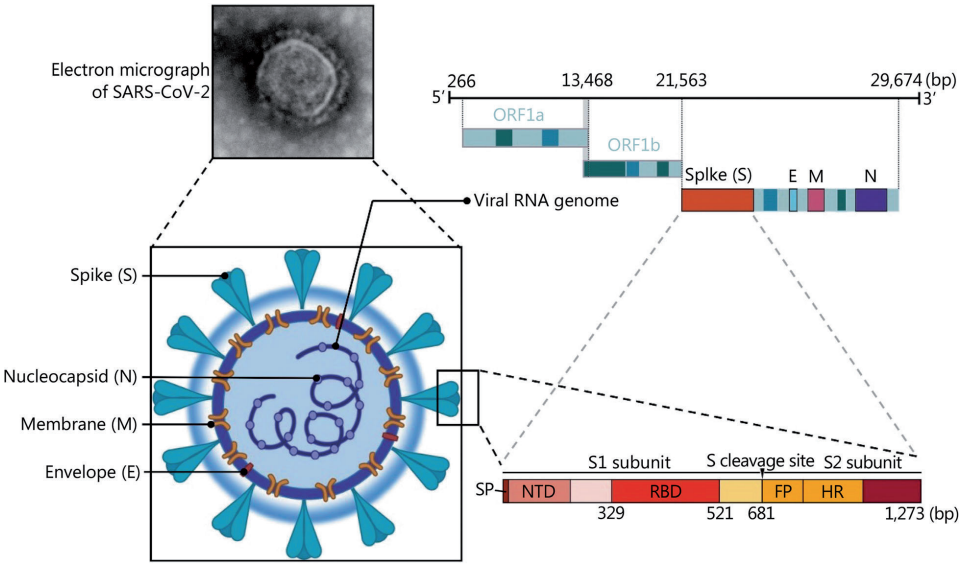


Figura 2. Los conceptos básicos de SARS-CoV-2 y una mirada en profundidad a la glicoproteína Spike del SARS-CoV-2. Micrografía electrónica que muestra el virión SARSCoV-2 completo. Se marcan cuatro proteínas estructurales principales, S, M, N y E; se muestran los detalles del genoma del ARN y del gen Spike.

S: Spike; N: nucleocápside; M: Membrana; E: Envoltura; ORF: Marco de lectura abierto; SP: Péptido señal; NTD: Dominio N-terminal; RBD: Dominio de unión al receptor; FP: Péptido de fusión; HR: Heptad repeats.

tiempo durará la protección adquirida por los pacientes recuperados. Este punto es de interés ya que, a menudo, la duración de la protección después de la curación corresponde en cierto modo a la duración de la protección proporcionada por la vacuna [35,36]. Los nuevos datos que surgen de los estudios de fase III muestran que las vacunas basadas en ácidos nucleicos que codifican la proteína Spike, transportada por liposomas o adenovirus, pueden provocar una respuesta protectora eficaz [35]. En España se estimo que alrededor un 70% debería estar inmuno protegida para asegurar la inmunidad de grupo. Dada la alta tasa de letalidad por COVID-19, la adquisición de esta protección únicamente mediante el contagio natural no es asumible y se debe abogar por otras medidas como puede ser la inmunización masiva. Una vacuna eficaz se consideraba esencial para 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. La vacunación es la estrategia más importante para poner fin a la pandemia. Sin embargo, la aparición de múltiples variantes del SARS-CoV-2 con susceptibilidad reducida a la inmunidad inducida por la vacuna y la enfermedad amenaza el progreso. A pesar de estas amenazas continuas, la eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2 ha brindado una verdadera esperanza.

8.4.1 Vacunas contra SARS-CoV-2 autorizadas en la Unión Europea y en España

A medida que transcurría la pandemia; la Unión Europea iba autorizando diversas vacunas. A través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se han autorizado durante este tiempo las siguientes vacunas: Comirnaty, de BioNTech/Pfizer, autorizada el 21 de diciembre de 2020; Spikevax vacuna de Moderna, autorizada el 6 de enero de 2021, estas dos son vacunas de ARN mensajero (ARNm). Posteriormente se aprobaron las vacunas de vectores de adenovirus; Vaxzevria, de AstraZeneca, autorizada el 29 de enero de 2021; vacuna de Jcovden desarrollada por Janssen/Johnson & Johnson, autorizada el 11 de marzo de 2021. La primera vacuna basada en una plataforma de proteínas fue la vacuna Nuvaxovid, del laboratorio Novavax autorizada el 20 de diciembre 2021; luego COVID-19 Vaccine Valneva (inactivada, potenciada) desarrollada por Valneva autorizada el 24 de Junio de 2022, contiene partículas enteras de la cepa original del SARS-CoV-2 que ha sido inactivado y no puede causar la enfermedad. Posteriormente en Setiembre 2022 la Unión Europea aprobó tres vacunas adaptadas a las nuevas variantes de ómicron circulantes. Estas vacunas adaptadas son vacunas de ARNm bivalentes frente a la cepa original y la variante BA.1 (de las compañías Pfizer y Moderna) y frente a la cepa original y la variante BA.4/BA.5 (Pfizer). Estos tipos de vacuna ofrecían protección tanto frente a las variantes BA.1 y BA4/5 como frente a las variantes que circularon con anterioridad. Las vacunas adaptadas funcionaban de la misma manera que las vacunas originales; incluye una secuencia de ARNm que codifica para la proteína S del virus original y una secuencia de ARNm que codifica para la proteína S de la variante BA.1 de ómicron. Estas vacunas fueron más eficaces para desencadenar respuestas inmunitarias contra la subvariante BA.1 que las vacunas originales [37,38].

Posteriormente el 11 de noviembre del 2022 fue autorizada VidPrevtyn Beta desarrollada por Sanofi Pasteur y GSK, esta vacuna se basa en una versión cultivada en laboratorio de la proteína spike que se encuentra en la superficie de la variante Beta del virus SARS-CoV-2 y contiene un “adyuvante”, una sustancia que ayuda a fortalecer las respuestas inmunitarias a la vacuna. Finalmente el 30 de marzo 2023 fue autorizada Bimervax desarrollada por Hipra, esta vacuna contra COVID-19 esta basada en una proteína recombinante heterodimérica que contiene el sitio de unión al receptor (RBD) de la proteína S (de spike o proteína espiga en español) de las variantes alfa y beta del SARS-CoV-2 con adyuvante SQBA5. Esta vacuna ha demostrado capacidad de neutralización frente a cepas SARS-CoV-2 beta, delta, ómicron BA.1 y XBB.1.5.

En España, a septiembre 2023 se dispone de las siguientes vacunas: Comirnaty original/ómicron BA.4-5; Spikevax original/ómicron BA.1; Spikevax original/ómicron BA.4-5 y Bimervax [55].

Actualmente las autoridades regulatorias mundiales reconocen que las vacunas bivalentes y monovalentes autorizadas ofrecen protección frente a la enfermedad grave, la hospitalización y el fallecimiento, sin embargo, esta protección frente al virus disminuye con el tiempo a medida que surgen nuevas variantes de SARS-CoV-2 y que la inmunidad va decayendo (waning).

8.5 Nuevas variantes y protección de la vacunación frente a COVID-19

Continuamente se van describiendo nuevas variantes de SARS-CoV-2. Desde el punto de vista de la vigilancia se considera variantes de preocupación para la salud pública (VOC, por sus siglas en inglés, Variant of Concern) aquellas que pueden tener un impacto significativo en la situación epidemiológica de nuestro país y para las que existen evidencias de un posible incremento en la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad y/o el escape a la respuesta inmune. Se considera variantes de interés (VOI, por sus siglas en inglés, Variant of Interest) aquellas que, con una probabilidad menor, podrían también tener un impacto en la situación epidemiológica en España o para las que existen indicios de un incremento en la transmisibilidad, la gravedad y/o el escape a la respuesta con un grado menor de certeza. Con la progresión de la pandemia, y especialmente con las elevadas incidencias registradas tras la llegada de la variante Ómicron del SARS-CoV-2 en 2022, el contexto epidemiológico ha cambiado de forma considerable.

En el momento actual la variante Ómicron es la variante dominante en España. Comprende cinco linajes (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5) y los sublinajes derivados de éstos. BA.1 fue el linaje mayoritario durante la primera fase de expansión. BA.2, que presenta numerosas diferencias respecto a BA.1, fue aumentando hasta convertirse en el linaje predominante a nivel global desde marzo hasta junio de 2022. Posteriormente, los linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5, que mostraban una ventaja de crecimiento sobre BA.2, fueron aumentando progresivamente su prevalencia a nivel global. Las mutaciones presentes en estos linajes suponen un importante cambio antigénico (particularmente frente a BA.1) lo cual les otorga un mayor escape inmune. Con un mayor ritmo de crecimiento, BA.5 se impuso finalmente como linaje dominante desde el mes de julio. En España, este reemplazo de BA.2 por BA.5 se produjo a mediados del mes de junio de 2022 coincidiendo con un aumento en la incidencia. A partir de ese momento, comenzó un periodo de gran diversificación de los linajes BA.2, BA.4 y BA.5 o recombinantes, con mutaciones que podrían relacionarse con un mayor escape a la respuesta inmune frente a variantes previamente circulantes. El European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) considera a varios de esos linajes como variantes de interés: BQ.1* (el asterisco indica que se incluyen los linajes derivados de este), BA.2.75*(incluyendo CH* y BN*), XBB* y XBB.1.5*. El linaje XBB.1.5 se convirtió en el dominante a nivel global en febrero de 2023 (en marzo en España). Este linaje presenta una mutación en la posición 486 (F486P) que le confiere la capacidad de evasión de la respuesta a los anticuerpos que ya presentaban XBB o XBB.1 pero afecta en menor grado a la unión al receptor ACE2 (lo que podría implicar una mayor capacidad de transmisión respecto a XBB y XBB.1). El 17 de abril, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó al linaje XBB.1.16 entre las Variantes de Interés (VOI) dado su aumento simultáneo y ventaja de crecimiento frente al linaje dominante en varios países. Este linaje añade las mutaciones E180V y K478R a las de XBB, presenta una capacidad de evasión a la respuesta inmune comparable a la de XBB.1.5 y no se ha relacionado con un aumento en la gravedad de los casos [49].

El 18 de mayo de 2023, la la Organización Mundial de la Salud publicó una declaración sobre la composición de las vacunas frente a COVID-19. En ella recomienda la administración de vacunas monovalentes con variante ómicron XBB.1 y/u otras formulaciones que logren una respuesta inmune neutralizante frente a esta subvariante [50,51].

8.6 Vacunas COVID-19 adaptadas a nuevas variantes

El 6 de junio de 2023, la EMA y el ECDC publicaron una declaración conjunta sobre la actualización de la composición de las vacunas frente a COVID-19 para las nuevas variantes del virus SARS-CoV-2. En ella recomiendan que las vacunas a administrar en la próxima temporada 2023-2024 sean monovalentes frente a la subvariante XBB de la cepa ómicron, preferiblemente XBB.1.5, que asegure protección frente a las cepas circulantes de SARS-CoV-2 [3]. El 30 de agosto la EMA recomendó la autorización de la vacuna Comirnaty adaptada frente a la variante XBB.1.5 [4]. Estas vacunas se podrán administrar independientemente del estado vacunal previo. Mientras que la vacuna Bimervax (HIPRA) se puede usar como dosis de recuerdo en personas de 16 y más años que hubieran recibido previamente una vacuna de ARNm frente a COVID-19 [50,51,52,53]

8.7 Recomendaciones oficiales de vacunación desde el inicio de la pandemia

El 18 de diciembre de 2020 la Comisión de Salud Pública aprobó la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. En ella se recogían los criterios de priorización, los grupos de población por orden de priorización y los aspectos que deberían considerarse para que la vacunación se realizase de la mejor manera posible en función de la disponibilidad de vacunas. El 27 de diciembre de 2020, se inició la vacunación frente a COVID-19 en España. El objetivo inicial de la Estrategia fue reducir la morbimortalidad por COVID- 19, teniendo en cuenta la limitada disponibilidad de vacunas y la evolución continua del conocimiento sobre aspectos fundamentales de esta enfermedad. En los documentos de la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España, se describieron que ciertas condiciones predisponen a las personas a tener un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte ante una infección por SARS-CoV-2 por lo cual se tuvo en cuenta para la priorización de la vacunación. En la revisión de la evidencia científica se muestra que la edad es el principal factor de riesgo alto de enfermedad grave y muerte, seguida por ciertas condiciones [39,40]. Además del riesgo elevado, que es el factor más importante considerado en la priorización, se ha tenido en cuenta también la accesibilidad y factibilidad y el número de personas total que supone cada uno de los diferentes grupos de muy alto riesgo. Tomando todo ello en consideración, y en colaboración con las Sociedades Científicas agrupadas en FACME (Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas) y las coordinadas desde el Plan Nacional sobre el SIDA, se han valorado las diferentes condiciones que pueden considerarse de muy alto riesgo. Las personas de muy alto riesgo tienen una respuesta inmune inferior a la de la población general tras las pautas convencionales de las vacunas frente a COVID-19 y por tanto, una menor efectividad de la vacunación y un incremento del riesgo de clínica grave y fallecimiento. Además, es más probable

que trasmitan el virus a sus contactos domiciliarios. Así mismo tras una infección por SARS-CoV-2, los pacientes inmunodeprimidos muestran una seroconversión disminuida o retrasada, un aumento de la excreción vírica y una disregulación inmune mantenida. Es bastante plausible, por otra parte, que padezcan una infección tras la vacunación (breakthrough) y que la efectividad de la vacuna sea inferior respecto a los inmunocompetentes y también hay que tener en cuenta que en los pacientes inmunodeprimidos en los cuales persiste la infección por SARSCoV-2 pueden generar nuevas variantes de SARS-CoV-2 más transmisibles o más virulentas [41,45].

La circulación de diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 con diversas mutaciones, algunas en determinadas regiones de la proteína S, pueden aumentar su capacidad de circulación e infección y, potencialmente, disminuir la efectividad de las vacunas disponibles. En los últimos meses se observo que la variante ómicron que predomina actualmente tenia una mayor capacidad de transmisión y de escape al sistema inmune [42]. La evidencia sobre la deficiente respuesta inmune a la vacunación en algunas personas inmunocomprometidas así como la pérdida de la efectividad con el tiempo en determinados grupos de población hizo que a partir de septiembre de 2021 se recomendara la administración de una dosis adicional para completar la primovacunación a las personas de muy alto riesgo y de una dosis de recuerdo a las personas de 70 y más años de edad y a personas internas en centros residenciales de mayores. Posteriormente, se amplió la recomendación de administrar una dosis de recuerdo a toda la población de 18 y más años de edad. En personas de alto riesgo se recomendó una dosis adicional en febrero de 2022 (43, 46,47). Desde marzo de 2022, se ha seguido estrechamente la situación epidemiológica de COVID-19 en la población más vulnerable (a partir de 60 años), con la intención de actualizar las recomendaciones de vacunación en relación a la administración de una nueva dosis de recuerdo. Así, en setiembre 2022 la Comisión de Salud Pública (CSP) acordó las Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España, en las que se planteó la administración de una dosis de recuerdo frente a COVID-19 en el otoño-invierno a la población de 60 y más años de edad, a las personas internas en residencias de mayores y a aquellas con condiciones de riesgo, independientemente del número de dosis recibidas y del número de infecciones previas, al menos 5 meses desde la última dosis de vacuna. También se recomendó la administración de una dosis de recuerdo al personal sanitario y sociosanitario [44,48].

8.7.1 Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 en la temporada 2023-2024 en España

El objetivo actual de la vacunación frente a COVID-19 es reforzar la protección de las personas más vulnerables y del personal sanitario y sociosanitario para reducir la morbimortalidad por el virus SARS-CoV-2 y el impacto de esta enfermedad sobre la capacidad de la atención sanitaria y sociosanitaria. Se observa en los últimos meses, tanto en España como a nivel internacional, una tendencia ascendente en la incidencia de infecciones y de hospitalizaciones por COVID-19, probablemente relacionada con la aparición de nuevas subvariantes de

ómicron con mayor transmisibilidad y escape inmune (XBB1.5+F456L, EG.5 y BA.2.86). Sin embargo, no se ha observado un impacto en la gravedad. El aumento de las hospitalizaciones se ha producido fundamentalmente en el grupo de población de 80 y más años. Teniendo en cuenta la situación epidemiológica actual de COVID-19 y que la efectividad por vacunación y/o por infección previa desciende a lo largo del tiempo, y que los virus respiratorios suelen circular más y causar patología durante el otoño y el invierno se recomienda la vacunación frente a COVID-19 con las nuevas vacunas adaptadas, salvo circunstancias particulares. En las personas que tienen contraindicadas las vacunas de ARNm frente a COVID-19 se podrán administrar las vacunas de proteínas disponibles.

Se recomienda la vacunación durante la temporada de otoño-invierno (2023-2024) a los grupos de población diana que se especifican a continuación:

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

1. Personas de 60 años o más.

2. Personas de 5 años o más internas en centros de discapacidad y residencias de mayores, así como otras personas institucionalizadas de manera prolongada y residentes en instituciones cerradas.

3. Personas menores de 60 años de edad con las siguientes condiciones de riesgo:

- diabetes mellitus y síndrome de Cushing
- obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥40 en adultos, ≥35 en adolescentes o ≥3 DS en la infancia)
- enfermedades crónicas cardiovasculares, neurológicas o respiratorias, incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma
- enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico
- hemoglobinopatías y anemias o hemofilia, otros trastornos de la coagulación y trastornos hemorrágicos crónicos, así como receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples
- asplenia o disfunción esplénica grave
- enfermedad hepática crónica, incluyendo alcoholismo crónico
- enfermedades neuromusculares graves
- inmunosupresión (incluyendo las inmunodeficiencias primarias y la originada por la infección por VIH o por fármacos, así como en los receptores de trasplantes1 y déficit de complemento)
- cáncer y hemopatías malignas
- fístula de líquido cefalorraquídeo e implante coclear o en espera del mismo
- enfermedad celíaca
- enfermedad inflamatoria crónica
- trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras

4. Embarazadas en cualquier trimestre de gestación y mujeres durante el puerperio (hasta los 6 meses tras el parto y que no se hayan vacunado durante el embarazo).

5. Personas convivientes con aquellas que tienen alto grado de inmunosupresión: en general se refiere a trasplantadas de progenitores hematopoyéticos, trasplantadas de órgano sólido, insuficiencia renal crónica, infección por VIH con bajo recuento de CD4 (<200 cel/ml), algunas inmunodeficiencias primarias y aquellas sometidas a ciertas terapias inmunosupresoras. También se podrán incluir convivientes de personas con otras enfermedades de mayor riesgo y mayores, definidos en los subapartados 1 y 3.

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

6. Personal de centros y establecimientos sanitarios y sociosanitarios públicos y privados (tanto sanitarios como no sanitarios).

7. Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:

- Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local, así como las Fuerzas Armadas.
- Bomberos.
- Servicios de protección civil.

La vacunación frente a COVID-19 en la población diana se recomienda independientemente del número de dosis recibidas con anterioridad (incluso ninguna dosis previa). Se respetará un intervalo de al menos 3 meses desde la última dosis administrada [68] o desde la última infección. Se priorizará la vacunación en residencias de mayores y otros centros de atención a la discapacidad y la población de 80 y más años. Por la importancia estratégica que juega el personal sanitario y sociosanitario, también podrá priorizarse su vacunación.

Se recomienda la administración conjunta de las vacunas frente a COVID-19 y gripe. Además, estas vacunas se podrán administrar también simultáneamente con otras.

Las publicaciones disponibles muestran que no se ha observado una diferencia en las respuestas inmunes de ambas vacunas tras su administración conjunta o por separado ni en su efectividad. Respecto al perfil de seguridad, tampoco se han observado diferencias significativas en cuanto a la reactogenicidad local y sistémica [69,70,71,72]. Se podrá aprovechar cualquier visita al centro sanitario o contacto con los servicios de prevención de riesgos laborales.

En estos momentos, considerando la situación epidemiológica y la inmunidad adquirida por la población, no se justifica la vacunación frente a COVID-19 en personas no incluidas en los grupos diana descritos anteriormente.

Los objetivos para la vacunación frente a COVID-19 temporada 2023-2024 son alcanzar o superar coberturas de vacunación del 75% en mayores y en el personal sanitario y sociosanitario. Estos objetivos están en consonancia con los establecidos para la vacunación de gripe por la Organización Mundial de la Salud y por la Comisión Europea [50,57,58]

8.8 Personas con inmunosupresión

En personas con inmunosupresión grave se puede requerir la administración de una dosis más de vacuna frente a COVID-19. Personas con alto grado de inmunosupresión: en general se refiere a trasplantados de progenitores hematopoyéticos, trasplantados de órgano sólido, fallo renal crónico, infección por

VIH con bajo recuento de CD4 (<200 cel/ml), algunas inmunodeficiencias primarias y aquellas sometidos a ciertas terapias inmunosupresoras. Esta dosis se administrará al menos 3 meses después, excepto en casos que estén a punto de recibir o aumentar la intensidad de un tratamiento inmunosupresor y, por lo tanto, se obtendría una mejor respuesta si se vacunaran antes de que comenzara el tratamiento. En estos casos inusuales se podría reducir el intervalo a 3 semanas [54].

8.9 Vacunas disponibles para la temporada 2023-2024 en España

Para la campaña de vacunación 2023-2024 se dispone de Comirnaty omicron XBB.1.5 y Bimervax.

Comirnaty omicron XBB.1.5 [52,53]

Esta vacuna se presenta en tres formulaciones, de 30, 10 y 3 mg/dosis indicadas para personas de 12 y más años, de 5-11 años y de 6-59 meses respectivamente.

Comirnaty omicron XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable; es una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados), se dispone de un vial monodosis o multidosis. Un vial monodosis contiene 1 dosis de 0,3 ml. Un vial multidosis (2,25 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml.

Una dosis (0,3 ml) contiene 30 microgramos de raxtozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas). El raxtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Se administra por vía intramuscular como dosis única de 0,3 ml para las personas de 12 años de edad y mayores independientemente de la situación de vacunación previa frente a la COVID-19. Para las personas que han recibido previamente una vacuna frente a la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 se debe administrar al menos 3 meses después de la dosis más reciente de una vacuna frente a la COVID-19.

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados presente en Comirnaty está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S en una conformación prefusión preferida desde el punto de vista antigénico. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula (S), que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

Eficacia

La eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años de edad y mayores después de la dosis de refuerzo se estudió a través de un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo realizado en aproximadamente 10 000 participantes de 16 años de edad y mayores, se evaluaron los casos confirmados de COVID-19 acumulados entre al menos 7 días después de la dosis de refuerzo y la fecha de corte de los datos

de 5 de octubre de 2021, que representa una mediana de 2,5 meses de seguimiento tras la dosis de refuerzo. La dosis de refuerzo se administró entre 5 y 13 meses (mediana de 11 meses) después de la segunda dosis. Se evaluó la eficacia vacunal de la dosis de refuerzo de Comirnaty después de la pauta primaria en comparación con el grupo de dosis de refuerzo de placebo, que solo recibió la dosis de la pauta primaria. La eficacia relativa de la vacuna en participantes con o sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 fue del 94,6 % (intervalo de confianza del 95 %: del 88,5 % al 97,9 %), similar a la observada en los participantes sin evidencia de infección previa. Los casos primarios de COVID-19 observados a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo fueron 7 casos primarios en el grupo de Comirnaty y 124 casos primarios en el grupo del placebo.

Reacciones adversas:

La seguridad de Comirnaty Omicron XBB.1.5 se infiere a partir de los datos de seguridad de las vacunas Comirnaty previas. Respecto a Comirnaty adaptada a la variante ómicron en un subgrupo del estudio 5 (fase 2/3), 107 participantes de entre 12 y 17 años de edad, 313 participantes de entre 18 y 55 años de edad y 306 participantes de 56 años de edad y mayores que habían completado 3 dosis de Comirnaty recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty /Omicron BA.4-5 (15/15 microgramos) entre 5,4 y 16,9 meses después de recibir la tercera dosis. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tenían una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses. El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fue similar al observado después de 3 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años de edad y mayores fueron dolor en el lugar de inyección (> 60 %), fatiga (> 50 %), cefalea (> 40 %), mialgia (> 20 %), escalofríos (> 10 %) y artralgia (> 10 %).

En 5 estudios independientes sobre el uso de una dosis de refuerzo de Comirnaty en personas que habían completado la vacunación primaria con otra vacuna autorizada frente a COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Miocarditis y pericarditis

El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Comirnaty es más alto en los varones jóvenes. Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Comirnaty. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 0,265 (IC del 95 % de 0,255 a 0,275) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días tras la segunda dosis, hubo 0,56 (IC del 95 % de 0,37 a 0,74) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000, en comparación con las personas no expuestas. Datos limitados indican que el riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty en niños de entre 5 y 11 años de edad parece ser menor que entre los 12 y los 17 años de edad. Los datos disponibles indican que la mayoría de los casos se recuperan. Algunos casos requirieron soporte de cuidados intensivos y se han observado casos mortales. Los profesionales sanitarios deben estar atentos

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos clínicos de Comirnaty y de Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Muy raras (< 1/10 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Linfadenopatía				
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria , angioedema)			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos			Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Mareo ; Letargia	Parálisis facial periférica aguda		Parestesia; hipoestesia
Trastornos cardiacos					Miocarditis; pericarditis	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Náuseas; vómitos				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis; sudoración nocturna			Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléti cos y del tejido conjuntivo	Artralgia; mialgia		Dolor en la extremidad			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Hemorragia menstrual abundante
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos ; fiebre; hinchazón en el lugar de inyección	Enrojecimiento en el lugar de inyección	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección			Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrad o la vacunad; hinchazón facial

a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados (incluidos los padres o cuidadores) que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado eventos de anafilaxia. El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre fácilmente disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar ninguna otra dosis de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis previa de Comirnaty.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es e incluir el número de lote si se dispone de él.

Vacuna BIMERVAX (Hipra)[53]

Se trata de un vial multidosis que contiene 10 dosis de 0,5 ml. Una dosis (0,5 ml) contiene 40 microgramos de un heterodímero de fusión con dominio de unión al receptor (RBD) de proteína de la espícula (S) recombinante del virus SARS-CoV-2 (cepas B.1.351 y B.1.1.7) con SQBA como adyuvante. BIMERVAX está indicado como refuerzo para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 en personas de 16 años de edad y mayores que han recibido previamente una vacuna de ARNm para la COVID-19. Debe administrarse una dosis única intramuscular (0,5 ml) de BIMERVAX. Debe haber un intervalo de al menos 6 meses entre la recepción previa de una vacuna de ARNm y la administración de BIMERVAX.

BIMERVAX es solo para administración intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides de la parte superior del brazo.

Mecanismo de acción

BIMERVAX es una vacuna de proteína recombinante cuyo principio activo (antígeno) es el heterodímero de fusión con dominio de unión al receptor (RBD) de proteína de la espícula (S) recombinante del virus SARS-CoV-2: Cepas B.1.351-B.1.1.7. Tras la administración, se genera una respuesta inmunitaria, tanto a nivel humoral como celular, contra el antígeno del RBD del SARSCoV-2. Los anticuerpos neutralizantes contra el dominio del RBD del SARS-CoV-2 evitan que el RBD se una a su diana celular ACE2, bloqueando así la fusión de membrana y la infección vírica. Además, BIMERVAX induce la respuesta inmunitaria de los linfocitos T específica del antígeno, lo que puede contribuir a la protección frente a la COVID-19.

Eficacia e inmunogenicidad

La eficacia de BIMERVAX se ha inferido mediante inmunogenicidad puente de las respuestas inmunitarias a una vacuna autorizada frente a la COVID-19 cuya eficacia está demostrada. La in-

munogenicidad de BIMERVAX se evaluó en un ensayo clínico pivotal en fase IIb multicéntrico (estudio HIPRA-HH-2) y en un ensayo clínico en fase III multicéntrico (estudio HIPRA-HH-5). HIPRA-HH-5; ensayo clínico en fase III, abierto, de un solo grupo, multicéntrico y en curso para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una vacunación de refuerzo con BIMERVAX para la prevención de la COVID-19 en sujetos vacunados con distintas pautas de vacunación primaria, con o sin infecciones previas por COVID-19 no graves. BIMERVAX se administró al menos 91 días después de la última dosis o al menos 30 días después de la infección por COVID-19. El análisis intermedio incluye los datos de un total de 2 646 sujetos vacunados con BIMERVAX como dosis de refuerzo en adultos sanos (personas de al menos 16 años de edad) vacunados previamente con vacunas diferentes frente a la COVID-19 (vacunas de ARNm frente a la COVID-19: tozinamerán y elasomerán, y vacunas de vector adenoviral (vacuna frente a la COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinante]) y vacuna frente a la COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinante]). De estos, 230 (8 %) sujetos fueron incluidos en la población de análisis de la inmunogenicidad. En el análisis de inmunogenicidad, la población del grupo de la vacuna Comirnaty/Comirnaty estuvo formada por todos los participantes de entre 16 y 17 años de edad. En general, la mediana de edad fue de 34,4 años (intervalo: 16 a 85 años de edad). Los sujetos estaban equilibrados entre sexos, el 52,49 % hombres y el 47,47 % mujeres. La inmunogenicidad se midió mediante un ensayo de neutralización por Pseudovirus (PBNA) contra la cepa SARS-CoV-2 (D614G) y contra beta, delta y ómicron BA.1. Se analizaron los datos sobre la MGT (media geométrica de los títulos: ID50) al inicio (antes de la administración de la dosis de refuerzo) y el día 14 (2 semanas después de la administración de la dosis de refuerzo). La inmunogenicidad de BIMERVAX se ha demostrado en la población de edad avanzada (≥65 años de edad).

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas más frecuentes notificadas fueron dolor en el lugar de la inyección (82,2 %), dolor de cabeza (30,2 %), fatiga (30,9 %) y mialgia (20,2 %). La mediana de la duración de las reacciones adversas locales y sistémicas fue de entre 1 y 3 días. La mayoría de las reacciones adversas se dieron en los 3 días siguientes a la vacunación y fueron de intensidad leve a moderada. Tabla de reacciones adversas El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en el análisis intermedio de los datos de seguridad combinados generados en dos ensayos clínicos en fase IIb y uno en fase III con un total de 3 192 personas de 16 años de edad y mayores que recibieron una dosis de refuerzo de BIMERVAX al menos 3 meses después de una vacuna previa para la COVID-19. La mediana de la duración del seguimiento de la seguridad fue de 5 meses en el 84 % de las personas y de 7,5 meses en el 16 %.

8.10 Coberturas de vacunación

Entre el 27 de diciembre de 2020 y el 30 de setiembre de 2023 se ha notificado al Registro de vacunación COVID-19 del SNS la administración de un total de 105.872.140 dosis. Un 92,6% de la población de 12 y más años de edad (40.740.303 personas) ha completado la pauta vacunación [58].

Bibliografía

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3
2. IMFBlog. The great lockdown: Worst economic downturn since the great depression. 2020. https://blogs.imf.org/2020/04/14/the-great-lockdownworst-economic-downturn-since-the-great-depression/. Accessed 10 Sept 2020.
3. WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2020. https://covid19.who.int/. Accessed 14 Dec 2020.
4. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RNVE), ed. (11 de febrero de 2020). «Primeros casos investigados en España por COVID-2019. Informe COVID-2019 nº 1. 11 de febrero de 2020»
5. «Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19» (PDF). Boletín Oficial del Estado (Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado) (67): 25390–25400. 14 de marzo de 2020. ISSN 0212-033X.
6. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 14 de Setiembre de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/ situation-reports.
7. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815
8. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid 19-final-report.pdf
9. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. marzo de 2020;579(7797):18-9.
10. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/
11. Song Tang, Yixin Mao, Rachael M. Jones, Qiyue Tan, John S. Ji, Na Li, Jin Shen, Yuebin Lv, Lijun Pan, Pei Ding,a Xiaochen Wang, Youbin Wang, C. Raina MacIntyre and Xiaoming Shi, Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. Environ Int. 2020 Nov; 144: 106039. Published online 2020 Aug 7. doi: 10.1016/j.envint.2020.106039
12. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, Hartman A, Weaver SC, Plante KS, et al. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. Emerg Infect Dis [Internet]. septiembre de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];26(9):2168-71. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454081/
13. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [citado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2 implications-for-infection-preventionprecautions.
14. Meyerowitz EA, Richterman A, Bogoch II, Low N, Cevik M. Towards an accurate and systematic characterisation of persistently asymptomatic infection with SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis [Internet]. 7 de diciembre de 2020 [citado 12 de diciembre de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473 3099(20)30837-9

15. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 27 May 2020 [internet publication]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19.

16. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al.; Public Health–Seattle and King County and CDC COVID-19 Investigation Team. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med. 2020;382(22):2081-2090. doi: 10.1056/NEJMoa2008457.

17. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al.; the Public Health–Seattle and King County, EvergreenHealth, CDC COVID-19 Investigation Team. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med. 2020 Mar 27; doi: 10.1056/NEJMoa2005412. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121761/

18. World Health Organization. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance. 16 December 2020. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-n-CoV-surveillanceguidance-2020.

19. Nicolás Sebastián Rocchetti, Marisel Andrea Colautti, Delia Inés Amarilla, Mario Rovere. Efectos colaterales de la pandemia por Covid-19 para la salud pública. Volumen 94 – 7 de octubre de 2020.

20. Nicolás Arregui, Lucy Liu y William Oman. Cinco gráficos sobre la economía española y respuesta de España a la COVID-19. Departamento de Europa del FMI.

21. Gustafson CE, Chulwoo K, Weyand C, et al. Influence of immune aging on vaccine responses. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 1309–21

22. Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. Seguimiento de la efectividad de la vacunación frente a hospitalización y fallecimiento por COVID-19 en España. Informe de diciembre de 2022. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm

23. Mazagatos C, Monge S, Olmedo C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccination in preventing infections, hospitalizations and mortality in elderly residents in long-term care facilities (LTCF) in Spain. Euro Surveill. 2021;26(24):pii=2100452

24. Actualización nº 80. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) en Centros Residenciales.4/9/2022.

25. Adelinacohe. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: early international evidence [Internet]. Resources to support community and institutional LongTerm Care responses to COVID-19. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19 outbreaks- in-carehomes-early-international-evidence/

26. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID19) in the EU/EEA and the UK – ninth update [Internet]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessmentcoronavirusdisease-2019-covid-19-pandemic-ninth-update

27. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med. 27 de marzo de 2020

28. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. N Engl J Med. 24 de abril de 2020.

29. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España a 5 Octubre de 2022. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Situación de COVID-19 en España.

30. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265–9.

31. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCOV) originating in China. Cell Host Microbe. 2020;27(3):325–8.

32. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8): 727–33.

33. Du L, Yang Y, Zhou Y, Lu L, Li F, Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. Expert Opin Ther Targets. 2017;21(2):131–43.

34. Dan-Dan Li and Qi-Han Li*SARS-CoV-2: Vaccines in the pandemic era. Li and Li. Military Medical Research (2021) 8:1. https://doi.org/10.1186/s40779-020-00296-y

35. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at pandemic speed. N Engl J Med. 2020;382: 1969–73.

36. Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, Czudnochowski N, Alexandra C, Walls AC, et al. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology, Cell. 2020;183: 1024–42.

37. EMA. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARSCoV-2 recommended for approval. 12/09/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval

38. Monge S, Rojas-Benedicto A, Olmedo C, Martín-Merino E, Mazagatos C, Limia A, Sierra MJ, Larrauri A, Hernán MA. Effectiveness of a second dose of an mRNA vaccine against SARS-CoV-2 Omicron infection in individuals previously infected by other variants. Clin Infect Dis. 2022 Jun 10:ciac429. doi: 10.1093/cid/ciac429. Epub ahead of print.

39. Ministerio de Sanidad y Centro Nacional de Epidemiología. Seguimiento de la efectividad de la vacunación frente a hospitalización y fallecimiento por COVID-19 en España Informe de mayo de 2022. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID

40. Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, et al. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against severe disease with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. doi: https://doi.org/10.1101/2022.08.31.22279444

41. Syed AM, Ciling A, Khalid MM, et al. Omicron mutations enhance infectivity and reduce antibody neutralization of SARS-CoV-2 virus-like particles. Doi: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21268048v3

42. Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2136030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36030

43. ECDC. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. Technical report, 1 September 2021. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-publichealth-considerations-additional-vaccine-doses

44. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad, 11 Mayo 2022. Disponible en:https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunacione/covid19/docs/COVID-19_EstrategiaVacunacion.pdf.

45. Cheng S, Pun Mok Ch, Chan K et al. SARS-CoV-2 Omicron variant BA.2 neutralisation in sera of people with Comirnaty or CoronaVac vaccination, infection or breakthrough infection, Hong Kong, 2020 to 2022. Euro Surveill. 2022;27(18):pii=2200178

46. Monge S, Rojas-Benedicto A, Olmedo C, Martín-Merino E, Mazagatos C, Limia A, Sierra MJ, Larrauri A, Hernán MA. Effectiveness of a second dose of an mRNA vaccine against SARS-CoV-2 Omicron infection in individuals previously infected by other variants. Clin Infect Dis. 2022 Jun 10:ciac429. doi: 10.1093/cid/ciac429. Epub ahead of print.

47. EMA. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU. 01/09/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu

48. European Medicines Agency. News 25/10/2021 Spikevax: EMA recommendation on booster. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema recommendation-booster.

49. Actualizaciones de la situación de las variantes de SARS-CoV-2 en España. Última actualización publicada: Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV2- en España. 03.07.2023

50. WHO. Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. World Health Organization, may 2023. Disponible en: https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines.

51. ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants. European Center for Disease Prevention and Control - European Medicines Agency; 2023 jul. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccines-composition-new-sars-cov-2-virus-variants_en.pdf

52. Recomendación de autorización Comirnaty XBB.1.5: Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-ema-recommends-approval-adapted-covid-19-vaccine-targeting-omicron-xbb15

53. Ficha técnica Comirnaty: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty

54. Ficha técnica BIMERVAX Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimervax-epar product-information_en.pdf

55. Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2023-2024 en España. 55. Actualización. Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 12 de septiembre de 2023. Elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.

56. Wagenhäuser I, Reusch J, Gabel A, et al ,Immunogenicity and safety of coadministration of COVID-19 and influenza vaccination. European Respiratory Journal Jan 2023, 61 (1) 2201390; DOI: 10.1183/13993003.01390-2022

57. COVID Xie Z, Hamadi HY, Mainous AG, Hong YR. Association of dual COVID-19 and seasonal influenza vaccination with COVID-19 infection and disease severity. Vaccine. 2023 Jan 23;41(4):875-878. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.12.043. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36567142; PMCID: PMC9786535.

58. UK.GOV. The Green Book Chapter 14a. COVID-19 - SARS-CoV-2, 4 September 2023. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1182341/Greenbook-chapter-14a-4September2023.pdf

59. Efectividad de la campaña de vacunación frente a COVID-19 en España en otoño de 2022 Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19 28 de abril de 2023.

9. VRS (virus respiratorio sincitial)

José Gutiérrez Rodríguez y Jaime Rodríguez Salazar

9.1 Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS), es un virus ARN, de una cadena de sentido negativo. Pertenece a la familia Pneumoviridae, tiene dos subtipos, A y B, que cocirculan en la mayoría de los brotes. Los subtipos A suelen causar una enfermedad más grave. Las cepas dominantes cambian anualmente, lo que tal vez sea responsable de las reinfecciones frecuentes [1-4].

Su período incubación suele ser de 4-6 días (rango de dos a ocho días) [7].

El VRS se transmite por inoculación de las membranas mucosas oculares o nasofaríngeas después del contacto con secreciones o fómites que contienen virus, donde el VRS puede sobrevivir durante varias horas, pero puede durar hasta cuatro semanas en bebés pequeños y varios meses en niños con infección por VIH. [8-9]

Tras el contacto, el virus se replica en la nasofaringe e infecta el epitelio bronquiolar pequeño [14, 15]. Posteriormente se observa necrosis de las células epiteliales, infiltración de monocitos y células T centradas en las arteriolas bronquiales y pulmonares, e infiltración de neutrófilos entre las estructuras vasculares y las vías respiratorias pequeñas. Los niveles de IL-6 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad [16].

Cursa una enfermedad aguda de las vías respiratorias en personas de todas las edades y generalmente cursa en brotes estacionales, habitualmente en invierno. En climas tropicales, los brotes estacionales se asocian con la temporada de lluvias y los picos epidémicos no son tan agudos [5-6].

El VRS es la causa más común de infección del tracto respiratorio inferior en niños menores de un año y es la causa más común de atención médica en menores de 5 años. Casi todos los niños se infectan a los dos años y la reinfección es común. También es una causa importante y a menudo no reconocida en adultos mayores y pacientes inmunocomprometidos.

El VRS puede desencadenar una infección del tracto respiratorio inferior grave de manera impredecible en cualquier lactante.

Una infección, no parece proteger del riesgo de nueva infección, aunque se disponga de anticuerpos específicos [10]. Las repetidas infecciones suelen ser más débiles que las primeras, y la inmunidad humoral, parece jugar un papel relevante, aunque la inmunidad celular también es importante a pesar de estar menos definida [11].

Los anticuerpos transmitidos por vía transplacentaria no evitan la infección por VRS pero los lactantes contagia-

dos tienen unos síntomas más leves [12]. Títulos bajos de anticuerpos se relacionan con infecciones más sintomáticas y hospitalización[13].

9.2 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas varían con la edad, el estado de salud y si la infección es primaria o secundaria. Los bebés y niños pequeños con infecciones primarias generalmente presentan infecciones del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis o neumonía). La apnea puede ser el síntoma de presentación en los lactantes hospitalizados. La infección por VRS por lo general es autolimitada, pero se ha asociado con sibilancias recurrentes en algunos pacientes (35%). Es habitual que la gravedad de la infección vaya disminuyendo con las sucesivas infecciones[19]. De un 2 a 3 % requieren hospitalización[17, 18, 19].

Se ha objetivado hiponatremia por SIADH sobre todo en los pacientes que precisan ventilación mecánica o la administración de líquidos intravenosos hipotónicos [20].

En el caso de la apnea, el VRS puede causar patología grave. Se postula que puede alterar la sensibilidad de los quimioreceptores laríngeos y esto refuerza la apnea refleja. También, se asocia a la muerte súbita del lactante [21].

Es poco habitual, pero puede asociarse con una disminución persistente de la función pulmonar y a enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la edad adulta [22].

En niños mayores y adultos, se produce enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores; en las vías superiores se produce tos, coriza, rinorrea y conjuntivitis. Si se compara con otros virus, es más probable que el VRS provoque más afectación de senos paranasales y los oídos [19]. En las inferiores, puede producir traqueobronquitis, neumonía, exacerbación del asma o EPOC [23].

La hospitalización en comparación con la gripe en adultos ≥65 años: el VRS parece estar asociado con un mayor riesgo de estancia hospitalaria ≥7 días, exacerbación del EPOC y aumento de la mortalidad en el plazo de un año [24].

En pacientes inmunodeprimidos: la neumonía por VRS que provoca insuficiencia respiratoria es una causa importante de morbilidad y mortalidad agudas en el huésped inmunodeprimido. Entre los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas, se han informado tasas de mortalidad del 70% al 100% [25].

9.3 Morbi – mortalidad

Morbilidad: el VRS es la causa más común de infección de las vías respiratorias inferiores (IVRI) en niños <1 año de edad. Existe mayor ratio de infecciones en prematuros y en niños con comorbilidad, como inmunodeficiencia [26, 27].

Mortalidad: el VRS es una causa importante de muerte en bebés y niños pequeños [26]. Entre los bebés de 28 a 364 días de edad, se estima que el VRS causa más muertes que cualquier otro agente infeccioso con la excepción de la malaria. En entornos con recursos limitados, la mortalidad por VRS se produce principalmente en recién nacidos a término. Si el acceso a la atención médica avanzada es limitado, la muerte puede ocurrir en el hogar [28, 29].

En los Estados Unidos, la tasa anual estimada de mortalidad por neumonía asociada al VRS es de 3,1 por 100.000 personas-año en niños <1 año [30].

Los pacientes con riesgo de enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores incluyen [35-41]:
Lactantes menores de seis meses, los que asisten a la guardería y los que tienen hermanos mayores (que pueden tener una infección asintomática por el VRS)
Bebés y niños con enfermedad pulmonar subyacente, como enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar, fibrosis quística)
Bebés nacidos antes de las 35 semanas de gestación
Bebés y niños con cardiopatías congénitas
Bebés expuestos al humo de segunda mano
Bebés no infectados expuestos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Pacientes con síndrome de Down
Pacientes inmunocomprometidos (p. ej., inmunodeficiencia combinada grave, leucemia o trasplante de pulmón o células hematopoyéticas)
Niños <5 años con vulnerabilidad social (p. ej., falta de agua corriente en el hogar, edad materna joven)
Pacientes de cualquier grupo de edad con asma persistente
Adultos con enfermedad cardiopulmonar
Residencia a una altitud >2500 m
Adultos mayores institucionalizados
Pacientes adultos mayores con enfermedad pulmonar crónica o discapacidad funcional

VRS en adultos

- Adultos sanos <50 años de edad: los adultos sanos se infectan repetidamente con el VRS a lo largo de su vida y, por lo general, tienen síntomas restringidos a las vías respiratorias superiores [31].
- Adultos ≥50 años de edad y adultos con condiciones subyacentes.
- Morbilidad: el VRS es una causa importante y a menudo no reconocida de infección del tracto respiratorio inferior en adultos mayores y adultos inmunocomprometidos [32]. Se ha visto en el 11 por ciento de los pacientes ambulatorios ≥60 años de edad [33].
- Mortalidad: El VRS es una causa importante de muerte en adultos mayores de 50 años. En una revisión sistemática, entre los adultos hospitalizados, se objetivó un 6%-88% de mortalidad [34].

9.4 Factores de riesgo

También se han asociado polimorfismos genéticos en genes relacionados con posibles interacciones entre virus y superficie celular o señalización celular, como el receptor tipo toll (TL)-4, el receptor de quimiocinas 1 (CX-3CR1), la proteína surfactante (SP)-A

y SP-D, con enfermedad grave por VRS [42].

9.5 Diagnóstico

Debe sospecharse una infección por VRS en lactantes con características clínicas y epidemiológicas compatibles, en pacientes hospitalizados con enfermedad aguda de las vías respiratorias inferiores si están inmunocomprometidos o tienen ≥50 años de edad. No obstante, las características clínicas son insuficientes para distinguir de forma fiable el VRS de infecciones por otros patógenos.

La sospecha clínica de VRS suele ser suficiente para bebés y niños pequeños previamente sanos con bronquiolitis típica. Es poco probable que la identificación del VRS en tales pacientes afecte el manejo.

Se debe buscar el diagnóstico de laboratorio de VRS si la identificación del mismo, afectará el manejo clínico (por ejemplo, si afectará las decisiones sobre la terapia antimicrobiana, el control de infecciones, etc).

El diagnóstico de laboratorio del VRS, en caso de hacerse, se realiza mediante el análisis de las secreciones respiratorias:

- En niños sanos, un lavado nasal generalmente proporciona el mejor rendimiento, pero un hisopo nasofaríngeo o un hisopo nasal de cornete medio pueden ser adecuados si no es posible realizar un lavado nasal.
- En pacientes intubados o sometidos a broncoscopia, se debe obtener un aspirado traqueal o un lavado broncoalveolar. Esto es particularmente relevante para los adultos inmunocomprometidos en los que las secreciones de las vías respiratorias bajas tienen una mayor tasa de positividad que las secreciones nasales. [43-46]

El estándar para el diagnóstico definitivo es el cultivo viral. Es el aislamiento de VRS en células epiteliales humanas tipo 2 (HEp-2). La identificación de la morfología típica de la placa con formación de sincitios y tinción inmunofluorescente confirma el diagnóstico. Sin embargo, la identificación por cultivo puede tardar de cuatro días a dos semanas. En la práctica clínica se disponen de dos técnicas más rápidas:

- RADT (pruebas de detección rápida de antígenos); es una alternativa razonable, aunque pueden ocurrir falsos negativos, particularmente en pacientes adultos que eliminan menos virus de las células infectadas que los bebés. Algunos laboratorios realizan RADT inicial y confirman los resultados negativos con PCR. Se pueden realizar en menos de 30 minutos. Tienen sensibilidad y especificidad relativamente altas en niños y alta especificidad en adultos. Aunque son menos sensibles que los ensayos basados en PCR en adultos, se siguen utilizando en aproximadamente el 50 % de los laboratorios que realizan pruebas.
- PCR; Confirmación de infección por VRS. Los ensayos basados en PCR tienen una alta sensibilidad y no se ven afectados por la administración pasiva de anticuerpos contra el VRS. Existe la determinación “multiplex” (análisis de varios patógenos respiratorios). La PCR es una determinación más costosa que el test de antígenos y precisa más tiempo en obtener los resultados, pero en algunos sitios puede obtenerse en tres horas [47-48].

En un metanálisis de 71 estudios, la sensibilidad de RADT fue del 80 % (95 % IC 76-83 %) y la especificidad fue del 97 % (95 % IC 96-98 %). En el análisis de subgrupos, la sensibilidad fue mayor en niños (81 %, IC del 95 %, 78-84 %) que en adultos (29 %, IC del 95 %, 11-48 %), pero la sensibilidad combinada en adultos se basó en solo cuatro estudios (738 pacientes).

En niños pequeños, la serología diagnóstica no es útil en la evaluación y el tratamiento de la infección por VRS debido a que los anticuerpos maternos en los lactantes, mantienen un nivel estable y sostenido. En niños mayores y adultos también ocurre esto, debido a las infecciones repetidas.

La falta de un criterio unificado para el diagnóstico de VRS provoca que su incidencia esté infraestimada en los estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo hasta la fecha [62].

Como consecuencia de la pandemia COVID 19 y siguiendo las indicaciones del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades y la OMS, se han creado sistemas de vigilancia de infección respiratoria aguda que incluyen de forma conjunta la vigilancia para la gripe, la COVID-19 y otros virus respiratorios como el VRS [66]

Disponer de un sistema de vigilancia especifico de VRS es una prioridad, tanto como para estimar la carga del sistema sanitario como para medir el impacto de las futuras estrategias de inmunización frente al VRS [67].

9.6 Tratamiento

La base del tratamiento del virus respiratorio sincitial es de soporte. Esto incluye monitorización de las constantes, aporte de líquidos y de soporte respiratorio cuando sea necesario [47-49].

Puede ser beneficioso el tratamiento con glucocorticoides en caso de hiperreactividad bronquial.

- Tratamiento de pacientes inmunodeprimidos: deben individualizarse. El tratamiento óptimo es incierto. Se ha probado tratamiento con glucocorticoides, ribavirina, palivizumab, inmunoglobulina, intravenosa y combinaciones de estos, hasta ahora sin un resultado claro.

9.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la infección por VRS incluye otros patógenos que causan síndromes clínicos similares (p. ej., virus parainfluenza, metapneumovirus, virus de la influenza, rinovirus, coronavirus, bocavirus, o adenovirus) [50].

Los síndromes clínicos son similares. Se recurre a pruebas microbiológicas para diferenciarlas.

- Bronquiolitis en bebés y niños; parainfluenza, el metapneumovirus, el virus de la influenza, rinovirus, coronavirus, bocavirus humano y el adenovirus. En casos graves de bronquiolitis por VRS, se debe considerar la posibilidad de coinfección con otros virus (p. ej., adenovirus, influenza), micoplasma o bacterias, incluida Bordetella pertussis.
- Neumonía en niños; otros patógenos que causan neumonía adquirida en la comunidad en niños incluyen bacterias típicas y atípicas y otros virus.
- Reactividad bronquial; otros virus, en particular el rinovirus, pueden causar reactividad bronquial (incluida la exacerbación del asma) en niños y adultos.
- Enfermedad del tracto respira-

torio inferior en adultos mayores y pacientes inmunocomprometidos. Otros virus (p. ej., influenza, rinovirus, virus parainfluenza) y virus típicos y bacterias atípicas (p. ej., S. pneumoniae, mycoplasma pneumoniae).
- Infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes inmunocomprometidos; otros virus (p. ej., citomegalovirus, varicela), hongos (p. ej., aspergillus, cryptococcus) y parásitos (p. ej., Strongyloides, toxoplasmosis).

9.8 Prevención

Son muy importantes las medidas generales de prevención de infecciones. Durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), las medidas de mitigación (p. ej., uso de mascarillas, distanciamiento físico, cierre de escuelas) se asociaron con reducciones marcadas en las infecciones respiratorias no relacionadas con COVID-19 en niños, incluido el VRS), durante la temporada de invierno.

La transmisión del VRS ocurre predominantemente a través de la inoculación en las membranas mucosas oculares o nasofaríngeas después del contacto directo con secreciones que contienen virus o fómites. Las medidas generales para prevenir la infección por VRS se centran en disminuir la inoculación. Incluyen:

- Lavado de manos en todos los entornos
- Practicar la higiene de la tos - cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo desechable, la parte superior de la manga o el codo al toser o estornudar; desechar inmediatamente el pañuelo desechable en un recipiente para desechos; lavarse las manos
- Evitar la exposición al tabaco y otros tipos de humo
- Restringir la participación en el cuidado infantil durante la temporada de VRS para bebés de alto riesgo (si es posible)
- Control de infecciones en el entorno de atención médica: lavado de manos, guantes, batas, aislamiento en habitaciones

Inmunoprofilaxis - una alternativa a la vacunación para prevenir la enfermedad por VRS es la inmunoprofilaxis pasiva mediante la administración de anticuerpos neutralizantes.

- Palivizumab;

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la glucoproteína F del VRS. Previene la hospitalización en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS con pocos efectos adversos, pero puede estar asociado con alto coste. Se aprobó en 2002 para los niños de riesgo frente al VRS. Sin embargo, el elevado coste y su administración mensual, no permite utilizarlo como profilaxis universal. [52].

- Nirsevimab

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal recombinante neutralizante IgG1 humano de acción prolongada que actúa a nivel de la conformación preF- de la proteína de fusión del VRS. Mediante la tecnología YTE se modifican 3 aminoácidos (M252Y/S254T/T256E) de la región Fc con el objetivo de prolongar la duración de su vida media. Fue descrito en 2017.

Nirsevimab se dirige al sitio antigénico Ø altamente conservado de la proteína preF del VRS, con mayor capacidad de neutralización respecto a otros epítopos, por lo que le caracteriza su elevada potencia actuando ante las cepas

de VRS-A y VRS-B con una afinidad >50 veces mayor en comparación con palivizumab. El mecanismo de acción de nirsevimab permite una protección rápida y directa con una sola dosis intramuscular (IM) durante toda la temporada de circulación del VRS a todos los lactantes, inhibiendo el paso esencial en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la proteína F necesaria para su fusión con la célula del epitelio respiratorio. [68]

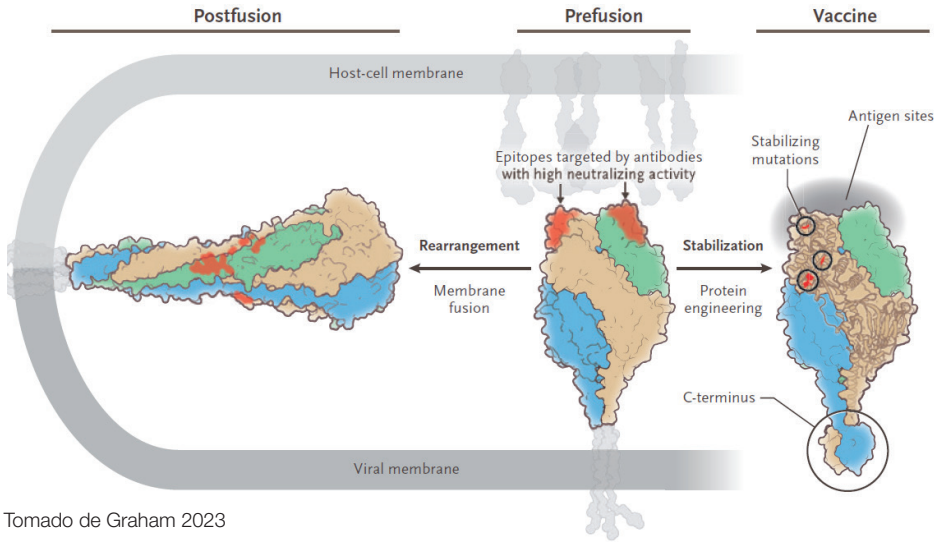
Los ensayos clínicos han mostrado eficacia entre 75% y 83% y seguridad de nirsevimab en la prevención tanto de las visitas médicamente atendidas como en los ingresos hospitalarios asociados al VRS de los prematuros y nacidos a término, tanto sanos como con enfermedades cardiopulmonares previas.

Con este monoclonal podría realizarse una inmunización universal [64]. En julio 2023 el consejo interterritorial publicó la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2023, con las Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024 [65]. En 2023, nirsevimab se utilizará en todas las comunidades autónomas de España como la primera herramienta de prevención del VRS dirigida a todos los lactantes.[69-75]

9.9 Vacunas frente al VRS

En 1965, mediante la inactivación con formalina, se desarrolló la primera vacuna frente al VRS que fue administrada a 31 lactantes menores de 6 meses. De ellos, durante el invierno de 1966-1967, 20 se infectaron, 16 se hospitalizaron y 2 fallecieron [54]. Este fracaso condicionó un freno durante años al desarrollo de la vacuna.

Sin embrago, las investigaciones realizadas en los últimos 40 años han contribuido a sentar las bases para diseñar y evaluar vacunas contra el VRS: 1) en 1982 se dispuso del genoma viral; 2) en 1984 se aislaron las glicoproteínas de superficie y de fusión (F) del virus; 3) en 2006 se publica la estructura atómica de una proteína F en su conforma-



Tomado de Graham 2023

Figura 1. Efecto de la glicoproteína de fusión (F) del VRS sobre la antigenicidad.

ción de prefusión; 4) entre 2016-2019 se establece definitivamente que el antígeno vacunal eficaz es la glicoproteína F en su forma prefusión (denominada "preF") [55].

Ensayos clínicos

Actualmente se están realizando diversos ensayos clínicos con el objetivo de desarrollar vacunas eficaces y seguras frente al VRS en personas mayores (56, Tabla 1).

GlaxoSmithKline (GSK) ha diseñado un estudio dirigido a evaluar eficacia y seguridad de la vacuna RSVPreF3 OA para prevenir la infección respiratoria de vías bajas (IRVB) causada por VRS en adultos de 60 y más años [57]. Se plantea una dosis única de la vacuna y dosis de revacunación anual y el objetivo principal es comparar con respecto a placebo el número de participantes con primer episodio de IRVB asociada a VRS A y/o B desde el día 15 de la primera dosis y hasta los 10 meses de seguimiento. Para ello, definen como primer episodio de IRVB por VRS A y/o B la presencia de signos y síntomas de IRVB y al menos un

Tabla 1. Ensayos clínicos en fase 3 diseñados para desarrollar vacunas frente al VRS en personas mayores

	GSK	Pfizer	Moderna
Identificador	NCT04886596	NCT05035212	NCT05127434
Nombre	RSVPreF3 OA	RSVpreF	mRNA-1345
Dosis	2	2	1
Inicio	Mayo 2021	Agosto 2021	Noviembre 2021
Participantes	26.665	37.633	37.000
Modelo de intervención	Randomizado Asignación paralela	Randomizado Asignación paralela	Randomizado Asignación paralela
Enmascaramiento	Cuádruple	Triple	Cuádruple
Características	5 grupos (incluido placebo), en todos 2ª dosis al año	Subestudio A: 2ª dosis a 2 años Subestudio B: 2ª dosis a 1 año	2ª y 3ª fase, 2 grupos (incluido placebo)
Objetivo primario	- Infección entre los 15 días de 1ª dosis y los 10 meses. Definida como síntomas y PCR (+)	- Infección entre los 15 días de 1ª dosis y los 6 meses. Definida como síntomas y PCR (+) - Dolor o inflamación local en los 7 primeros días de 1ª dosis - Síntomas generales en los 7 primeros días de 1ª dosis (fiebre, astenia, cefalea, nauseas, dolor muscular…) - Eventos adversos en el primer mes leves o graves (muerte, hospitalización) - Títulos de Ac neutralizantes de VRS A y VRS B tras la 2ª dosis (1, 6, 12 y 18 meses) - Dolor o inflamación local en los 7 primeros días de 2ª dosis - Síntomas generales en los 7 primeros días de 2ª dosis (fiebre, astenia, cefalea, nauseas, dolor muscular…)	- Síntomas locales y generales en los 7 primeros días de vacunación - Eventos adversos en los 28 días tras vacunación - Eventos adversos leves o graves en los 24 meses tras vacunación - Infección entre los 15 días de vacuna y los 12 meses. Definida como 2 síntomas y PCR (+) - Infección entre los 15 días de vacuna y los 12 meses. Definida como 3 síntomas y PCR (+)

Objetivos secundarios	- Infección tras la 1ª dosis y los 2.5-3 años - Infección tras la 2ª dosis y hasta los 2.5-3 años - Infección tras la 1ª dosis (por otros patógenos) y los 2.5-3 años - Infección tras la 2ª dosis (por otros patógenos) y hasta los 2.5-3 años - Mismos objetivos para pacientes con asma, EPOC, DM, IC y ERC - Mismos objetivos para pacientes frágiles, prefrágiles y robustos - Casos graves (definidos como necesidad de oxígeno o ventilación) - Hospitalizaciones a los 7 meses - Puntuaciones en el Flu-PRO Chest score, el EQ-5D y el SF-12 - Concentración de IgG específica contra RS-VPreF3 - Títulos de Ac neutralizantes de VRS A y VRS B - Eventos adversos leves o graves (muerte y hospitalización) - Potencial enfermedad autoinmune, inflamatoria o neurológica	- Casos graves (definidos como hospitalizaciones o necesidad de oxígeno o ventilación) - Infección entre los 15 días de 1ª dosis y los 6 y 12 meses. - Infección entre los 15 días de 2ª dosis y los 6 y 12 meses	- Hospitalización entre los 14 días de la vacuna y los 12 meses - Títulos de Ac neutralizantes de VRS a los 24 meses - Concentración de "unidades de unión" a Ac a los 24 meses. - Ratio de Ac neutralizantes a los 24 meses
Criterios de Inclusión	- Edad igual o mayor de 60 años - Pueda completar los requerimientos del protocolo - Patologías crónicas estables	- Edad igual o mayor de 60 años - Capaz de completar el seguimiento - Enfermedades estables - Independientes para AVD	- Edad igual o mayor de 60 años - Capaz de completar el seguimiento - Presentar al menos 1 enfermedad crónica estable - IMC > 18
Criterios de exclusión	- Estados de inmunosupresión o inmunodeficiencia - Hipersensibilidad a algún componente de la vacuna o al látex - Enfermedad crónica grave o inestable - Demencia o deterioro cognitivo moderado/grave - Situación especial a criterio Del investigador - Vacunación previa del VRS o en los últimos 30 días con otra vacuna - Administración de inmunosupresores o inmunomoduladores - Tratamiento con más de 20 mg/día de prednisona	- Diástasis hemorrágica o contraindicación de inyecciones im - Hipersensibilidad a algún componente de la vacuna - Cáncer con metástasis, enfermedad renal terminal o cardiopatía inestable - Situación especial a criterio del investigador - Inmunodeficiencia - Condición médica o psiquiátrica que impida completar el estudio - Administración de inmunosupresores o inmunomodulardes - Tratamiento con más de 10 mg/día de prednisona - Transfusiones realizadas en menos de 60 días - Vacunación previa del VRS	- Participar en otro estudio en los 6 meses anteriores - Reacción grave a vacuna previa - Guillen-Barre en los 6 meses posteriores a vacuna de la gripe
Países Europeos	Bélgica, Estonia, Finlandia, Alemania, Italia, Polonia, Rusia, Reino Unido y España	Finlandia y Holanda	Bélgica, Finlandia, Alemania, Polonia, España y Reino Unido
Dirección Web	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04886596	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05035212	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05127434?term=moderna&cond=rsv&draw=2&rank=2

hisopo positivo para VRS detectado por R polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

En este estudio se incluyen personas de 60 y más años que residen la comunidad o en centros residenciales para mayores y entre los criterios de exclusión de relativo impacto en la población de mayores destacan la presencia de enfermedad crónica grave o inestable y la existencia de demencia o deterioro cognitivo moderado/grave. A este respecto, en el protocolo de estudio recomiendan a los investigadores utilizar los test de evaluación cognoscitiva Mini-Mental State Examimation (MMSE), Mini-Cog o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), para determinar el grado de deterioro cognitivo.

Así mismo, evalúan situaciones de fragilidad en los participantes mediante el test de la velocidad de la marcha y analizan la eficacia de la vacuna estratificando a los participantes en los grupos robusto, prefrégil y frágil.

Pfizzer ha realizado un estudio dirigido a evaluar eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna RSVpreF para prevenir la IRVB causada por VRS en adultos [58]. Diseñan un estudio inicial con una dosis vacuna y dos subestudios: a) con una dosis revacunación al año; b) con una dosis de revacunación a los dos años.

El objetivo principal es comparar con respecto a placebo el número de participantes con primer episodio de IRVB asociada a VRS en la primera temporada de riesgo de contagio, con un marco temporal desde el día 15 después de la vacunación hasta el final de la visita de la temporada 1.

La presencia de VRS debe ser confirmada por (RT-PCR) y la IRVB se define de dos formas: presencia de 2 o más signos/síntomas de infección de vías respiratorias inferiores y presencia de 3 o más signos/síntomas de infección de vías respiratorias inferiores.

Se incluyen personas de 60 y más años en situación de independencia para actividades de la vida diaria. Como criterios de exclusión destacan la existencia de cardiopatía inestable o el tratamiento crónico con más de 10 mg/día de prednisona.

Moderna ha promovido un estudio dirigido a evaluar eficacia y seguridad de la vacuna mRNA-1345 para el VRS en adultos mayores de 60 años [59]. Diseñan un estudio con una dosis de vacuna con el objetivo principal de analizar seguridad, tolerabilidad y eficacia de la vacuna en la prevención de un primer episodio de IRVB por VRS desde los 14 días posteriores a la inyección hasta los 12 meses de seguimiento.

Entre los objetivos primarios destacan: síntomas locales y generales en los 7 primeros días de vacunación, eventos adversos en los 28 días tras vacunación e infección entre los 15 días y los 12 meses tras la vacunación

Como criterios de inclusión propusieron una edad igual o mayor de 60 años, ser capaz de completar el seguimiento, presentar al menos 1 enfermedad crónica estable y tener un índice de masa corporal IMC superior a 18 Kg/m^2. Como criterios de exclusión generales defínanle participar en otro estudio en los 6 meses anteriores, reacción previa grave a alguna vacuna y haber presentado un Guillen-Barre en los 6 meses posteriores a ser vacunado de la gripe.

Otros ensayos clínicos relevantes, actualmente en fase 1 y 2, son los promovidos por Janssen y Bavarian Nordic.

Ambos realizados en personas mayores de 60 años, el primero estudia la eficacia de la vacuna activa basada en Ad26.RSV.preF en la prevención la IRVB por VRS y el segundo analiza la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna recombinante MVA-BN-RSV contra la infección por VRS [60,61].

Evidencia actual de las vacunas

La vacuna Arexvy de GSK esta formada por el antígeno RSVPreF3 y un adyuvante liposomal AS01. Este último, en estudios fase 1 y 2, ha demostrado potenciar la formación de anticuerpos neutralizantes y células T CD4+ específicas contra el VRS.

En el ensayo clínico "AReSVi-006 Study" [62] se detectó una eficacia media del 82.6%, siendo mayor en personas del grupo de edad 70-79 años y en prefrágiles. En sujetos mayores de 80 años y frágiles no se pudo realizar un análisis objetivo por la existencia de pocos casos de VRS y menor tiempo de seguimiento (Tabla 2).

Durante el seguimiento se diagnosticaron 7 casos en el grupo de vacunados y 40 casos en el grupo placebo (incidencia acumulada de 1/1000 participantes/año vs 5,8/1000 participantes/año).

La reacción adversa local más frecuentes fue el dolor y a nivel general fueron fatiga, mialgia y fiebre. No se detectaron diferencias significativas respecto a los eventos adversos graves ni a la mortalidad durante el seguimiento.

El estudio sigue abierto para evaluar la eficacia de la revacunación al año y la protección a largo plazo durante varios años.

La vacuna Abrysvo de Pfizzer está formada por el compuesto RSVpreF que contiene cantidades iguales de dos antígenos preF (cepas de los subgrupos A Ontario y B Buenos Aires).

En el ensayo clínico "RENOIR" [63], pasados 7 meses de seguimiento tras la inoculación, se detectó una eficacia media del 66.7%, cuando se definían los casos de IRVB en base a la presencia de dos o más signos o síntomas, y del 85.7% cuando se definía en base a la presencia de 3 o más signos o síntomas (Tabla 2).

Durante el seguimiento se diagnosticaron 11 casos con dos o más signos/síntomas en el grupo de vacunados y 33 casos en el grupo placebo (incidencia acumulada de 1,19/1000 participantes/año vs 3,58/1000 participantes/año). Así mismo, se detectaron 2 casos con tres o más signos/síntomas en el grupo de vacunados y 14 casos en el grupo placebo (incidencia acumulada de 0,22/1000 participantes/año vs 1,52/1000 participantes/año)

Las reacciones adversas fueron mínimas y no se detectaron diferencias significativas respecto a los eventos adversos graves ni a la mortalidad durante el seguimiento.

En base a estos ensayos clínicos, el pasado mes de mayo la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de los EEUU) aprobó la vacuna VRS de GSK (Arexvy) para adultos mayores de 60 años y, posteriormente, la vacuna VRS de Pfizer (Abrysvo) para adultos mayores de 60 años

9.10 Conclusiones

En adultos mayores, las infecciones respiratorias por VRS se han constituido como un problema médico de gran impacto en los sistemas de salud. Hasta el momento actual, la infección por este patógeno pasaba desapercibida

Tabla 2. Ensayos clínicos publicados

	GSK	Pfizzer
Nombre	Arexvy	Abrysvo
Randomización	1:1 (vacuna RSVPreF3 vs placebo)	1:1 (vacuna RSVpreF vs placebo)
Vacuna	Antígeno RSVPreF3 (120 µg) Adyuvante liposomal AS01 (25 µg de 3-O-desacyl-4′-monophosphoryl lipid A y 25 µg de Quillaja saponaria Molina, fraction 21 o QS21)	Antígeno RSVpreF (120 µg) Antígeno VRS A (Ontario) y VRS B (Buenos Aires)
N	24.966 (12.467 vacuna vs 2.499 placebo)	34.284 (17.215 vacuna vs 17.069 placebo)
Edad media	69,5±6,5	68,3±6,16
Mayores de 70 años Mayores de 80 años	44,1% 8,2%	37,4% 5,6%
Sexo femenino	52%	49,2%
Institucionalizados	1,3%	
Fragilidad: robusto prefrágil frágil	 59,9% 38,4% 1,5%	
Índice de Charlson	3.2±1.2	
Patología previa: cardiorespiratoria endocrinometabólica renal	 20% 25,7%	 24,7% 19% 2,8%
Tiempo medio de seguimiento	6,7 meses	7 meses
Eficacia: total para ERTI con ≥ 2 síntomas para ERTI con ≥ 3 síntomas 70-79 años 70-79 años (≥ 2 síntomas) 70-79 años (≥ 3 síntomas) para casos severos prefrágiles	 82,6% [57,9%-94,1%] 93,8% [60,2%-99,9%] 94,1% [62,4%-99,9%] 92,9% [53,4%-99,8%]	 66.7% [28,8%-85,8%] 85,7% [32%-98,7%] 77,8% [18,7%-98,1%] 100% [100%-573,8%]
Seguridad: dolor eritema fatiga mialgia cefalea fiebre Efectos adversos graves Mortalidad	 69,9% vs 9,3% 7,5% vs 0,8% 33,6% vs 16,1% 28,9% vs 8,2% 27,2% vs 12,6% 2% vs 3% 4,2% vs 4% 0,4% vs 0,5%	 0,5% vs 0,3% 0,2% vs <0,1% 0,3% vs 0,3% 0,2% vs 0,1% 0,5% vs 0,5% 0,2% vs 0,2% 2,3% vs 2,3% 0,3% vs 0,3%
Inmunogenicidad: IgG específica RSVPreF3 AC neutralizante VRS A AC neutralizante VRS B	 Δ 13,1 Δ 10,2 Δ 8,6	
Referencias	https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209604	https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213836

ya que se establecía que el virus de la gripe era el responsable de la mayoría de casos de infección. Sin embargo, el perfeccionamiento y sistematización de las pruebas diagnósticas nos ha confirmado que se estaba realizando un infradiagnóstico de las infecciones por VRS, condicionando una minusvaloración de su influencia sobre la carga de enfermedad y el consumo de recursos sanitarios.

El riesgo de presentar infección respiratoria grave por VRS aumenta con la edad y se hace especialmente relevante en personas mayores frágiles. Además, sobre este tipo de pacientes la infección respiratoria por VRS va a condicionar mayor riesgo de visita a urgencias, hospitalización, complicaciones, decondicionamiento, institucionalización y mortalidad.

La prevención primaria mediante la inoculación de una vacuna frente al VRS en personas mayores se ha mostrado eficaz en la disminución del número de casos. De esta forma, una adecuada política de vacunación de este grupo etario podrá contribuir a disminuir el consumo de recursos y el gasto sanitario, a la vez que aumentará la calidad de vida de las personas mayores y sus familiares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, et al. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in acommunity. J Gen Virol 1998; 79 (Pt 9):2221.
2. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. J Infect Dis 1997; 175:814.
3. Rima B, Collins P, Easton A, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. J Gen Virol 2017; 98:2912.
4. Gilca R, De Serres G, Tremblay M, et al. Distribution and clinical impact of human respiratory syncytial virus genotypes in hospitalized children over winter seasons. J Infect Dis 2006; 193:54.
5. Spence L, Barratt N. Respiratory syncytial virus associated with acute respiratory infections in Trinidadian patients. Am J Epidemiol 1968; 88:257.
6. Staat MA, Henrickson K, Elhefni H, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus- associated lower respiratory infection and apnea in infants presenting to the emergency department. Pediatr Infect Dis J 2013; 32:911.
7. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), AmericanAcademy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.628.
8. Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. Infect Immun 1981; 33:779.
9. King JC Jr, Burke AR, Clemens JD, et al. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children.Pediatr Infect Dis J 1993; 12:733.
10. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. J Infect Dis 1991; 163:693.
11. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. N Engl J Med 1979; 300:530.
12. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, et al. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus.J Pediatr 2009; 154:296.
13. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. N Engl J Med 1979; 300:530.
14. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, et al. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. Mod Pathol 2007; 20:108.
15. Hoffman SJ, Laham FR, Polack FP. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. Microbes Infect 2004; 6:767.
16. Aherne W, Bird T, Court SD, et al. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. J Clin Pathol1970; 23:7.
17. Hall WJ, Hall CB, Speers DM. Respiratory syncytial virus infection in adults: clinical, virologic, and serial pulmonary function studies. AnnIntern Med 1978; 88:203.

18. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child 1986;140:543.

19. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infectionsin previously healthy working adults. Clin Infect Dis 2001; 33:792.

20. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review. Crit Care 2006; 10:R107.

21. Uren EC, Williams AL, Jack I, Rees JW. Association of respiratory virus infections with sudden infant death syndrome. Med J Aust 1980;1:417.

22. Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, et al. A Distinct Low Lung Function Trajectory from Childhood to the Fourth Decade of Life. Am J RespirCrit Care Med 2016; 194:607.

23. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. AmJ Respir Crit Care Med 1999; 160:791.

24. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, et al. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. Clin Infect Dis 2019; 69:197.

25. Hertz MI, Englund JA, Snover D, et al. Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: a clinical approach and review of the literature. Medicine(Baltimore) 1989; 68:269.

26. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med 2009;360:588.

27. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: aprospective birth cohort study. Lancet Respir Med 2023; 11:341.

28. Caballero MT, Bianchi AM, Nuño A, et al. Mortality Associated With Acute Respiratory Infections Among Children at Home. J Infect Dis2019; 219:358.

29. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, et al. Mortality due to Respiratory Syncytial Virus. Burden and Risk Factors. Am J Respir CritCare Med 2017; 195:96.

30. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA2003; 289:179.

31. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults.Clin Microbiol Rev 2000; 13:371.

32. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, et al. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. Clin Infect Dis 2019; 69:197.

33. Belongia EA, King JP, Kieke BA, et al. Clinical Features, Severity, and Incidence of VRS Illness During 12 Consecutive Seasons in a Community Cohort of Adults ≥60 Years Old. Open Forum Infect Dis 2018; 5:ofy316.

34. Colosia AD, Yang J, Hillson E, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. PLoS One 2017; 12:e0182321.

35. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. J Pediatr 2003; 143:S118.

36. Houben ML, Bont L, Wilbrink B, et al. Clinical prediction rule for VRS bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study. Pediatrics 2011; 127:35.

37. Checchia PA, Paes B, Bont L, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. Infect Dis Ther 2017; 6:37.

38. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. Infect Dis Ther 2017; 6:383.

39. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr 1992; 121:348.

40. El Saleeby CM, Somes GW, DeVincenzo JP, Gaur AH. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: theimportance of lymphopenia and young age. Pediatrics 2008; 121:235.

41. Anderson NW, Binnicker MJ, Harris DM, et al. Morbidity and mortality among patients with respiratory syncytial virus infection: a 2-year retrospective review. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 85:367.

42. López EL, Ferolla FM, Toledano A, et al. Genetic Susceptibility to Life-threatening Respiratory Syncytial Virus Infection in Previously

43. Healthy Infants. Pediatr Infect Dis J 2020; 39:1057. Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C. VRS testing in bronchiolitis: whichnasal sampling method is best? Arch Dis Child 2005; 90:634.

44. Englund JA, Piedra PA, Jewell A, et al. Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. J ClinMicrobiol 1996; 34:1649.

45. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and theAmerican Society for Microbiology. Clin Infect Dis 2018; 67:e1.

46. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol 2015;53:3738.

47. Deming DJ, Patel N, McCarthy MP, et al. Potential for palivizumab interference with commercially available antibody-antigen based respiratory syncytial virus diagnostic assays. Pediatr Infect Dis J2013; 32:1144.

48. Puppe W, Weigl JA, Aron G, et al. Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tractpathogens. J Clin Virol 2004; 30:165.

49. Allen KE, Chommanard C, Haynes AK, et al. Respiratory syncytial virus testing capabilities and practices among National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System laboratories, United States, 2016. J Clin Virol 2018; 107:48.

50. Greensill J, McNamara PS, Dove W, et al. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Emerg Infect Dis2003; 9:372.

51. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratorysyncytial virus infection. Pediatrics 2014; 134:e620.

52. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD006602.

53. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics 2014; 134:e1474.

54. Kim, H. W., Canchola, J. G., Brandt, C. D., Pyles, G., Chanock, R. M., Jensen, K., & Parrott, R. H. (1969). Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *American journal of epidemiology*, 89(4), 422–434. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955

55. Graham B. S. (2023). The Journey to RSV Vaccines - Heralding an Era of Structure-Based Design. *The New England journal of medicine,* 388(7), 579–581. https://doi.org/10.1056/NEJMp2216358

56. Jenkins, V. A., Hoet, B., Hochrein, H., & De Moerlooze, L. (2023). The Quest for a Respiratory Syncytial Virus Vaccine for Older Adults: Thinking beyond the F Protein. *Vaccines*, 11(2), 382. https://doi.org/10.3390/vaccines11020382

57. ClinalTrial NCT04886596. GlaxoSmithKline. 2023. Efficacy Study of GSK's Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in Adults Aged 60 Years and Above. Acceso agosto de 2023. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04886596

58. ClinalTrial NCT05035212. Pfizzer. 2023. Study to Evaluate the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of RSVpreF in Adults. (RENOIR). Acceso agosto de 2023. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05035212

59. ClinalTrial NCT05127434. Moderna. 2023. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of mRNA-1345 Vaccine Targeting Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Adults ≥60 Years of Age. Acceso agosto de 2023. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05127434?term=moderna&cond=rsv&draw=2&rank=2

60. ClinalTrial NCT04908683. Janssen. 2023. A Study of an Adenovirus Serotype 26 Pre-fusion Conformation-stabilized F Protein (Ad26. RSV. preF) Based Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in the Prevention of Lower Respiratory Tract Disease in Adults Aged 60 Years and Older (EVERGREEN). Acceso agosto de 2023. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04908683

61. ClinalTrial NCT04752644. Bavarian Nordic. 2023. Phase 2a Study of MVA-BN-RSV Vaccination and RSV Challenge in Healthy Adults. Acceso agosto de 2023. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04752644

62. Papi, A., Ison, M. G., Langley, J. M., Lee, D. G., Leroux-Roels, I., Martinon-Torres, F., Schwarz, T. F., van Zyl-Smit, R. N., Campora, L., Dezutter, N., de Schrevel, N., Fissette, L., David, M. P., Van der Wielen, M., Kostanyan, L., Hulstrøm, V., & AReSVi-006 Study Group (2023). Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. The New England journal of medicine, 388(7), 595–608. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209604

63. Walsh, E. E., Pérez Marc, G., Zareba, A. M., Falsey, A. R., Jiang, Q., Patton, M., Polack, F. P., Llapur, C., Doreski, P. A., Ilangovan, K., Rämet, M., Fukushima, Y., Hussen, N., Bont, L. J., Cardona, J., DeHaan, E., Castillo Villa, G., Ingilizova, M., Eiras, D., Mikati, T.,… RENOIR Clinical Trial Group (2023). Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. The New England journal of medicine, 388(16), 1465–1477. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213836

64. Reina J, Iglesias C. Nirsevimab: hacia la inmunización universal de la población infantil frente al virus respiratorio sincitial. Vacunas. 2023;24(1):68–73

65. Grupo de Trabajo utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, julio 2023.

66. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia en Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación 2021.

67. Teirlinck AC, Broberg EK, Berg AS, Campbell H, Reeves RM, Carnahan A, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. Eur Respir J. 2021 Oct 1;58(3):2003766.

68. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. Sci Transl Med. 2017;9(388):eaaj1928.

69. Griffin MP, et al. N Engl J Med. 2020;383(5):415-425.

70. Hammitt LL, et al. N Engl J Med. 2022;386(9):837-846.

71. Domachowske J, et al. N Engl J Med. 2022;386(9):892-894.

72. Sim . EAF et al., Lancet Child Adol. 2023;S2352-4642(22)00321-2.

73. Nirsevimab para la prevención de VRS en todos los lactantes. ACIP minutes, 2022 Oct 20.

74. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late preterm infants. N Engl J Med. 2023 Apr 5.

75. SB Drysdale, (2023, May 8–12). A Phase 3 randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) in infants (HARMONIE) [Oral presentation]. ESPID 2023: Lisbon, Portugal.

10. PRINCIPALES VACUNAS Y RECOMENDACIONES PARA VIAJEROS

Guzmán Tamame González

10.1 Introducción [1,2]

Cada día millones de personas viajan internacionalmente por todo el mundo. Según las estadísticas de la Organización Mundial del Turismo de las Naciones Unidas, hay 1.400 millones de viajeros internacionales que, cada año, cruzan las fronteras a pie, en coche, tren, barco o avión. Este movimiento mundial pone a millones de personas en riesgo de contraer enfermedades transmisibles, especialmente a las que van a países y regiones con enfermedades endémicas, a las que no son inmunes y, además, una vez infectadas pueden transmitirlas durante el viaje o al regreso a su lugar de origen.[3]

La vacunación del viajero es una de las estrategias principales para la prevención de las enfermedades infecciosas durante un viaje internacional. El riesgo de contraer una determinada enfermedad infecciosa depende del área que se visite, de las características del viaje, del viajero y de la enfermedad infecciosa.

Las enfermedades infecciosas relacionadas con los viajes son frecuentes, difíciles de diagnosticar en muchas ocasiones y, a menudo, prevenibles. La vacunación es la principal herramienta para reducir este riesgo, y en las enfermedades en las que no se dispone de ellas es necesaria la quimioprofilaxis además de las medidas preventivas.

Por estos riesgos, organismos nacionales e internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), insisten en la recomendación de vacunar completamente a los viajeros para reducir el impacto en las personas y en los países.[8]

La OMS clasifica las vacunas que se pueden utilizar en los viajeros en tres grupos (Tabla I):

Desde el punto de vista individual, antes de recomendar una vacuna hay que tener en cuenta que ninguna es efectiva al 100%, ni completamente segura, ya que los viajes y los viajeros son diferentes, y por eso el plan de vacunación del viajero tiene que ser individualizado.

Los objetivos fundamentales del plan vacunal son:

1. Actualizar las vacunaciones rutinarias.
2. Proporcionar las inmunizaciones específicas en función de cada viajero y cada viaje, de las posibles interacciones entre

Tabla I. Vacunas en viajeros internacionales

Rutinarias	Exigidas por ley	Recomendadas según circunstancias
– *Haemophilus influenzae* – Hepatitis B – Poliomielitis – Sarampión, parotiditis, rubéola – Tétanos, difteria, tos ferina – Varicela	– Fiebre amarilla – Enf. meningocócica* – Poliomielitis**	– Cólera – Encefalitis japonesa – Encefalitis por garrapata – Fiebre tifoidea – Gripe – Hepatitis A – Hepatitis B – Rabia – Tuberculosis – BCG

* Exigida por Arabia Saudí frente a los serogrupos A, C, W135 e Y del meningococo para los peregrinos a La Meca o Medina (Hajj y Umrah). Los requisitos se publican anualmente en la web del ministerio de exteriores saudí: https://www.moh.gov.sa/en/Hajj/HealthGuidelines/HealthGuidelinesDuringHajj/Pages/HealthRequirements.aspx)

** Algunos países libres de polio exigen la vacunación a viajeros procedentes de zonas endémicas de forma temporal para reducir la propagación internacional de la poliomielitis.

vacunas o con medicamentos y de la fecha de partida.

10.2 Consulta preparatoria para viajeros a destinos internacionales [4,5]

La realización de un viaje requiere de una adecuada preparación sanitaria según el país de destino, el estado de salud del viajero y el tipo de viaje, previendo aquellas necesidades que puedan surgir durante el mismo.

La consulta médica preparatoria del viaje internacional ofrece una oportunidad clave para concienciar al viajero sobre los riesgos que pueden aparecer durante el viaje (Tabla II)

Los objetivos primordiales de la consulta son [2,6]:

1. Valorar la salud del viajero,
2. Revisar el plan de viaje, dar consejos personalizados de prevención y educar al viajero en el conocimiento de las enfermedades transmisibles y los riesgos medioambientales.
3. Revisar su carné vacunal para ponerlo al día si fuese necesario y decidir si precisa alguna vacuna específica por sus condiciones personales, de salud o de su viaje.
4. Prescribir las vacunas necesarias para las enfermedades inmunoprevenibles, la quimioprofilaxis y los medicamentos necesarios para el autotratamiento.

Tabla II. Determinación de los factores de riesgo en la consulta preparatoria

VALORACIÓN DEL ESTADO DE LA SALUD DEL VIAJERO	
Historial médico	• Edad, sexo, profesión y filiación • Estado de salud y enfermedades previas • Alergias (especialmente a vacunas, proteína de huevo y látex) • Medicación crónica • Hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y otras drogas) • Hábitos de riesgo
Situaciones especiales	• Embarazo y lactancia • Discapacidad • Inmunodepresión • Edad avanzada • Enfermedades psiquiátricas • Cirugía reciente • Evento cardiovascular o cerebrovascular reciente
Vacunaciones previas	• Rutinarias y específicas del viajero • Fechas y efectos secundarios
Problemas de salud en viajes previos	• Profilaxis frente a malaria • Mal de altura, diarrea del viajero, etc.
ANÁLISIS DEL ITINERARIO Y CARACTERÍSTICAS DEL VIAJE	
Itinerario	• Países y regiones específicas • Entorno rural o urbano
Tiempo	• Duración, estación y fechas del viaje
Motivo del viaje	• Turismo, negocios, visita a familiares o amigos • Cooperación, voluntariado, misionero, militar, apoyo en desastres • Investigación, educación, deporte • Aventura, peregrinaje, adopción • Turismo sanitario
Estilo	• Viajero independiente o en grupo organizado • Transportes que utilizar • Tipo de residencia (hoteles, casas particulares, tienda de campaña) • Infraestructura sanitaria en el país de destino
Actividades especiales	• Alpinismo, buceo, cruceros, rafting, deportes extremos.

5. Conseguir que el viajero sea capaz de gestionar su propia salud en situaciones de carencia o escasez de infraestructuras o recursos sanitarios.

Algunas consideraciones para tener en cuenta son:[3,7]

- Las vacunas tardan un mínimo de 10 a 14 días en ser efectivas por lo que hay que planificar todos los aspectos sanitarios de la prevención con una antelación mínima de 4-6 semanas antes de la fecha de partida.
- Cualquier viajero con una enfermedad crónica tiene que llevar la medicación necesaria para todo el viaje, guardada en el equipaje de mano, dentro de sus envases originales, y, como precaución ante pérdida o robo, también por duplicado en el equipaje facturado.
- Llevar consigo los informes médicos, con diagnósticos y tratamientos, también en formato electrónico, y los certificados de las vacunas. Asimismo, es conveniente incluir un botiquín con medicamentos y material sanitario básico.
- Pedir información sobre los convenios recíprocos en materia de asistencia sanitaria entre el país de residencia y el país de destino. Se puede consultar en las Direcciones Provinciales del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS)
- Contratar un seguro médico especial de viajes en aquellos destinos donde los riesgos sanitarios son importantes y la asistencia médica no es adecuada o accesible.
- Algunas enfermedades tropicales no se manifiestan inmediatamente y pueden aparecer bastante tiempo después del regreso. En el caso de que se necesite acudir a una consulta médica, deberá informarse que se ha realizado un viaje en los últimos 12 meses a una zona tropical o país en vías de desarrollo.

10.3 Valoración especializada [6]

Cualquier viajero que tenga intención de visitar un país en desarrollo debe acudir a un centro especializado en medicina del viajero en las 4-6 semanas previas al viaje, o incluso antes si se prevé un viaje de larga duración o el motivo es para trabajar en el extranjero. No obstante, los viajeros de última hora también pueden beneficiarse de una consulta médica, incluso el día de partida.

La valoración especializada se realiza en los Centros de Vacunación Internacional dependientes de los Servicios de Sanidad Exterior. Estos centros son los únicos autorizados por la OMS para la administración de vacunas sujetas a Reglamentación Sanitaria Internacional y para expedir el Certificado Internacional de Vacunación que puede ser exigido por las autoridades del país que se visita [8]. www.msc.es/salud/exterior/consejos/centros/home.htm)

El carácter epidémico y cambiante de las enfermedades importadas exige una información periódica actualizada. La OMS y los CDC editan anualmente un manual, y lo actualizan con publicaciones periódicas semanales (“Weekly Epidemiological Record” de la OMS, y “Blue Sheet”, de los CDC), a los cuales se puede acceder en: http://www.cdc.gov/travel/index.htm, http://www.who.int/ith

10.4 Recomendaciones de vacunación en viajeros mayores [7, 9,10]

10.4.1 Incremento del número de viajeros mal vacunados

Los viajeros mayores constituyen una proporción cada vez mayor de viajeros internacionales y, a menudo, la cobertura de vacunación en este grupo de edad es baja. En la mayoría de los casos, la vacunación de viajeros sanos de edad avanzada no se diferencia de la vacunación de los adultos más jóvenes. Sin embargo, surgen consideraciones especiales, para las personas de edad avanzada que no han sido completamente inmunizados en el pasado y/o que tienen problemas médicos previos.

Las personas mayores a menudo no recuerdan con exactitud los antecedentes de infecciones previas y las vacunas administradas y, además, muchas nunca han sido vacunadas en los programas rutinarios de inmunización infantil.

La vacuna contra el tétanos/difteria está puesta en muchos casos.

La inmunización contra la poliomielitis entró en vigor en la década de los 60 y la mayoría de los adultos nacidos con anterioridad no fueron vacunados, aunque muchos pueden haber adquirido la inmunidad natural tras contacto temprano con poliovirus salvajes.

Las personas de edad avanzada en todo el mundo pueden haber adquirido inmunidad natural frente a la hepatitis A.

10.4.2 El envejecimiento del sistema inmunológico

El sistema inmunológico sufre cambios con la edad (inmunosenescencia), tanto a nivel celular como humoral, que determinan a menudo que la respuesta frente a los microorganismos causantes de las enfermedades infecciosas sea más débil y lenta y de menor duración que en las personas más jóvenes, lo que supone un mayor riesgo de infección y, por otro lado, un menor periodo de inmunogenicidad tras la vacunación. Por otra parte, hay que tener en cuenta que existe una gran variación individual y que no hay un límite de edad por encima del cual las vacunas se consideren contraindicadas.

10.4.3 Vacunas para personas de edad avanzada

La mejora de las estrategias de vacunación, los nuevos adyuvantes y las nuevas vacunas desarrolladas específicamente para el sistema inmune en la edad avanzada contribuyen a superar las limitaciones de la inmunosenescencia. Por ejemplo, las vacunas de la gripe y del herpes zóster, elaboradas con una mayor concentración de antígeno y/o con adyuvantes, se han desarrollado específicamente para la población de edad avanzada.

El periodo de inmunogenicidad habitualmente se reduce por lo que se pueden acortar los intervalos de refuerzo recomendados para este grupo de edad, como es el caso de las vacunas frente a la encefalitis transmitida por garrapatas.

10.4.4 Vacunas de especial relevancia para las personas mayores

Las vacunas más relevantes para las personas mayores son las de la difteria/tétanos/tosferina, la gripe estacional, las antineumocócicas y la del herpes zóster.

La vacuna de la difteria/tétanos/tosferina se puede administrar cada 10 años, incluso después de una pauta de vacunación incompleta hay que continuar con la siguiente dosis.

La de la gripe estacional cobra especial relevancia por las posibles complicaciones cardiovasculares

La vacunación frente a la gripe estacional es imprescindible por el riesgo para presentar infecciones graves. En individuos sanos, las vacunas antineumocócicas (VNC13, VNC 15, VNC 20 y VNP23) se aplican sólo una vez, aunque en individuos inmunocomprometidos se deben considerar 1 o 2 refuerzos. Desafortunadamente, la protección tras la vacunación frente a la enfermedad neumocócica, así como frente a la gripe estacional, disminuye con la edad por lo que la eficacia de estas vacunas es menor.

La mayoría de las personas nacidas antes de 1970 padecieron una infección natural frente al sarampión, rubéola y parotiditis, por lo que se considera que tienen inmunidad de por vida frente a estas enfermedades.

La mayoría de los adultos también son inmunes tras contacto natural frente a la varicela, pero esta protección no se extiende al virus herpes zóster. Alrededor de un 30% de personas desarrollarán zóster durante su vida, debido principalmente a la inmunosenescencia. Por esta razón, algunos países recomiendan la vacunación del herpes zóster para todos los adultos mayores de 60 años. A pesar de que la vacuna es segura y eficaz contra el herpes zóster y la neuralgia post-herpética, los datos disponibles sugieren que la inmunidad desaparece a largo plazo.

Para quienes viajen a ciertos países de África, de América Central y del Sur, donde se requiere la vacunación frente a la fiebre amarilla, y aunque en general esta vacuna viva atenuada es muy segura, pueden aparecer eventos adversos graves con la primovacunación, particularmente en personas de edad avanzada. Por lo tanto, una evaluación del riesgo-beneficio debe preceder a la posible vacunación de fiebre amarilla en personas a partir de los 60 años.

10.4.5 Viajeros con enfermedades crónicas

Los viajeros con enfermedades crónicas que determinan un deterioro de la inmunidad, como el cáncer, la diabetes mellitus, la infección por VIH y el tratamiento con inmunosupresores, pueden tener riesgo de complicaciones severas tras la administración de las vacunas que contienen microorganismos vivos. Por lo tanto, puede ser recomendable evitar vacunas como las del sarampión, la poliomielitis, la fiebre amarilla, la varicela y la BCG en estos viajeros. Para los viajes a un país donde es obligatoria la vacunación de la fiebre amarilla, es necesario llevar un certificado médico de la exención.

Los viajeros con enfermedades cardiovasculares y/o respiratorias crónicas, inmunosupresión o diabetes mellitus tienen un alto riesgo de padecer gripe grave y sus complicaciones, por lo que es recomendable la vacunación anual regular. Para los viajes de un hemisferio a otro, se debe proceder a la vacunación tan pronto como sea posible antes de la salida, durante las dos semanas previas, o inmediatamente después de la llegada al destino. La vacuna antigripal utilizada en un

hemisferio generalmente protege contra los principales virus que han estado circulando en otras partes del mundo, incluso en el hemisferio opuesto.

Para las personas que carecen de un bazo funcional, se recomienda considerar las siguientes vacunas adicionales: hepatitis B, meningococos (vacuna conjugada C o vacuna conjugada tetravalente) y neumococos, además de la vacunación regular contra la gripe.

10.4.6 Combinaciones y coadministración de vacunas

Con frecuencia, son necesarias las combinaciones y la coadministración de las vacunas. Al respecto, las inactivadas generalmente no interfieren con otras vacunas inactivadas o vivas. Como precaución, la administración de inyecciones múltiples en una sola visita requiere hacerlo en sitios diferentes, con un espaciamiento mínimo de 2,5 cm para cada inyección, con el fin de diferenciar cualquier posible reacción local.

Las recomendaciones de vacunación para viajeros internacionales se resumen en la Tabla III:

10.5 Vacunas en desarrollo [3]

Hay otras enfermedades transmisibles que representan una amenaza para los viajeros internacionales y para las que todavía no existen vacunas eficaces o disponibles comercialmente.

10.5.1 Vacuna contra el ébola

Actualmente, sólo hay una vacuna en investigación disponible para el virus del ébola. Es conocida como rVSV-ZEBOV, desarrollada utilizando el virus de la estomatitis vesicular y genéticamente diseñada para incluir un componente de la variante del virus del ébola Zaire. Todavía no tiene licencia, pero la OMS la autoriza como uso compasivo para las personas de alto riesgo en zonas con brotes de causados por la cepa Zaire del virus del ébola y en concreto para contactos de un paciente infectado, contactos de contactos y personal sanitario en atención de primera línea. Los potenciales beneficiarios para la vacuna incluyen niños mayores de 1 año y personas adultas no embarazadas. Los efectos adversos pueden ser cefalea, fatiga, fiebre leve y mialgia. La vacuna puede ser efectiva hasta 12 meses y no hay datos suficientes sobre la inmunidad a largo plazo.

10.5.2 Vacuna contra la malaria

Aún no se dispone de una vacuna autorizada contra el paludismo. La RTS,S vaccine es una vacuna conjugada para niños de 5 meses a 17 meses, que actúa frente a la cepa falciparum de la malaria. Según la OMS, los resultados de los ensayos de seguridad y eficacia de la fase 3 de RTS, realizados entre 2009 y 2014 en 7 países del África subsahariana, mostraron que, generalmente, era segura y bien tolerada. Se redujeron en un 29%, tanto el número de niños con malaria grave como la necesidad de transfusión de sangre y, en un 39%, el número de casos de paludismo durante 4 años de seguimiento. Las reacciones adversas fueron: convulsiones febriles, mayor riesgo de meningitis y de malaria cerebral. En 2019 comenzaron los ensayos en fase 4 de la vacuna en Malawi, Kenia y Ghana.

10.5.3 Vacuna contra el dengue

DEl dengue es una enfermedad tropical que se transmite por la picadura del mosquito Aedes aegypty. Además de la transmisión por la picadura del mosquito, se han descrito vías alternativas

Tabla III. Recomendaciones de vacunación en viajeros internacionales

VACUNA	RECOMENDACIÓN
Difteria, tétanos, tosferina	• Difteria: zonas endémicas (India, Indonesia, Irán, Pakistán, Nepal, Nigeria y países de la antigua Unión Soviética). • Tétanos: distribución universal. • Tosferina: frecuente en países donde la vacunación no es sistemática. • No vacunados: 3 dosis en pauta 0, 1 y 6 meses. • Los que hubieran recibido previamente 5 dosis, administrar 1 dosis de recuerdo de Td siempre que la última dosis de vacuna se hubiera administrado 10 o más años antes.
Poliomielitis	• En zonas endémicas o epidémicas: • No vacunados: completar una serie de 3 dosis de vacuna 1 mes antes de la partida. • Vacunados con última dosis >12 meses antes del viaje poner 1 dosis de refuerzo. • A los viajeros vacunados se les expide un Certificado de Vacunación Internacional
Gripe	• Viajeros >50 años o con alto riesgo de complicaciones no vacunados en otoño-invierno anterior, viajes a los trópicos, organizados con grandes grupos en cualquier época del año y al hemisferio sur en abril-septiembre. • Administrar 1 dosis 2 semanas antes del viaje.
Fiebre tifoidea	• Viajeros a zonas endémicas (subcontinente indio, sudeste asiático, Oriente Medio, África y ciertas zonas de América Central y del Sur) y fuera de las rutas habituales, en viajes de larga estancia (>4 semanas) o en zonas con brote epidémico. Muy recomendable su uso en adultos inmigrantes de áreas endémicas, antes de visitar a parientes y amigos. • Pauta de vacuna vía oral: 3 cápsulas, días 1,3 y 5, al menos 7 días antes del viaje. En Europa y Australia tomar la vacuna cada 3 años en personas que vivan en áreas endémicas en condiciones de repetidas o continuas exposiciones a Salmonelas, y cada año en personas que de países no endémicos y que viajen a otros que sí lo son. • Pauta de vacuna inactivada parenteral: una sola dosis i.m. o s.c. al menos 2 semanas antes del viaje y dosis de refuerzo cada 3 años.
Hepatitis A	• Viajeros nacidos a partir de 1966 a zonas endémicas (todo el mundo, excepto Canadá, Estados Unidos, norte y oeste de Europa, Australia, Nueva Zelanda y Japón), especialmente, fuera de las rutas turísticas habituales o en estancias prolongadas. • Una dosis 2 semanas antes del viaje y una segunda a los 6-12 meses.
Hepatitis B	• Viajero de larga estancia (>6 meses), particularmente si es cooperante sanitario cuando viaja a áreas de endemicidad intermedia o elevada (este y sudeste de Asia, Oriente Medio, África, cuenca amazónica y Sudamérica, excepto cono sur). • Viajeros que vayan a tener relaciones sexuales sin protección con personas potencialmente infectadas. • Viajeros que probablemente puedan necesitar cuidados médicos, dentales u otros tratamientos en centros sanitarios locales. • Tres dosis 1, 2 y 6 meses. Pueden utilizarse pautas rápidas 0,7 y 21 días y recuerdo a los 12 meses.

Tabla III. Recomendaciones de vacunación en viajeros internacionales

VACUNA	RECOMENDACIÓN
Hepatitis A + B	• La combinada de elección en caso de susceptibilidad a los dos virus. • Puede utilizarse pauta rápida: 0, 7, y 21 días y recuerdo a los 12 meses.
Fiebre amarilla	• En países del África subsahariana y de Sudamérica tropical que exigen el certificado de vacunación. • El certificado es válido desde el 10° día de la primovacunación y desde el día siguiente de la revacunación (indicada cada 10 años). • Pauta: 1 dosis de vacuna viva atenuada) vía i.m. o s.c. No es necesaria dosis de recuerdo (Reglamento Sanitario Internacional (11/07/2016)
Enfermedad meningocócica	• Vacuna tetravalente ACYW135 obligatoria para los peregrinos a La Meca y Medina • Recomendable para viajeros a zonas con epidemias causadas por serogrupos A, C, Y o W135 y a zonas endémicas: países del "cinturón de la meningitis" en el África subsahariana. • Una dosis por vía i.m. 2 semanas antes del viaje.
Rabia	• Viajeros de estancia >30 días a zonas endémicas y con riesgo ocupacional: exposición (http://www.who.int/globalatlas/default.asp). • Pauta preexposición en personas no vacunadas previamente: 3 dosis vía i.m. días 1, 7 y 21 o 28 y dosis de recuerdo cada 2-5 años. • La vacuna preexposición no exime de la necesidad de vacunarse en caso de mordedura por animal susceptible de transmitir la rabia.
Cólera	• En Haití, República Dominicana y algunos países de Asia y África en casos de brotes. • Cooperantes en situaciones de catástrofe en áreas altamente endémicas y en condiciones higiénico-sanitarias inadecuadas. • En 1973 fue suprimida del Reglamento Sanitario Internacional como obligatoria. • También como profilaxis de la diarrea del viajero, por su reacción cruzada con la Escherichia coli enterotoxigéna, con protección durante 3 meses después de su toma. • Pauta de la vacuna WC/rBS: 2 dosis v.o, separadas entre 1 y 6 semanas. Dosis de recuerdo a los 2 años si se permanece en área de riesgo.
Encefalitis japonesa	• Viajeros en zonas rurales agrícolas, con alta exposición a picaduras de mosquitos, con estancias superiores a 1 mes. • Pauta: 2 dosis vía i.m. separadas 4 semanas. Completar la pauta al menos 7 días antes de entrar en la zona de riesgo. Entre los 18-65 años existe una pauta rápida de 2 dosis (0 y 7 días). Dosis de refuerzo a los 12-24 meses.
Encefalitis centroeuropea	• Viajeros a zonas rurales o forestales del norte, centro y este de Europa, de abril a noviembre, en especial a personas que practican acampada. • Pauta: 3 dosis vía i.m. (0, entre 1 y 3 meses y entre 6 a 15 meses) Pautas aceleradas: 0, 7, 21 y a los 12-18 meses. Dosis de refuerzo: cada 3-5 años si se permanece en área de riesgo.

como transfusiones de sangre, trasplante, pinchazo, transmisión vertical y por vía sexual (esta última muy infrecuente) Los síntomas, en la mayoría de los casos, suelen ser leves y parecidos a los de una gripe, sin embargo, en un número reducido de pacientes se puede desarrollar una enfermedad grave, que puede provocar fallos orgánicos y hemorragias mortales. Además, el riesgo de sufrir síntomas graves aumenta en personas que se han infectado por segunda vez.

Según la OMS, se producen unos 390 millones de infecciones por dengue cada año en todo el mundo, con una cifra aproximada de fallecimientos que oscila entre los 20.000 y los 25.000 al año, principalmente niños. Antes de 1970, sólo nueve países habían sufrido epidemias graves de dengue, mientras que hoy en día la enfermedad es endémica en más de 100 países, incluidos países europeos.

No existe un tratamiento antiviral para la infección provocada por el virus del dengue y la mayoría de las medidas actuales, enfocadas al control de los mosquitos, no son eficaces para la prevención de la enfermedad.

Existen dos vacunas comercializadas frente al dengue, ambas aprobadas por la EMA, pero sólo una está disponible en España.

Dengvaxia® es una vacuna tetravalente recombinante viva eficaz para las 4 cepas de dengue virus y se administra una serie de 3 dosis con 6 meses de diferencia. Se observó que la eficacia de la vacuna a los 25 meses de la primera dosis era del 79% en pacientes seropositivos para la infección y del 38% en pacientes seronegativos. Actualmente solo está aprobada para su uso en personas de 9 a 45 años que hayan tenido una infección previa por dengue confirmada en laboratorio. En mayo de 2019, fue aprobada por la FDA para su uso en territorios estadounidenses. No está comercializada en nuestro país y en Europa solo está autorizada en regiones donde el dengue es endémico y en personas con infección previa demostrada.

Recientemente el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado la autorización de Qdenga®, una vacuna tetravalente para prevenir la enfermedad provocada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue contra el dengue indicada desde los cuatro años. Así pues, respecto a Dengvaxia®, la vacuna Qdenga® tiene una indicación etaria más amplia.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha actuado como rapporteur en la autorización de esta vacuna, participando activamente durante todo el proceso.

Los beneficios y la seguridad de esta vacuna han sido evaluados en 19 ensayos clínicos que contaron con la participación de más de 27.000 personas, con edades comprendidas entre los 15 meses y los 60 años, tanto de zonas endémicas como no endémicas. Los resultados de los estudios muestran que la vacuna previene la fiebre, las complicaciones graves de la enfermedad y la hospitalización provocada s por cualquiera de los cuatro serotipos del virus.

Las sospechas de reacciones adversas que se han notificado con mayor frecuencia, tras la administración de cualquier dosis de esta vacuna, han sido dolor localizado en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, dolor muscular y malestar general. Esta información se puede consultar en:

https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-respalda-el-uso-de-una-nueva-vacuna-contra-el-dengue/

El grupo de trabajo GEPI (Grupo de Estudio de Patología Importada) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica ha elaborado un informe independiente en el que recoge su posicionamiento respecto a esta vacuna y que puede encontrarse en: https://seimc.org/grupos-de-estudio/gepi/produccion-cientifica/documentos-de-cientificos (apartado de Evaluación de la vacunación frente al dengue en viajeros)

En dicho informe se señala que es necesaria más información en algunas situaciones o poblaciones en las que los datos actuales no permiten hacer recomendaciones firmes, como son:

- En personas de más de 60 y menores de 4 años, se necesita información adicional sobre eficacia y seguridad.
- Eficacia de la vacuna en personas que sólo han recibido una dosis de la vacuna y no la pauta completa.
- En personas con diversos grados de inmunosupresión y en los que la vacuna no esté contraindicada, se necesita información adicional sobre su seguridad e inmunogenicidad.
- Hay que evaluar el papel de esta vacuna en el control de brotes en áreas donde el dengue no es endémico, pero tiene potencial para establecerse.

Por otra parte, hay publicaciones recientes que analizan la respuesta de la vacuna en coadministración con otras vacunas como son la Fiebre Amarilla y la Hepatitis A, demostrándose que existe la posibilidad de su coadministración en ambos casos: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011124, https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.007

10.5.4 Vacuna contra el virus de la inmunodeficiencia humana

Ninguna vacuna está autorizada actualmente para el VIH, pero la investigación y los ensayos clínicos están en curso. En 2009, se descubrió que la RV144 prime-boost vaccine tenía un modesto efecto preventivo para la infección por VIH en personas. En 2013, los ensayos de inmunización se detuvieron debido a la falta de eficacia. En 2016, se inició un nuevo estudio en Sudáfrica para evaluar la seguridad y eficacia de una versión actualizada.

10.6 Profilaxis antipalúdica [6, 7,11, 12]

La prevención de la malaria durante un viaje se basa en la quimioprofilaxis y en las medidas de protección frente a las picaduras del mosquito *Anopheles,* que produce la mayoría de los casos producidos por *Plasmodium falciparum* en el África Subsahariana.

Para valorar el riesgo de infección hay que tener en cuenta varios factores:

1. Continente y áreas visitadas: la incidencia de malaria varía con el tiempo, por lo que conviene revisar la información epidemiológica actualizada en mapas de artículos especializados, alertas sanitarias o páginas web.
2. Ambiente rural o urbano y alojamiento: es más probable en zonas rurales o aisladas y estancias en alojamientos sin aire acondicionado o redes mosquiteras en ventanas y puertas.

3. Temporada: el riesgo es mayor durante la estación húmeda y semanas posteriores.
4. Altitud: no hay *Anopheles* ni transmisión de malaria en regiones por encima de 1500-2000 metros.
5. Duración del viaje: es más probable en estancias superiores a un mes.

La recomendación de quimioprofilaxis debe ser individualizada según el riesgo del lugar y los antecedentes personales del viajero. Los fármacos más empleados actualmente son:

1. Fármacos para la quimioprofilaxis:
   1.1. Primera línea: Mefloquina, Autovacuna + Proguanilo y Doxiciclina
   1.2. Segunda línea: Cloroquina y Cloroquina + Proguanilo
2. Fármacos para el autotratamiento:
   2.1. Autovacuna + Proguanilo
   2.2. Dihidroartemisina-piperaquina
   2.3. Artemether-lumenfatrina

Para que la quimioprofilaxis tenga efectividad debe continuarse durante las cuatro semanas siguientes a la salida de la zona palúdica ya que el parásito puede permanecer acantonado en el hígado durante ese período de tiempo. Si durante el viaje aparecieran síntomas como fiebre, sudoración y escalofríos, acompañados o no de otros síntomas (dolor de cabeza, flojera y dolores musculares, vómitos, diarrea o tos) aun tomando profilaxis medicamentosa, deberá consultarse inmediatamente.

Las medidas de protección frente a la picadura del mosquito constituyen la primera línea de defensa contra el paludismo y son:

- Evitar salir entre el anochecer y el amanecer, pues los mosquitos pican habitualmente durante este período, y llevar ropa larga y de colores claros.
- Aplicar repelentes de insectos en las zonas de piel expuesta y en las prendas de vestir para evitar el contacto humano/vector. El ingrediente activo de un repelente debe contener DEET, IR3535, Citrodiol o Icaridin.
- Procurar alojamiento en un edificio bien construido y conservado, con telas metálicas en puertas y ventanas o, en su defecto, cerrarlas durante la noche.
- Colocar una mosquitera alrededor de la cama fijándola bajo el colchón y asegurarse de que no esté rota y de que ningún mosquito haya quedado atrapado en el interior, e impregnar la mosquitera con permetrina o deltametrina.
- Pulverizar insecticidas en forma de sprays en aerosol, difusores (eléctrico o a pilas) que estén provistos de pastillas impregnadas de piretrinas o vaporizadores con un piretroide sintético como ingrediente activo.

10.7 Medidas de reducción del riesgo de infecciones según las vías de transmisión [11]

Una vez realizada la valoración inicial del viajero las medidas más importantes para la reducción de riesgos de infección según las vías de transmisión son:

1. Picaduras de artrópodos (mosquitos, moscas, garrapatas, pulgas, piojos, chinches)

- Medidas de protección contra la picadura de insectos
- Quimioprofilaxis y autotratamiento de la malaria

- Vacunación de la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa

2. Agua y alimentos (diarrea del viajero, VHA, brucelosis)

- Prevención y tratamiento de la diarrea del viajero
- Vacunación de la hepatitis A y la fiebre tifoidea

3. Contacto con agua y suelo (inoculación transcutánea)

- Evitar bañarse en ríos, lagos o aguas contaminadas
- Evitar el contacto con la tierra o la arena de la playa sin utilizar calzado adecuado o toallas

4. Contacto con animales (mordeduras, miasis, zoonosis)

- No dar de comer, tocar o molestar a ningún animal
- Reducir sesiones de correr, ciclismo u otros deportes al aire libre
- Ante mordedura, arañazo o contacto con saliva limpiar la herida con agua y jabón y aplicar antiséptico
- Valorar la vacuna frente la rabia
- Planchar la ropa secada al aire libre o tenderla en el interior

Relaciones sexuales de riesgo

- Usar preservativo
- Valorar el cribado de enfermedades de transmisión sexual en viajeros con factores de riesgo
- Evitar el contacto con fluidos corporales
- Vacunación de la hepatitis B

Vía respiratoria (virus, bacterias, micobacterias, hongos)

- Evitar aglomeraciones y lugares con poca ventilación
- No entrar en cuevas con murciélagos y guano
- Lavado de manos frecuente
- Valorar vacunación de gripe, meningococo, neumococo y sarampión, según riesgos
- Si la estancia es prolongada, realizar prueba de Mantoux previa al viaje y valorar la vacuna BCG

Vía parenteral (VIH, VHB, VHC, malaria, sífilis)

- Evitar exploraciones invasivas, inyecciones, transfusiones, perforaciones o tatuajes
- Llevar agujas, jeringas y suturas desechables si se viaja a lugares remotos
- Vacunación de la hepatitis B

10.8 Enfermedades transmitidas por vectores [7]

Los vectores representan un papel esencial en la transmisión de muchas enfermedades infecciosas. Los mosquitos y las moscas hematófagas son con frecuencia los insectos vectores, y las garrapatas y los caracoles acuáticos participan en el ciclo vital y de transmisión de varias enfermedades (Tabla IV)

10.9 Diarrea del viajero [7,11,13]

La diarrea es la enfermedad más común en personas que viajan desde países desarrollados a otros con menos recursos y afecta al 30-70% de los viajeros internacionales. Aunque en la mayor parte de los casos son cuadros leves y autolimitados, en otros la deshidratación puede ser grave y condicionar las actividades del paciente, por lo que, con frecuencia, sobre todo en países desarrollados, se prescriben antibióticos para el autotratamiento en caso necesario. Sin

Tabla IV. Vectores y principales enfermedades que transmiten

Vectores	Principales enfermedades transmitidas
Caracol acuático	Esquistosomiasis (Bilharziasis)
Mosca negra	Ceguera de río (Oncocercosis)
Pulga	Peste Rickettsiosis
Mosquitos *Aedes*	Fiebre del Dengue Fiebre del Valle del Rift Fiebre Amarilla Chikungunya
Anopheles	Filariasis Linfática Paludismo
Culex	Encefalitis Japonesa Filariasis Linfática Fiebre del Nilo Occidental
Flebotomos hembras	Leishmaniasis Fiebre por Flebotomos
Garrapatas	Fiebre hemorrágica Crimea-Congo Enfermedad de Lyme Fiebre recurrente (Borreliosis) Enfermedades rickettsiales incluidas fiebre botonosa y fiebre Q Encefalitis por garrapatas Tularemia
Chinche triatoma	Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana)
Mosca Tsé-Tsé	Enfermedad del sueño (Tripanosomiasis africana)

embargo, su uso como profilaxis, dado no solo el riesgo de efectos secundarios, sino también de selección de microorganismos resistentes y de colonización por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado, es más discutido. También, se han evaluado otras medidas preventivas tales como las higiénico-dietéticas y el uso de otros agentes como el salicilato de bismuto, los prebióticos y probióticos o la vacunación.

Para los viajeros, la diarrea es el principal problema sanitario asociado con el consumo agua y de alimentos contaminados. Se define como la aparición durante el viaje, o hasta siete días después del regreso, de tres o más deposiciones de consistencia blanda o líquida

en un período de 24 horas, acompañadas de, al menos, uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal de tipo cólico, tenesmo, urgencia en la deposición o fiebre. Habitualmente, son cuadros leves y autolimitados de 4-5 días de duración y que no suelen precisar atención médica ni hospitalización, aunque pueden aparecer complicaciones a largo plazo, como el síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

La mayoría de los cuadros son causados por bacterias enteropatógenas, principalmente la *Escherichia coli* y otras como *Salmonela, Campylobácter jejuni* o *Shigela*. Los virus y los parásitos son agentes causantes en menor proporción.

Las medidas de prevención deberán llevarse a cabo durante todo el tiempo del viaje. Dentro de ellas, distinguimos entre medidas higiénico-dietéticas y la medicación profiláctica.

Las medidas preventivas más eficaces se basan en tener un cuidado extremo con la alimentación y las bebidas. Las recomendaciones habituales son:

1. Evitar alimentos crudos o poco hechos, no pasteurizados, salsas, frutas no peladas o lavadas por uno mismo, ensaladas o de puestos callejeros.
2. Comer siempre alimentos bien cocinados y calientes. Consumir pescado de pequeñas dimensiones sin vísceras y evitar grandes cantidades de marisco. Algunas especies de pescados y mariscos pueden contener biotoxinas a pesar de estar bien cocinados.
3. Beber solo bebidas embotelladas y bien selladas o hervidas y evitar cubitos de hielo. Como alternativa, purificar el agua con hipoclorito sódico 5% o tintura de yodo o hirviéndola 3 minutos y dejándola enfriar a temperatura ambiente.
4. Mantener siempre una buena higiene de manos y cepillarse los dientes con agua embotellada.

La adecuada adherencia a estas recomendaciones no elimina la posibilidad de diarrea, por lo que se han valorado otras estrategias de prevención, especialmente para viajes a zonas de riesgo:

1. El subsalicilato de bismuto ha demostrado su eficacia en la prevención en el 50-65 % de los casos, pero su posología incómoda (4 tomas al día), sus efectos secundarios y las interacciones medicamentosas, ya que el contenido en salicilatos hace que deba evitarse en paciente que toman antiagregantes o anticoagulantes orales, limitan su uso.
2. Los diferentes prebióticosy probióticos han sido evaluados con el objetivo de prevenir la diarrea del viajero, pero los datos no son concluyentes y no hay suficiente evidencia científica para avalar su recomendación.
3. Actualmente no se dispone de vacunas específicas. La vacuna contra el cólera ofrece una baja protección y la vacuna tifoidea tiene una efectividad moderada contra la fiebre entérica causada por la *Salmonella* entérica *Serovar typhi*. Sólo se indican en viajeros que se desplacen a zonas con un brote activo.
4. Antibioterapia profiláctica:
   - No se aconseja en la mayoría de los viajeros, debido a los efectos secundarios, al

desarrollo de resistencias e infecciones graves como la producida por la toxina de *Clostridium difficile.*

- Se puede plantear, excepcionalmente, en personas con riesgo grave de complicaciones (diabéticos, inmunodeprimidos, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) o especialmente predispuestas a padecer una diarrea (aclorhidria, fármacos antiácidos, etc.)
- La rifaximina tiene poca o nula absorción intestinal, es efectiva y segura y es el antibiótico de elección puesto que, al no ser absorbido, previene la diarrea sin efectos adversos y con mínimos cambios en la microbiota intestinal. No se ha de usar más de 2-3 semanas.
- Las fluorquinolonas y la azitromicina están contraindicadas.

En caso de comenzar con la clínica durante el viaje, se ha de valorar el inicio del tratamiento autoadministrado que se basa en tres pilares:

1. La primera medida y la más importante es la reposición de líquidos y electrolitos, ya que la principal complicación de la diarrea es la depleción de volumen, en todos los casos con sales de rehidratación comerciales o con la fórmula para la rehidratación oral (1 litro de agua hervida una cucharada de sal, otra de bicarbonato, cuatro de azúcar y un limón exprimido)
2. Dieta blanda y rica en hidratos de carbono como por ejemplo la dieta BRAT (con plátano, arroz, compota de manzana, tostadas)
3. Tratamiento sintomático con un fármaco antisecretor como es la loperamida con una dosis de 4 mg iniciales y 2 mg adicionales tras cada deposición con un máximo de16 mg/día. Se recomienda en diarreas leves-moderadas (1-3 deposiciones al día, con síntomas tolerables) y añadida al antibiótico acelera la resolución del cuadro sin efectos secundarios o mínimos en comparación con la monoterapia antibiótica. Los pacientes deben ser instruidos para no usarla en caso de disentería (fiebre o diarrea sanguinolenta), dado que retrasará la eliminación de los microorganismos causantes y la secreción intestinal continuará, con el consiguiente deterioro clínico. Tampoco se recomienda durante más de 48 horas ni en niños.
4. Tratamiento antibiótico en los casos de diarrea moderada-grave (más de tres deposiciones al día, fiebre, diarrea sanguinolenta o gran afectación del estado general). Consigue mejorar los síntomas y disminuir la duración del cuadro en 1 ó 2 días. La azitromicina y las fluorquinolonas (principalmente, el ciprofloxacino) son los fármacos de primera línea. El aumento progresivo de la resistencia de los enteropatógenos a las quinolonas, y en particular el *Campylobacter jejuni* y la *Salmonella entérica Serovar typhi,* hace que en viajeros a zonas del Sudeste Asiático deba plantearse la azitromicina como fármaco de elección, así como en mujeres embarazadas y en niños, en los que las quinolonas están

contraindicadas. La rifaximina es una alternativa, aunque menos efectiva en patógenos invasivos y disenterías. Es preferible la administración del antibiótico en dosis única, aunque si los síntomas no se han resuelto en 24 horas, se continuará con el tratamiento hasta 3 días. En los casos de diarrea grave, la azitromicina continúa siendo el agente antibiótico de elección, y el uso tanto de la rifaximina como de las fluorquinolonas se limita al tratamiento de la diarrea no disentérica.

Las dosis son las siguientes.

- Azitromicina: 1000 mg en dosis única o 500 mg/día hasta 3 días
- Ciprofloxacino: 750 mg en dosis única o 500 mg/12 horas hasta 3 días
- Levofloxacino:500 mg/día hasta 3 días
- Norfloxacino: 400 mg/12 horas hasta 3 días
- Ofloxacino: 200mg/12 horas hasta 3 días
- Rifaximina: 200 mg/8 horas hasta 3 días

En casos de diarrea persistente, hemos de sospechar la existencia de microorganismos menos comunes o resistentes al tratamiento empleado, como son *Giardia spp., Campylobacter* o *Entamoeba histolytica* entre los más frecuentes, sin olvidar la posibilidad de *Clostridium difficile* en pacientes que han tomado antibióticos previamente. En estos casos, es importante la identificación del patógeno causante con el fin de iniciar un tratamiento específico.

10.10 Medidas de reducción de riesgos no infecciosos [7,11]

También tienen gran importancia los consejos para evitar otros riesgos que no son los de origen infeccioso como:

1. Accidentes de tráfico, deportivos o muerte violenta
   - Evitar medios de transporte sobrecargados o en malas condiciones.
   - No conducir solo, de noche y bajo los efectos de tóxicos.
   - Usar siempre casco y protecciones en motos, bicicletas, patines y deportes de riesgo.
   - Alquilar vehículos en compañías conocidas con un seguro de accidentes.
   - Respetar las normas de seguridad vial.
   - Evitar zonas de conflicto bélico o con elevada criminalidad.
   - Viajar acompañado.
   - Evitar actividades de riesgo elevado.
2. Enfermedad tromboembólica venosa en viajes de larga duración
   - Evitar la ropa ajustada y el alcohol.
   - Mantener una buena hidratación, pasear y realizar ejercicios regularmente.
   - Utilizar medias altas de compresión media.
   - Poner heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas, una hora antes del viaje y 24 horas después.
3. Cinetosis
   - Recostarse sobre una superficie firme.
   - Sentarse en la zona con mejor visión del horizonte.

- Evitar leer, mirar dispositivos móviles, movimientos de cuello, humos y malos olores.
- Tomar Dimenhidrinato 50 mg cada 6-8 horas, una hora antes del viaje.

4. Síndrome del cambio de la zona horaria *(Jet lag)*
   - Adelantar o retrasar 30 minutos la hora de dormir y la de despertar los tres días anteriores.
   - Exposición a luz intensa y ejercicio físico por la mañana.
   - Comidas ligeras y evitar bebidas alcohólicas, café y té.
   - Melatonina en el destino 2-5 mg/día, 1 hora antes de irse a dormir, un máximo de 4 días.
   - Zolpidem 5-10 mg/día al acostarse los primeros días en el destino.
5. Exposición al sol
   - La exposición a la radiación UVB, puede producir quemaduras y urticarias solares, y, en los ojos, queratitis aguda y, a largo plazo, cataratas.
   - Las reacciones cutáneas por interacción de algunos medicamentos, como algunos de los empleados en la quimioprofilaxis antipalúdica, con la exposición a la luz solar, pueden causar fotosensibilización y dermatitis fototóxica o fotoalérgica. También, la aplicación tópica de ciertos productos, como perfumes, pueden originar reacciones fototóxicas de contacto.

Las principales recomendaciones son:

- Evitar las horas de mayor exposición solar.
- Proteger la cabeza con un sombrero de ala ancha, usar ropa clara y ligera y gafas de sol con filtro solar 2-3.
- Aplicar cada 2-3 horas fotoprotector con FP 50 UVA/UVB resistente al agua, 15 minutos antes del repelente de insectos.

6. Exposición al frío
   - Revisar la previsión meteorológica de la zona.
   - Llevar ropa de abrigo adecuada.
   - Reducir el tiempo de exposición a temperaturas extremas.
   - Mantener una buena hidratación.
   - Buscar refugio con temperatura adecuada.
7. Mal de altura (> 2.500 m)
   - Hay que vigilar especialmente las enfermedades que pueden dificultar la capacidad de adaptación (cardiopatía, hipertensión arterial, anemia, insuficiencia renal o respiratoria, obesidad, etc.).
   - Evitar depresores respiratorios (alcohol y sedantes), tabaco y alimentos salados.
   - Procurar un ascenso gradual para la aclimatación y descender rápido si presenta clínica grave.
   - Tomar Acetazolamida 125 mg/12 horas o Dexametasona 2-4 mg /6 horas desde 1 día antes hasta 3-5 días después.
8. Baños y Buceo
   - En los trópicos los ríos, canales y lagos pueden estar infectados por larvas que pueden penetrar en la piel y provocar determinadas enfermedades. Hay que evitar lavarse y bañarse en aguas que puedan estar contaminadas por excrementos humanos y animales, y pueden ser la vía de

transmisión de infecciones de oftálmicas, óticas e intestinales.

- Los baños en el mar no implican riesgos de enfermedades transmisibles salvo que estén contaminadas.
- Las picaduras de medusa provocan fuertes dolores y dermatitis.
- Las piscinas con agua clorada son seguras.

Las principales recomendaciones son:

- Bucear con personal acreditado y material adecuado.
- Respetar las medidas de seguridad de navegación, profundidad, tiempo, presión y vida marina.
- Conocer que están contraindicados algunos medicamentos.

9. Contacto con animales
   - Mordeduras.
   - Picaduras venenosas (ofidios, arácnidos, himenópteros).
   - Picaduras no infectivas (mosquitos, tábanos, chinches).
   - Baño en agua salada (medusas, anémonas, corales, peces venenosos).

Las principales recomendaciones son:

- No dar de comer, tocar o molestar a ningún animal.
- Caminar con calzado cerrado y pantalón largo en terrenos de riesgo y examinar el calzado y la ropa antes de ponérselo (las serpientes y los escorpiones tienden a resguardarse en ellos).
- Evitar la presencia de basuras o escombros en las cercanías de la vivienda.
- Utilizar repelentes y medidas de protección contra insectos.
- Ante una mordedura o arañazo limpiar la herida con agua y jabón y aplicar antiséptico.
- Si se sospecha que ha sido por un animal venenoso acudir a un centro sanitario.
- En una reacción cutánea intensa usar antihistamínico oral, corticoide tópico e ibuprofeno.

Bibliografía

1. Arrazola MP, Serrano A. y López-Vélez R.. Vacunación en viajeros internacionales. Enferm Infecc Microbiol Clin 2016:34 (5): 315-323.
2. Freedman DO, Chen LH, Kozarsky PE. Medical considerations before international travel. N Engl J Med. 2016; 375(3):247-260.
3. CDC. Yellow book 2020. Chapter 2. The Pre-Travel Consultation.
4. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/consejosViajero.htm
5. Swamina Mahadevan SV, Strehlow MC. Preparing for International Travel and Global Medical Care. Emerg Med Clin North Am 2017:35(2):465-484.
6. Rojo G, Novella m Mena y Hernández C. Preparando un viaje al trópico: consejos para el viajero adulto. Medicine 2019:12(92): 5385-93
7. Wolfgang Jilg. Vaccines for Older Travelers. Weinberger B (ed): Vaccines for Older Adults: Current Practices and Future Opportunities. Interdiscip Top Gerontol Geriatr. Basel, Karger, 2020, vol 43, pp 158–181.
8. Oritsetsemaye O, Ranit M. Immunizing in a Global Society: Vaccines for Travelers. Prim Care Clin Office Pract 47 (2020) 497–515
9. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.2006; 43(12):1499-1539.
10. Faraco MM. Organización de los servicios de Vacunación Internacional en España. REMASP. 2020; 3(3): 1-8
11. Giménez C. De la quina a la vacuna de la malaria. Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud. Vol 6 Num S1 (2021) https://doi.org/10.37536/RIECS.2021.6.S1.247
12. Hernández Torres A., García Vázquez E., Moral Escudero E., Herrero Martínez J.A.,Gómez Gómez J. y Segovia Hernández M. Protocolo de prevención y tratamiento de la diarrea del viajero. Medicine. 2018;12(58):3425-7
13. Schwarz Chavarri G, Sánchez Hernández C, Moreno Millán N, Morató Agustí ML, Martín Martín S Javierre Miranda AP, Gutierrez Pérez MI, Gómez Marco JJ, García Iglesias C, Aldaz Herce P y Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del PAPPS. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización en vacunas, 2020. Atención Primaria 2020; 52(S2):70---92.
14. Viajes internacionales y salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. http://publicacionesoficiales.boe.es/

La información sobre la mayoría de las vacunas, así como la de otros consejos para la prevención de enfermedades durante el viaje, se pueden consultar en:

- Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO):
  https://www.who.int/ith/en/
  https://www.who.int/travel-advice/vaccines
- Centro Europeo para el Control de las Enfermedades (ECDC):
  https://www.ecdc.europa.eu/en/travellers-health
- Centro para el Control de las Enfermedades de Estados Unidos (CDC):
  https://wwwnc.cdc.gov/travel
  https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices
  https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/gten
  https://www.cdc.gov/
- La información actualizada sobre el riesgo de enfermedades transmisibles y el rastreo de brotes se puede consultar en los siguientes sitios web: (8)
  https://outbreaks.globalincidentmap.com/
  https://www.travelmdus.org/
  https://www.vacunas.org/vacunas-para-el-viajero/
  https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218301355

Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

Con la colaboración

sanofi

C/ Príncipe de Vergara, 57 - Esc. Dcha. 1ºB · 28006 Madrid · Tel.: +34 91 411 17 07 · segg@segg.es · www.segg.es