

RECOMENDACIONES
DE **VACUNACIÓN** PARA
ADULTOS Y MAYORES
2024-2025



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

2024-2025



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

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

© Sociedad Española de Geriátría 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: 978-84-09-69161-6

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



Sociedad Española
de Geriátría y Gerontología

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Y MAYORES 2024-2025

Coordinadora

Dra. Esther Martínez Almazán

Geriatra
Hospital de la Santa Creu. Tortosa.
Tarragona

AUTORES (por orden alfabético)

Dra. Lizzeth A. Canchucaja Gutarra

Geriatra
Hospital del Mar. Barcelona

Dr. José Gutiérrez Rodríguez

Geriatra
Hospital Monte Naranco. Oviedo. Asturias

Dr. Gregorio Jiménez Díaz

Geriatra
Jefe Servicio de Geriátría
Hospital Universitario Príncipe de
Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Dra. Eva María López Álvarez

Geriatra
Área de Gestión Clínica de Geriátría.
Hospital Monte Naranco-HUCA. Oviedo.
Asturias

Dra. Esther Martínez Almazán

Geriatra
Hospital de la Santa Creu. Tortosa.
Tarragona

Dr. Jaime Rodríguez Salazar

Geriatra. Servicio de Geriátría.
Hospital Universitario Severo Ochoa.
Leganés. Madrid

Dr. Francisco Suárez García

Geriatra
Fundación Hospital de Avilés

Dr. Guzmán Tamame González

Geriatra. Médico Especialista Medicina
Familiar y Comunitaria
Residencia de Personas Mayores de
Zamora. Gerencia de Servicios Sociales
de la Junta de Castilla y León. Zamora

Dra. Raquel Vial Escolano

Geriatra
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza

Dra. Cristina Zaragoza

Geriatra
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1. FUNDAMENTOS GENERALES DE LAS VACUNAS	
1.1. Edad de administración	5
1.2. Tipos de vacunas	6
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	20
2. RETOS EN LA VACUNACIÓN DE LOS ADULTOS MAYORES DE 60 AÑOS 2024/2025	
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. Objetivo de la vacunación	28
2.4. Retos de la vacunación	29
2.5. Lecturas recomendadas	30
3. LA VACUNA DE LA GRIPE	
3.1. Epidemiología de la gripe	33
3.2. Inmunosenescencia y gripe	33
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
3.6. Recomendaciones sobre la vacunación antigripal	46
4. VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA	
4.1. Introducción:	57
4.2. La vacuna antineumocócica	59
4.3. Recomendaciones de vacunación	62
5. DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA	
5.1. Epidemiología	69
5.2. Vacunas disponibles para la inmunización del adulto	76
5.3. Vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina: recomendaciones de la SEGG	78

6. VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER	
6.1. Epidemiología	85
6.2. Factores de riesgo	86
6.3. Manifestaciones clínicas del herpes zóster y complicaciones	89
6.4. Vacunas para el Herpes Zóster	90
6.5. Recomendaciones del Ministerio de Sanidad	91
7. VACUNAS DE APLICACIÓN NO SISTEMÁTICA	
7.1. Enfermedad meningocócica invasiva	93
7.2. Varicela	102
7.3. Enfermedad invasiva por Haemophilus Influenzae	112
7.4. Hepatitis A	117
7.5. Hepatitis B	124
8. VACUNAS FRENTE AL SARS-CoV-2	
8.1. Epidemiología del SARS-CoV-2	131
8.2. Características clínicas del SARS-CoV-2	131
8.3. Impacto sanitario, social y económico del SARS-CoV-2	132
8.4. La vacunación, clave para el control del SARS-CoV-2	135
8.5. Nuevas variantes y protección de la vacunación frente a COVID-19	140
8.6. Vacunas COVID-19 adaptadas a nuevas variantes	141
8.7. Recomendaciones oficiales de vacunación	145
8.8. Personas con inmunosupresión que no responden a la vacunación	146
8.9. Coberturas de vacunación	151
9. VACUNAS FRENTE AL VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)	
9.1. Introducción	155
9.2. Características del virus	155
9.3. Patogenia	156
9.4. Epidemiología e impacto sobre la salud	156
9.5. Manifestaciones clínicas	158
9.6. Factores de riesgo	159
9.7. Diagnóstico	159
9.8. Tratamiento	160
9.9. Prevención	160
9.10. Vacunas frente al VRS	161
9.11. Conclusiones	168
10. PRINCIPALES VACUNAS Y RECOMENDACIONES PARA VIAJEROS	
10.1. La Medicina del Viajero	177
10.2. La consulta preparatoria para viajeros a destinos internacionales	181
10.3. La valoración especializada	182
10.4. Las recomendaciones de vacunación en los viajeros mayores	182
10.5. Las recomendaciones generales de vacunación para viajeros internacionales	187
10.6. La actuación frente a la malaria	196
10.7. Las medidas para la reducción del riesgo de infecciones según las vías de transmisión	198
10.8. Las enfermedades transmitidas por vectores	198
10.9. La diarrea del viajero	199
10.10. Las medidas para la reducción de los riesgos por causas no infecciosas	201

INTRODUCCIÓN

Esther Martínez Almazán

Coordinadora del grupo de Vacunas e Infecciones de la SEGG

Como coordinadora del grupo de Vacunas e Infecciones de la SEGG me es grato presentaros la nueva actualización del documento “Recomendaciones de vacunación 2024/2025 de la SEGG”.

Es una buena noticia que cada año tengamos la necesidad de revisarlo porque eso significa que hay disponibles nuevas vacunas y evidencias de mejoras. Este año, como novedad se incorpora a nuestro arsenal la vacuna frente al Virus Respiratorio Sincitial (VRS), disponible ya en España. También repasaremos las vacunas recomendadas de manera sistemática para mayores (gripe, difteria, tétanos y tosferina, neumococo y Herpes Zoster y Covid-19), así como las vacunas de aplicación no sistemática y las, cada vez más necesarias, recomendaciones para mayores viajeros.

Para hacer frente al fenómeno de la inmunosenescencia podemos incorporar el concepto de *immunofitness* como un estado de mayor resiliencia y regulación de la respuesta inmune para conseguir respuestas más idóneas. Pues bien, para ello resulta imprescindible contar con el pilar de la vacunación que, junto con el ejercicio físico, la nutrición y la actividad social ayudarán a promover el deseado envejecimiento saludable al que todos aspiramos.

El objetivo de todos los autores es que el documento sea un instrumento eminentemente práctico al que acudir

en nuestra práctica diaria. Que dé respuestas concretas a dudas como: ¿Se puede administrar la vacuna frente al neumococo junto con la de la gripe o 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?, ¿Cuál es la pauta este año para la vacunación frente al SARS-CoV2?

Por último, desde el grupo de Vacunas e Infecciones de la SEGG, nuestra máxima aspiración es que sirva de ayuda para la implantación de manera sistemática del calendario vacunal del mayor. A pesar de todas las recomendaciones existentes y de saber con certeza que la vacunación es una de las estrategias coste efectivas más importantes en la prevención primaria de las enfermedades infecciosas, nuestros pacientes mayores siguen en ocasiones sin recibir las vacunas que les protegen, o al menos no con las coberturas vacunales a las que aspiramos.

Sirva este documento que tienes ahora en tus manos, para impulsar la vacunación en los adultos mayores con determinación.

Esther Martínez Almazán
Octubre 2024

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 edad¹, 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 saludable².

El objetivo de la vacunación es inducir una respuesta inmunitaria protectora al patógeno diana sin el riesgo de contraer la enfermedad y sus posibles complicaciones³. 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 administración, la edad de la per-

sona y el estado de salud de su sistema inmunitario⁴.

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 mayores⁵, 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}

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 espaciado 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 espaciado, 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 viremia¹⁰.

Algunas vacunas pueden mejorar tanto su eficacia como su efectividad y eficiencia mediante la utilización de adyuvantes¹¹. 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 reatogenicidad 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 tem-

peraturas 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}.

3. Intervalos de administración

La correcta aplicación de los intervalos recomendados entre dosis asegura la óptima respuesta inmunológica y una mínima reactividad en el receptor ^{4, 11}.

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 inmu-

nodeprimidos 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 pauta completa 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.

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

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.

la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente si no se administran simultáneamente.

En la vacunación frente al neumococo sí, tanto la vacuna conjugada (PCV13) como la polisacáridica (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, té-

tanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae tipo b*, poliomeilitis 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 pa-

renterales (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.

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.

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}.

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 enfermedad 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 por ello se aconseja utilizar el mismo preparado comercial de la vacuna acelular frente a tos ferina y en la vacuna frente al papiloma virus¹².

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}.

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).

6.2 Precauciones

Una precaución es alguna condición que presenta un individuo que pudiera incrementar el riesgo de desarrollar 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).

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 sani-

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

Verdaderas contraindicaciones de las vacunas
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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.

tarios 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.

7. Vías y técnica de administración de las vacunas

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 90° 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 hueso²¹. 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 90° 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 45° 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 (90°).

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 debe 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 reactivas, 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.

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.

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 accidentales²⁰.
- 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 ma-

terial 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.

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 vacuna²².

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 Data-link* (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>).

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}.

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 de caducidad.

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.

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.

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

Tabla 3. Niveles de inmunocompromiso (IDSA)

Alto nivel de inmunocompromiso
<ul style="list-style-type: none"> • 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/mm³ 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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.

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 inmunosupresor. 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.

10.3 Considerar la vacunación del entorno del paciente

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

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 co-

laboración 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 unirse 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. Un ejemplo de la dificultad para entender la interacción entre fragilidad e infecciones prevenibles lo hemos tenido con la vacunación de poblaciones vulnerables frente al COVID-19 ²⁸, donde algunos datos sugieren que la vacunación en mayores con fragilidad y dependencia no solo es segura, sino que es eficaz manteniendo meses después la inmunogenicidad ²⁹, mientras que otros trabajos encuentran una efectividad menor frente a la infección en mayores que presentan fragilidad ³⁰. Estos resultados sugerirían que la fragilidad es un factor importante a tener en cuenta al desarrollar futuras vacunas y al evaluar su eficacia y efectividad de manera continua.

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, 31}.

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/downloads/general-recs.pdf>. (Acceso el 19 de septiembre de 2024).
- 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 noviembre 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/smallpox-monkeypox.html>. (Acceso el 20 de septiembre de 2024).
- 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 2024).
- 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 Best Practice Guidance for Immunization. 14th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-2-general-best-practice-guidance.html> (Acceso el 14 de septiembre de 2024).
- 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 15 de septiembre de 2024).
- 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. 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>. (Acceso el 17 de septiembre de 2024).
- 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 17 de septiembre de 2024).
- 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.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/guiabiosegt1.pdf>. (Acceso el 21 de septiembre de 2024).
- 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/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-4-vaccine-safety.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html. (Acceso el 22 de septiembre 2024).
- 23 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Storage and Handling Toolkit. Actualizado en marzo de 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf> . (Acceso el 21 de septiembre de 2024).
- 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.
- 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.
- 28 Chen LK. COVID-19 vaccination and frailty in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021; 96:104487.
- 29 Montejano-Hervás P, Gómez-Pavón J, Tornero-Torres O, Valverde-Moyar MV, Martín Cruz B, Vela Carbonera M et al. Safety, effectiveness, and immunogenicity 6 months after BNT162B2 mRNA vaccine in frail nursing home residents. *Drugs Aging*. 2022; 39: 587-95.
- 30 Tang F, Hammel IS, Andrew MK, Ruiz JG. Frailty Reduces Vaccine Effectiveness Against SARS-CoV-2 Infection: A Test-Negative Case Control Study Using National VA Data. *J Nutr Health Aging*. 2023; 27: 81-8.
- 31 Michel JP, Ecartot 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 2024/2025

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 sin embargo, es mucho más probable padecer lesiones graves por una enfermedad prevenible mediante vacunación que por la vacuna. Los beneficios de la vacunación su-

peran 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 increíblemente importantes para detener la propagación de enfermedades devastadoras ⁽¹⁾.

1. Envejecimiento de la población en España

La pirámide de población en España continúa en proceso de envejecimiento. 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. Envejecimiento satisfactorio y mayor susceptibilidad frente a enfermedades infecciosas

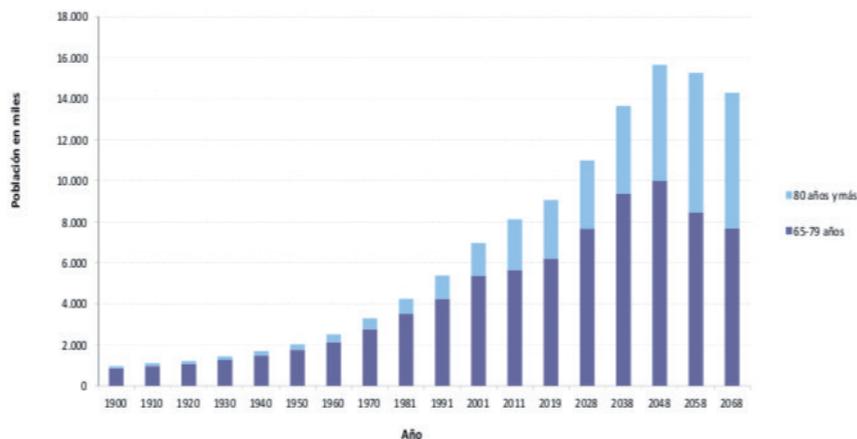
Un envejecimiento satisfactorio saludable es aquel que consigue mantener una buena situación funcional y calidad de vida a pesar de cumplir años. A medida que envejecemos se incrementa la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. Estas aumentan en frecuencia y en severidad. Aproximadamente la mitad 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 pre-

sentar 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 células 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⁾.

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.

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.).

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 morbilidad 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 oportunidad 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 im-

portante de los adultos y mayores no está adecuadamente inmunizada de acuerdo con las recomendaciones actuales, obteniéndose bajas coberturas vacunales.

El ministerio de sanidad de ha creado el calendario vacunal para toda la vida (disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf ⁵

Para mayores o igual de 65 años se hacen las siguientes recomendaciones de vacunación para la DTP, vacuna neumocócica, vacuna del herpes zoster, y vacunación de la gripe.

Las especificaciones para las personas que tengan un determinado factor de riesgo, son las siguientes:

4. Objetivos de vacunación ⁶

Se muestran los objetivos para las cuatro vacunas (gripe, neumococo, DTP, zoster) recomendadas para las personas mayores según el ministerio de sanidad a día de hoy. Se muestran también las recomendaciones para el COVID y el VRS cuyas recomendaciones se valorarán a final de la presente temporada.

Una cobertura vacunal baja, determina un elevado impacto sanitario (morbimortalidad 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 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 destino con riesgo sanitario no acuden a ningún Centro de Vacunación Internacional ⁽⁷⁻⁹⁾.

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.

Vacunación antigripal

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).

Existen patrones epidemiológicos que asocian el exceso de mortalidad sobre lo esperado en mayores de 65 años con el periodo de máxima actividad gripal ⁽⁹⁾.

La cobertura de vacunación de la gripe en los últimos años no ha llegado al 75%, objetivo marcado por la OMS. En el periodo 2020-2021 se objetivó un leve repunte postpandemia volviendo a descender después. El colectivo que más se vacuna es el de mayores de 64 años, aunque sin llegar al objetivo recomendado por la OMS. En personal sanitario mostró el año pasado un 43,8%, un 57,8 en embarazadas y un 35,1 en niños de 1 a 5 años (en el primer año de la implantación de la recomendación en este grupo etario ¹⁰).

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 ⁽¹¹⁾).

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⁾.

El ministerio de sanidad tiene como objetivo para las personas mayores de 60 años que reciben una dosis de vacuna antineumocócica del 75%

Vacunación anti Difteria, Tétanos y Tos Ferina

El ministerio de sanidad tiene como objetivo para las personas mayores de 60 años que reciban una dosis de vacuna Td, del 75%

Vacunación herpes zoster

La vacunación para el virus herpes zoster se ha ido desarrollando con una instauración gradual. En última fase se recomienda que la cobertura de vacunación para personas de > 65 años vacunadas con dos dosis, ascienda a ≥ del 50 %.

Vacunación frente a COVID-19

Se recomienda vacunación junto con la vacuna de la gripe entre los grupos de riesgo. En ellos destacan los mayores de 60 en los que aumenta la posibilidad de enfermedad grave, hospitalización y fallecimiento y mayor aún en los mayores de 80 años ¹².

Vacunación frente a VRS

Actualmente hay tres vacunas que han demostrado eficacia en la prevención de infecciones del tracto respiratorio inferior en individuos de más de 60 años. Se recomienda que los mayores de 75 años, sobre todo los que presenten cardiopatía, neumopatía o se encuentren institucionalizados, tengan la opción de recibir una vacuna para el VRS ¹³

Para el COVID-19 y el VRS se espera que el ministerio saque recomendaciones a final de la presente campaña.

5. 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 ⁽¹⁴⁾.

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

Retos de la vacunación ¹⁸⁻¹⁹	
	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.
	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.
	Estudiar la aparición de nuevas vacunas y valorar su indicación en las personas mayores.

a la población sobre los beneficios de las vacunas y fomentar la necesidad de su uso ⁽¹⁵⁾. 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 %.

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.

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 en-

fermedades prevenibles mediante la vacunación para cada persona a lo largo de su vida.

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. ⁽¹⁶⁾.

5. Lecturas recomendadas

www.vaccinesafetynet.org

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

America’s Biopharmaceutical Companies. Medicines in development. 2020 Report. Disponible en <https://phrma.org>.

<https://www.immunizationagenda2030.org>

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

6. 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=EAlaIqobChMI79iKwvm8-QIV6IOD-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-Loebenstien B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. *Immun Ageing.* 2007;4:9.
5. Ministerio de Sanidad: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
6. Objetivos programas de vacunación. Ministerio de sanidad. Julio 2023. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/coberturas/docs/Objetivos_vacunacion_2025.pdf
7. Ministerio de Sanidad y Política Social. Indicadores Clave del Sistema Nacional de Salud, 2008-2012. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInf-SanSNS/docsInclSNS/P_ESPANNA_2008_2012_SF.xls.
8. National Foundation for Infectious Diseases. Call to Action: Integrating Vaccines for Adults into Routine Care. Disponible en: www.nfid.org/pdf/publications/adultimmcta.pdf
9. Nielsen J Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect.* 2019 Feb 18. doi: 10.1016/j.cmi.2019.02.011.
10. El comité asesor de vacunas. Grafico disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacunacion-antigripal-coberturas-2023-24>
11. 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.
12. Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2024-2025 en España. Consejo Interterritorial del sistema nacional de salud. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion_Gripe-Covid19.pdf
13. Recomendaciones de vacunación del VRS. Ministerio de sanidad. - <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/ciudadanos/vrs.htm>
14. Estudio de Conocimiento y Actitudes en la Vacunación del Adulto. The Nielsen Company para GEsVA, 2007. Disponible en: www.vacunacionadulto.org.
15. Susana Martín Martín et al; Cobertura vacunal en los profesionales sanitarios. *Rev Clin Med fam* 2019; 12 (2); 44-45.

16. <https://phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/medicines-in-development-for-vaccines-2020.pdf>
18. P Galagali, AA Kinika, VS Kumar. 2022 octubre. Vaccine Hesitancy: Obstacles and Challenges
19. 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 .

3. LA VACUNA DE LA GRIPE

Esther Martínez Almazán

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 caracteriza 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 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 animales (aviar, porcina, etc.), lo que provoca una nueva cepa muy diferente a la de 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 la persona

infectada expone al aire 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 alcanzar al 50 %.

Durante la pandemia por COVID-19 la actividad gripal notificada en España 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 ⁽³⁾. En la temporada 2022/23 la incidencia creció de manera significativa en comparación con la anterior y la duración fue más extensa y presentó dos picos ⁽⁴⁾. En la última temporada 2023/24 la epidemia gripal alcanzó su máxima actividad en la última semana del año con un nivel alto de intensidad en relación con las temporadas previas ⁽⁵⁾.

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 a la capacidad del indivi-

duo para responder a las infecciones y tumores, así como al desarrollo de la memoria inmune a largo plazo, especialmente mediante la vacunación. Condiciona una respuesta inadecuada ante el patógeno y una inflamación sistémica 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, menor producción de anticuerpos antígeno-específicos y mayor de anticuerpos inespecíficos) y celular (mediada por los linfocitos T) ^(6,7). 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. Características clínicas de la gripe

La infección por gripe en individuos sanos normalmente es un proceso no complicado de vías altas respiratorias que se resuelve espontáneamente en un plazo de 1 a 2 semanas. Tras 1-3 días de incubación, los síntomas que aparecen son fiebre, escalofríos, mialgias, fatiga, cefalea, acompañados frecuentemente de otros respiratorios (tos seca, rinitis y odinofagia). No es infrecuente que la persona infectada esté asintomática aunque no por ello pierde la capacidad de infectar.

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 to-

rácico. 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 frecuente, predominantemente en aquellos con enfermedad cardiorrespiratoria crónica ⁽⁸⁾, que suele aparecer cuando el paciente se está recuperando de los síntomas gripales. Las bacterias más frecuentemente implicadas son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y, en menor medida, *Haemophilus influenzae*. Otras complicaciones que pueden aparecer son las infecciones de oído, sinusitis, exacerbaciones de asma, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ^(9,10) y de otros procesos pulmonares, como la fibrosis quística y neumonía criptogénica ⁽¹¹⁾.

3.2 Sintomatología cardiovascular

La gripe aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y de enfermedades cerebrovasculares ^(12, 13, 14). Kwong et al. observaron que la incidencia de ingresos por infarto agudo de miocardio fue 6 veces más alta durante los 7 días posteriores a la confirmación de infección de gripe por laboratorio 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⁾. El mecanismo subyacente se debe a los efectos del virus de la gripe en las vías inflamatorias y de coagulación, lo que podría desestabilizar las placas ateroscleróticas vulnerables y provocar la oclusión de arterias ⁽¹⁶⁾.

A su vez, los pacientes con una enfermedad cardiovascular previa tienen más riesgo de complicaciones cardiopulmonares debido a la infección viral, mostrando la relación bidireccional

entre la infección por gripe y el riesgo cardiovascular ⁽¹⁷⁾. Se estima que aproximadamente el 19% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en temporada son atribuibles a la gripe ⁽¹⁸⁾.

3.3. Dependencia funcional

El impacto de la gripe en el deterioro funcional y la dependencia de adultos mayores no es desdeñable. Hay evidencias que confirman el aumento de complicaciones relacionadas con la gripe en la población anciana con fragilidad y a su vez, la gripe puede desencadenar el deterioro funcional ⁽¹⁷⁾. Un estudio canadiense relacionó la fragilidad como factor predisponente de pobre recuperación funcional tras la infección aguda y deterioro funcional debido a la hospitalización por gripe y otras infecciones respiratorias agudas en mayores de 64 años, encontrando mayor mortalidad 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%) ⁽¹⁹⁾. 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: 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 ⁽²⁰⁾.

3.4. Diabetes y gripe

Los pacientes con diabetes son un subgrupo con mayor riesgo de complicaciones después de la gripe -descompensación metabólica, cetoacidosis, disminución de la movilidad y de la actividad física- ⁽²¹⁾ y en los que se incrementa el riesgo de hospitalización. 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 ^(22, 23).

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 ⁽²⁴⁾.

Recientemente se ha publicado un análisis post-hoc del estudio DANA-FLU-1 en pacientes diabéticos. La vacuna de altas dosis se ha asociado a un menor riesgo de hospitalización por cualquier causa, de mortalidad por todas las causas y hospitalización por neumonía o gripe en comparación con la vacuna estándar ⁽²⁵⁾.

3.5. Insuficiencia renal crónica

Las personas con insuficiencia renal crónica son más susceptibles a la morbilidad 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.

En un reciente estudio que evaluó la eficacia de la vacuna antigripal te-

trivalente de alta dosis (QIV-HD) en comparación con la de dosis estándar (QIV-SD) en adultos de 65 a 79 años con enfermedad renal crónica (ERC), la QIV-HD redujo significativamente las hospitalizaciones por influenza o neumonía y la mortalidad por todas las causas en comparación con la QIV-SD. La presencia de ERC no modificó significativamente la efectividad de la QIV-HD en comparación con la QIV-SD. El estudio concluye que la superioridad de la QIV-HD en resultados clínicos importantes es consistente independientemente del estado de ERC, sugiriendo la necesidad de más investigaciones para confirmar estos hallazgos ⁽²⁶⁾.

Las principales guías de práctica clínica en Insuficiencia Renal Crónica recomiendan la vacunación frente a la gripe. Hay evidencias de que la vacuna de la gripe disminuye la mortalidad en pacientes en programa de diálisis. 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 y al 40% si los pacientes estaban también vacunados frente al neumococo ⁽²⁷⁾.

3.6. Complicaciones neurológicas

La complicación neurológica más frecuente es la cerebrovascular. El mayor riesgo de sufrir un ictus durante el primer mes tras la infección por gripe es debido al efecto proinflamatorio y procoagulante del virus que exacerba la enfermedad aterosclerótica. Otras complicaciones neurológicas no tan bien estudiadas y menos frecuentes incluyen encefalopatías, crisis comiciales, deterioro cognitivo y síndrome de Guillén Barré ⁽⁹⁾.

4. Impacto sanitario y económico de la gripe

La gripe se considera una gran amenaza para la salud pública. 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.

En el mundo se estima que cada año se producen entre 290.000 y 650.000 muertes a causa de la gripe. Éstas se incrementan con la edad y alcanzan su mayor expresión en los mayores con enfermedad crónica asociada ^(28,29). Se estima que más del 90 % del exceso de mortalidad atribuible a la gripe se produce en población a partir de los 65 años ^(30,31).

Con datos de la temporada 2023/24 del Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en España (SiVIRA), la máxima tasa de hospitalización por gripe se alcanzó en la semana 1/2024, observándose las mayores tasas en el grupo de 80 y más años (93,7 hospitalizaciones/100.000 h) con un nivel alto de intensidad en relación con las temporadas previas. El grupo de 65 años y más ocasionó el 67,4% de las hospitalizaciones y en los pacientes de 80 y más años se obtuvo la mortalidad hospitalaria más alta (13,3%) ⁽⁶⁾.

Respecto al impacto económico, en Europa la gripe es la enfermedad infecciosa que provoca más discapacidad ajustada a años de vida (DALYs). Según datos de la Comisión Europea, 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 ⁽³¹⁾.

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) ⁽³²⁾.

Datos de costes estimaron que el exceso de hospitalizaciones y mortalidad asociada a la gripe en nuestro país en un periodo de 10 años ocasionaron un coste anual directo en hospitalizaciones de 45,7 millones de €. En los mayores de 64 años, el coste fue 4,9 veces más alto que en el resto de la población adulta y generó 335,3 hospitalizaciones/100.000 habitantes ⁽³³⁾.

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 sí 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 ⁽³⁴⁾.

La vacunación antigripal supone un ahorro para el sistema sanitario. En España se ha estimado 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 todo lo anteriormente mencionado, la vacunación frente a la gripe se considera una estrategia coste-efectiva de primer nivel, especialmente en este grupo etario ⁽³⁵⁾.

5. La vacuna antigripal (VG)

La VG 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 glicoproteína antigénica más abundante de la superficie del virus de la gripe y es la responsable de la unión del virus a la célula infectada, siendo el principal antígeno contra el cual se producen los anticuerpos neutralizantes una vez iniciada la infección ⁽³⁶⁾. 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 ^(37,38). 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.

Tabla 1. Composición de la vacuna para la temporada 2024-2025 ⁽³⁹⁾

	Vacunas tetravalentes	Vacunas trivalentes
Producidas en huevo	<ul style="list-style-type: none"> • A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus; • A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like virus; and • B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus. • B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Misma composición excluyendo la cepa Yamagata.
Producidas en cultivos celulares o recombinantes	<ul style="list-style-type: none"> • A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus; • A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)-like virus; and • B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus. • B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Misma composición excluyendo la cepa Yamagata.

5.1. Composición de la vacuna antigripal para la temporada 24/25 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 1).

5.2. Vacunas de inmunogenicidad reforzada

En la actualidad hay disponibles gran variedad de vacunas antigripales. Entre ellas, las que están especialmente diseñadas para aumentar la protección en la población mayor son las denominadas vacunas de inmunogenicidad reforzada (vacuna de altas dosis, vacuna adyuvada y vacuna de proteínas recombinante) ⁽⁴⁰⁾. En la tabla 2 se recogen las vacunas autoriza-

das en España aptas para mayores de 65 años ⁽⁴¹⁾.

5.2.1. Vacuna de altas dosis (HD)

La vacuna de altas dosis se caracteriza 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 ha 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

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
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
Supemtek***	Gripe	IM	ADN Recombinante	Sanofi

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 50 años. ***autorizada a partir de los 18 años.

comorbilidad o fragilidad de los receptores ⁽⁴²⁾ así como también en institucionalizados en residencias de ancianos ⁽⁴³⁾.

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 estado de vacunación previo o de las condiciones de riesgo, siendo segura y bien tolerada ⁽⁴⁴⁾.

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

- En el estudio DANFLU-1 (estudio de viabilidad pragmático, abierto, controlado, con principio activo y aleatorizado 1:1) que incluyó a más de 12.000 individuos daneses de entre 65 y 79 años, 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% ⁽⁴⁵⁾.
- En una revisión sistemática y metaanálisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales de vida real publicados hasta abril de 2023, con más de 45 millones de sujetos, que recogió 12 temporadas de

gripe (última 2021/22, excluida la 2020/21), la vacuna de altas dosis fue más efectiva que la vacuna de dosis estándar en la reducción de la gripe y de los eventos graves asociados en adultos a partir de los 65 años, independientemente de la edad y de las características de la temporada. La vacuna de altas dosis proporcionó una protección significativamente mejor que la vacuna de dosis estándar contra el síndrome gripal y las hospitalizaciones relacionadas con la gripe, así como hospitalizaciones por neumonía y por causas cardiovasculares, cardiorrespiratorias y por cualquier causa. Se incluyeron nuevas variables como las hospitalizaciones/visitas a urgencias y hospitalizaciones por causas cardiovasculares, proporcionando una mejor protección que la dosis estándar ⁽⁴⁶⁾.

- En otro metaanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con un total de 105.685 adultos de más de 64 años durante varias temporadas, la vacuna HD fue más eficaz que la de dosis SD en la reducción de las hospitalizaciones por neumonía y gripe (23,5%) y hospitalización por todas las causas (7,3%) y no hubo diferencias significativas en mortalidad por cualquier causa ⁽⁴⁷⁾.
- El estudio DRIVEN es un estudio retrospectivo realizado en Francia en población a partir de 65 años que ha comparado los sujetos que han recibido la vacuna de alta dosis en el programa de vacunación con aquellos que han recibido la vacuna de dosis estándar. En la primera temporada (2021-2022)

de las dos previstas, el grupo vacunado con la vacuna tetravalente de altas dosis presentó menos hospitalizaciones con gripe como diagnóstico principal de alta hospitalaria (hasta un 23%) que el grupo vacunado con la tetravalente de dosis estándar, a pesar de que el grupo de alta dosis tenía mayor fragilidad ⁽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⁾.

5.2.2 Vacuna adyuvada (aV)

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 ⁽³⁶⁾.

La evidencia de la vacuna adyuvada cuenta con 11 estudios observacionales

publicados que muestran su superioridad frente a la vacuna estándar incluso en 18 temporadas de gripe.

- 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 compararon la vacuna trivalente adyuvada frente a la trivalente de altas dosis en el año 2018/19, las visitas a urgencias y 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 comparó la efectividad relativa de la vacuna trivalente adyuvada frente a la trivalente estándar, la adyuvada fue 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⁾.
- En el estudio de Pott que comparaba la efectividad vacunal de la adyuvada frente a la SD en la prevención de hospitalizaciones por gripe confirmada por gripe, la vacuna adyuvada resultó ser un 25% superior, incluso ajustado por fragilidad ⁽⁵⁵⁾.
- Dos revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes que analizan la efectividad relativa de la vacuna adyuvada y la de altas dosis, muestran resultados similares. En la revisión sistemática y metaanálisis de Domnich, utilizando metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), se incluyeron datos de 10 publicaciones (hasta abril 2022) y en la mayoría de resultados relacionados con la gripe no hubo diferencias significativas

entre la efectividad de ambas vacunas en la prevención de la gripe (56). En otra revisión sistemática de 9 estudios la vacuna adyuvada fue más efectiva que la estándar y similar a la de altas dosis en la prevención de visitas médicas relacionadas con la gripe y hospitalizaciones ⁽⁵⁷⁾.

- En un reciente estudio que evalúa por primera vez la efectividad relativa en hospitalizaciones entre adyuvada tetravalente frente a la tetravalente de altas dosis con gripe confirmada en tres temporadas, no se observaron diferencias significativas entre ambas en la prevención de las visitas al urgencias y hospitalizaciones o únicamente en hospitalizaciones, para los datos agrupados o por temporada ⁽⁵⁸⁾.
- Recientemente se ha publicado otro estudio de cohortes retrospectivo de efectividad relativa de la aTIV frente a la HD-TIV/QIV en la prevención de hospitalizaciones de causa cardiorrespiratoria, incluida gripe en la que la adyuvada se asoció a menor proporción de hospitalizaciones de causa cardiorrespiratoria comparada con la HD -TIV (3,9%) o QIV e (9%) ⁽⁵⁹⁾.

5.2.3. Vacuna recombinante (Vr)

El método innovador consiste en utilizar proteínas recombinantes de la subunidad HA expresadas en células de insecto. Tiene una carga antigénica mayor (45 microgramos por cepa). Está indicada en población mayor de 18 años, incluyendo, por tanto, a los mayores de 60 años y hay evidencia de su superioridad frente a la dosis estándar en mayores de 65 años ⁽⁶⁰⁾.

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⁽⁶¹⁾. 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 demostró una mayor efectividad de la vacuna recombinante frente a la vacuna celular en los encuentros hospitalarios por gripe y en las hospitalizaciones por gripe ⁽⁶²⁾.

En un reciente ensayo clínico aleatorizado por clusters llevado a cabo por el Kaiser Permanente en EE. UU. para la población de 50-64 años se determinó una eficacia vacunal relativa del 15,3% con el uso de la vacuna recombinante comparada con la SD por gripe confirmada por laboratorio ⁽⁶³⁾.

5.3. Vacunas producidas en cultivos celulares (Vc)

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. ⁽⁶⁴⁾ compararon la efectividad de la vacuna antigripal producida en cultivos celulares frente a las producidas en huevos em-

brionarios 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 2).

En las últimas recomendaciones del Joint Committee on Vaccination and Immunisation del Reino Unido para la temporada 2023/24 se incluyen las vacunas tetravalentes producidas en cultivos celulares como una alternativa aceptable para el uso en mayores si las de inmunogenicidad reforzada (HD, aV, Vr) no están disponibles, como opción preferible a la estándar de cultivo de huevo ⁽⁶⁵⁾.

5.4. Recomendaciones de vacunación antigripal de organismos internacionales

Distintos organismos internacionales independientes de diferentes países han evaluado con metodología GRADE o similar, las diferentes vacunas de la gripe y coinciden a la hora de recomendar con la evidencia disponible, las vacunas de inmunogenicidad reforzada en la población anciana, con algunos matices. Ver tabla 3.

Lo cierto es que hoy en día no disponemos de ningún estudio doble ciego en el que se comparen las distintas vacunas reforzadas. Los datos comparativos sobre la eficacia/efectividad son escasos, no hay datos disponibles sobre múltiples estaciones, con algunos estudios inconsistentes y sin evidencias sobre múltiples estaciones. Por lo tanto, no se pueden extraer recomendaciones concluyentes sobre la preferencia de una sobre otra.

5.5. Pauta de vacunación

Se recomienda la administración anual de una 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 ⁽⁷¹⁾.

Como novedad en la campaña 2023/24 se ha incorporado la vacunación sistemática frente a la gripe en la población infantil sana entre 6 y 59 meses con la vacuna intranasal, al considerar la alta carga de enfermedad de este grupo y la implicación en la transmisión a otras poblaciones más vulnerables (ej. abuelos).

5.6. 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 prevención (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 ^(46,72,73).

Tabla 3. Recomendaciones de vacunación de la gripe de organismos internacionales

Organismo	País	Año Revisión / Publicación	Preferencia	Alternativa
JVCJ ⁽⁶⁵⁾	Reino Unido	Noviembre 2022	HD-QIV, aQIV, QIVr	QIVc (no aconsejan en cultivo de huevo en mayores de 65 años)
ACIP ⁽⁶⁶⁾	EE.UU	Agosto 2023	HD-QIV, aQIV, QIVr	Cualquiera disponible
ATAGI ⁽⁶⁷⁾	Australia	Marzo 2023	HD-QIV, aQIV	Cualquiera disponible
NACI ⁽⁶⁸⁾	Canadá		HD-QIV, aQIV, QIVr	Cualquiera disponible
ECDC ⁽⁶⁹⁾	Europa	Abril 2024	HD-QIV, aQIV, QIVr	Cualquiera disponible
STIKO ⁽⁷⁰⁾	Alemania	2024	HD-QIV, aQIV	Cualquier vacuna te-trivalente inactivada

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 del 27% y de mortalidad del 48%⁽⁷⁴⁾.
- 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⁽⁴³⁾. En otro estudio aleatorizado por grupos en residencias de EE. UU, 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⁾.

- Para la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, en un metaanálisis la VG obtuvo mayor beneficio en pacientes de alto riesgo y con síndrome coronario agudo⁽⁷⁵⁾. En un subestudio del PARADIGM-HF, disminuyó el riesgo de muerte por insuficiencia cardíaca⁽⁷⁶⁾.
- En diabéticos mayores de 65 años, la vacuna tenía una eficacia

cia 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 ⁽²⁴⁾.

En otro estudio de cohortes se objetivó una disminución de las causas de mortalidad y morbilidad relacionadas con la gripe, y de las estancias hospitalarias y del coste sanitario en vacunados con independencia del estado de dependencia ⁽²⁰⁾.

- En pacientes con enfermedad renal crónica, el efecto beneficioso de la vacunación de la gripe disminuyó el riesgo de arteriopatía periférica incidental en los vacunados de más de 66 años ⁽⁷⁷⁾ y se objetivó una reducción del riesgo de desarrollar demencia en un metaanálisis ⁽⁷⁸⁾ y en otro estudio en base poblacional ⁽⁷⁹⁾.

5.7. 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 ⁽⁸⁰⁾.

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 ⁽¹⁰⁾.

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 ⁽⁷¹⁾ 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.

5.8. Coadministración con otras vacunas

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 ⁽⁸¹⁻⁸⁵⁾.

Teniendo en cuenta la situación epidemiológica actual de la gripe y de la COVID-19, se recomienda la coadministración de ambas vacunas durante la temporada de otoño-invierno 2024/25 a las personas de 60 y más años, así como a las personas que pueden transmitir el virus a otras que tienen un alto riesgo de complicaciones (personal sanitario, convivientes, etc.).

La vacuna de la gripe se puede administrar junto con las vacunas antineumocócicas. En distintos estudios no se han observado interferencias en la inmunogenicidad y se mantiene un buen perfil de seguridad con la administración tanto de la VNP23, VNC 13, VNC20 ⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾.

En un estudio llevado a cabo en las temporadas de gripe 2021/2022 y 2022/2023 en adultos a partir de 65 años sanos o con patología crónica estable, cuyo objetivo era analizar la seguridad de la coadministración de la vacuna recombinante frente al Herpes Zoster (RZV) con la vacuna de altas dosis tetravalente (HD-IIV4) y con la adyuvada tetravalente (aIIV4), la frecuencia de las reacciones adversas locales y sistémicas de carácter moderado fue similar en el grupo donde RZV se coadministró con aIIV4 (11,5%) en comparación con el grupo donde se coadministró con HD-IIV4 (12,5%) ⁽⁹⁰⁾. En otro ensayo que está en curso, los resultados preliminares con RZV apoyan la administración simultánea con la adyuvada tetravalente como una opción aceptable ⁽⁹¹⁾. Basándose en estos resultados, Reino Unido ha actualizado su recomendación de coadministrar ambas vacunas como opción para no perder oportunidades de vacunación ⁽⁹²⁾.

Por último, con datos todavía no publicados, los estudios preliminares apuntan a que la coadministración de la vacuna de proteína F de prefusión frente al virus respiratorio sincitial y la vacuna antigripal adyuvada tetravalente puede ser también una opción segura ⁽⁹³⁾.

5.9 Estrategias diseñadas para la consecución de coberturas elevadas

Los objetivos para la vacunación frente a la gripe en la temporada 2024/25 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.

En la campaña 2023/24 en España, la cobertura vacunal de los mayores de 65 años fue del 65,97%, acercándose más al objetivo el subgrupo de mayores de 75 años (73,99%) y siendo preocupantemente baja entre el personal sanitario (43,76%) ⁽⁹⁴⁾.

Algunas estrategias propuestas para mejorar las coberturas quedan resumidas en la tabla 4.

6. Recomendaciones sobre la vacunación antigripal

- ✓ Se recomienda la vacuna de la gripe a partir de los 60 años, siendo prioritaria en las residencias de mayores y centros de día, en población de 80 y más años, personal sanitario y sociosanitario que les atiende (Tabla 5).
- ✓ Se recomienda preferentemente el empleo de vacunas antigripales de inmunogenicidad reforzada

Tabla 4. 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: <ol style="list-style-type: none"> Desde las sociedades científicas, colegios de médicos/enfermería y asociaciones de pacientes Divulgación de la campaña en medios de comunicación 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

(altas dosis y adyuvadas) por ser más efectivas en la población mayor. Si no estuvieran disponibles, como alternativa, las vacunas estándar se pueden administrar en este grupo etario.

- ✓ Se recomienda la administración conjunta de las vacunas frente al COVID-19 y gripe.
- ✓ Se aconseja la captación activa de la población en riesgo y la vacunación oportunista en cual-

Tabla 5. Recomendaciones sobre vacunación antigripal de la SEGG en adultos mayores

Personas con alto riesgo de padecer complicaciones
<ol style="list-style-type: none"> 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
<ol style="list-style-type: none"> 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
<ol style="list-style-type: none"> 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

quier contacto con el medio sanitario durante la campaña, aprovechando la ocasión para actualizar el calendario vacunal, ya que la coadministración con otras vacunas es segura.

✓ Se recomienda a todos los profesionales de la Geriatría informar a pacientes, familiares y cuidadores que las vacunas son seguras y, además, salvan vidas.

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) : disponible en: <https://fundacionfundamed.org/GT-Informe-Gripe-2022.aspx>
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. Informe SiVIRA de Vigilancia de gripe, COVID-19, VRS España, temporada 2023-2024. Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología Instituto Carlos III. Disponible en: https://docsivira.isciii.es/informe_semanal_SiVIRA_202423.html
6. 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.
7. 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>
8. Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. Am J Med. 1987;82(6 suppl.1).
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H, Elkind MSV. 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. 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>
 17. Antonelli Incalzi, R., Consoli, A., Lopalco, P., Maggi, S., Sesti, G., Veronese, N., & Volpe, M. (2024). Influenza vaccination for elderly, vulnerable and high-risk subjects: a narrative review and expert opinion. In *Internal and Emergency Medicine* (Vol. 19, Issue 3, pp. 619–640). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03456-9>
 18. 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).
 19. Andrew MK, Macdonald S, Godin J, Mcelhane J, Leblanc J, Todd J, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Mar 1;69(3):696–703.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Diepersloot RJA, Bouter KP, Hoekstra JBL. Influenza Infection and Diabetes Mellitus Case for Annual Vaccination [Internet]. Vol. 13, *Diabetes Care*. 1990. Available from: <http://diabetes-journals.org/care/article-pdf/13/8/876/440144/13-8-876.pdf>
 23. 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.
 24. 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.
 25. Lassen, M. C. H., Johansen, N. D., Modin, D., Nealon, J., Samson, S., Dufournet, M., Loiacono, M. M., Larsen, C. S., Jensen, A. M. R., Landler, N. E., Claggett, B. L., Solomon, S. D., Landray, M. J., Gislason, G. H., Køber, L., Jensen, J. U. S., Sivapalan, P., Vestergaard, L. S., Krause, T. G., & Biering-Sørensen, T. (2024). Effects of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine among patients with diabetes: A post-hoc analysis of the DAN-FLU-1 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(5), 1821–1829. <https://doi.org/10.1111/dom.15498>
 26. Bartholdy KV, Johansen ND, Janstrup KH, Modin D, Nealon J, Samson S, Loiacono MM, Harris R, Schade Larsen C, Reimer Jensen AM, Emanuel Landler N, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Hansen D, Køber L, Sivapalan P, Vestergaard LS, Jensen JUS, Biering-Sørensen T. High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Chronic Kidney Disease: A Secondary Analysis of DANFLU-1. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Aug 13;S0735-1097(24)08018-5. doi: 10.1016/j.jacc.2024.07.032. Epub ahead of print. PMID: 39217544.

27. Bowman BT, Rosner MH. Influenza and the patient with end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2018 Apr; 31 (2): 225–30.
28. 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.
29. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. Vol. 4, *Lancet Infectious Diseases*. 2004. DOI:10.1016/S1473-3099(04)00931-4
30. Informes MoMo 2020 [Internet]. [cited 2021 Mar 27]. Available from: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Paginas/Informes-MoMo-2020.aspx>
31. 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.
32. Gil-de-Miguel, Á., Martín-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>
33. Pumarola, T., Díez-Domingo, J., Martín-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>.
34. 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>
35. 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
36. 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.
37. 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).
38. 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.
39. Anuncio de las recomendaciones sobre la composición de la vacuna antigripal para la temporada gripal de 2024/2025. Disponible en:<https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>
40. National Institutes of Health (NIH): Elección de vacuna antigripal en personas mayores de 65 años. Análisis de informes de comités asesores de vacunación internacionales. Septiembre 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8638763/>
41. Centro de información de medicamentos. Ministerio de Sanidad de España. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

42. 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>.
43. 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).
44. 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>
45. 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).
46. 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.
47. Skaarup, K. G., Lassen, M. C. H., Modin, D., Johansen, N. D., Loiacono, M. M., Harris, R. C., Lee, J. K. H., Dufournet, M., Vardeny, O., Peikert, A., Claggett, B., Solomon, S. D., Jensen, J. U. S., & Biering-Sørensen, T. (2024). The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: A meta-analysis of evidence from randomized trials. *Journal of Infection*, 89(1). <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106187>
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, V. H., Ducruet, T., Sylvester, G. C., Mansi, J. A., & Boikos. (2021). Effectiveness of the Adjuvanted Influenza Vaccine in Older Adults at High Risk of Influenza Complications. *Vaccines*. Disponible en: <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):1-7 Cluster-randomized Trial of Adjuvanted Versus Nonadjuvanted Trivalent Influenza Vaccine in 823 US Nurs-

ing 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. Pott, H., Andrew, M. K., Shaffelburg, Z., Nichols, M. K., Ye, L., ElSherif, M., Hatchette, T. F., LeBlanc, J., Ambrose, A., Boivin, G., Bowie, W., Johnstone, J., Katz, K., Lagacé-Wiens, P., Loeb, M., McCarthy, A., McGeer, A., Poirier, A., Powis, J., ... McNeil, S. A. (2023). Vaccine Effectiveness of non-adjuvanted and adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccines in the prevention of influenza-related hospitalization in older adults: A pooled analysis from the Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Immunization Research Network (CIRN). *Vaccine*, 41(42), 6359–6365. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.08.070>
56. 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 Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Sep; 122:855–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S120197122200443X>
57. 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.
58. McGovern, I., Chastek, B., Bancroft, T., Webb, N., Imran, M., Pelton, S. I., & Haag, M. D. M. (2024). Relative vaccine effectiveness of MF59-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017–2020 influenza seasons. *International Journal of Infectious Diseases*, 146. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107160>
59. Imran, M., Puig-Barbera, J., Ortiz, J. R., Lopez-Gonzalez, L., Dean, A., Bonafede, M., & Haag, M. D. D. M. (2024). Relative Effectiveness of the MF59®-Adjuvanted Influenza Vaccine Versus High-Dose and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines in Preventing Cardiorespiratory Hospitalizations During the 2019–2020 US Influenza Season. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 18(4). <https://doi.org/10.1111/irv.13288>
60. 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.
61. 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
62. 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 Infect Dis*, Vol 73, Issue 11, 1 December 2021, Pages e4251–e4259, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1727>
63. Hsiao, A., Yee, A., Fireman, B., Hansen, J., Lewis, N., & Klein, N. P. (2023). Recombinant or Standard-Dose Influenza Vaccine in Adults under 65 Years of Age. *New England Journal of Medicine*, 389(24), 2245–2255. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2302099>

64. 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.
65. Joint Committee on Vaccination and Immunisation Advice on influenza vaccines for 2023/24. (2022). www.nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/
66. Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7101a1.htm> (Accessed April 2023)
67. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. ATAGI. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu> (accessed October 2024)
68. National Advisory Committee on Immunization. NACI. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-summary-guidance-covid-19-vaccines-fall-2024.html>. (Accessed 1/10/2024)
69. European Centre for Disease Prevention. ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines> (Accessed 1/10/2024)
70. STIKO 2024. Available at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/44_24.pdf?__blob=publicationFile
71. Recomendaciones de vacunación del Ministerio de Sanidad en la temporada 2024-25 en España. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion_Gripe-Covid19.pdf
72. 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).
73. 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.
74. 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).
75. 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).
76. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, et al. Influenza Vaccination in Patients with chronic heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC.Heart Failure* 2016. 4(2):152-158
77. 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>
78. 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.
79. 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.

80. 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).
81. 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.
82. 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 randomised controlled trial with blinding (ComFluCOV). 2021. <https://ssrn.com/abstract=3931758>
83. 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
84. 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.
85. Toback et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of a COVID-19 Vaccine (NVX-CoV2373) Co-administered With Seasonal Influenza Vaccines. *Lancet*. 2021; doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00409-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00409-4)
86. Song, J. Y., Cheong, H. J., Tsai, T. F., Chang, H. ah, Choi, M. J., Jeon, J. H., Kang, S. H., Jeong, E. J., Noh, J. Y., & Kim, W. J. (2015). Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults. *Vaccine*, 33(36), 4647–4652. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2015.05.003>
87. Song, J. Y., Cheong, H. J., Hyun, H. J., Seo, Y. bin, Lee, J., Wie, S. H., Choi, M. J., Choi, W. S., Noh, J. Y., Yun, J. W., Yun, J. G., & Kim, W. J. (2017). Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and an MF59-adjuvanted influenza vaccine after concomitant vaccination in ≥ 60 -year-old adults. *Vaccine*, 35(2), 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.047>
88. Essink, B., Sabharwal, C., Cannon, K., Frenck, R., Lal, H., Xu, X., Sundaraiyer, V., Peng, Y., Moyer, L., Pride, M. W., Scully, I. L., Jansen, K. U., Gruber, W. C., Scott, D. A., & Watson, W. (2022). Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clinical Infectious Diseases*, 75(3), 390–398. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab990>
89. Positive Top-Line Results Of Pfizer’s Phase 3 Study Exploring Coadministration Of Prevnar 20™ With Seasonal Flu Vaccine In Older Adults Released. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/positive-top-line-results-pfizers-phase-3-study-exploring>.
90. Simultaneous RZV and aIIV4 Vaccination - Full Text View - ClinicalTrials.gov . Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05007041>
91. Schamder Ali SO, Dessart C, Parikh R. Co-administration of the adjuvanted recombinant zoster vaccine with other adult vaccines: An overview. *Vaccine*. 2024 Mar 19;42(8):2026–2035. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.02.035. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38423814.
92. Shingles (herpes zoster): the green book, chapter 28a - GOV.UK (www.gov.uk) <https://www.gov.uk/government/publications/shingles-herpes-zoster-the-green-book-chapter-28a>

93. Clark R, et al. Safety and immunogenicity of the respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) when co-administered with adjuvanted quadrivalent influenza vaccine (FLU-aQIV) in adults ≥ 65 years of age (YOA). Poster #695 presented at ESWI 2023
94. Portal estadístico del ministerio. Portal estadístico del Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://pestatistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/1/sivamin/sivamin>

4. VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

Eva María López Álvarez

1. Introducción:

1.1 *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)

El *Streptococcus 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 la 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 a cabo 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 diplo-

cocos, 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 más 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,15A,10 A,11 A Y 23B)^(1,9). La pandemia supuso un cambio no solo en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (uso de mascarillas, aislamientos...) con disminución en 2020 (53% menos), 2021 (menos de 34%) y un aumento en 2022 alcanzando niveles prepandémicos en 2023 y un cambio en los serotipos: 2019: 8, 3, 23F, 2023: 3, 8, 22F⁽²¹⁾.

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 VNC13⁽⁹⁾

Es un habitante común del tracto respiratorio y puede ser aislado de nasofaringe desde el 5% al 90% en personas sanas. La tasa de portador asintomático varía en función de edad, me-

dio 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. Las transmisiones son directas ocurren 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.

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 100.000 hab. 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 fluido 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. Náusea, vómitos y cefalea son menos frecuentes. ⁽¹⁾

El neumococo en España puede ser causa de hasta %65 de las neumonías comunitarias ⁽²⁾. Aproximadamente en EEUU causan más del 36% de las 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 neumocócica. 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⁾.

En el caso de los adultos de 65 años o más, un estudio encontró que recibir la vacuna VNC13 protege: 3 de cada 4 personas contra la enfermedad neumocócica invasiva, 9 de cada 20 personas contra la neumonía neumocócica. Los estudios muestran que la

vacuna VNP23 protege a entre 6 y 7 de cada 10 adultos con sistemas inmunitarios sanos contra la enfermedad neumocócica invasiva. Esta protección es contra infecciones neumocócicas causadas por serotipos de la vacuna.

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 cardíaca, 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 incluidos, 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)

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 vacu-

nación 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,
- Vacuna conjugada:
 - 2010: VCN13
 - 2022: VCN15
 - 2022: VCN20
 - 2024:VCN21 (aprobación por FDA, en revisión por la EMA)
 - En estudio: VCN 24, VCN 31

2.1. Vacuna de polisacáridos

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). Se 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 sodio 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 °C y +8 °C

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 disminu-

ción 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

2.2 Vacuna conjugada

2.2.1 Vacuna conjugada antineumocócica (VNC13) autorizada y comercializada en España

Está compuesta por polisacáridos capsulares conjugados con una variante no toxigénica de toxina diftérica: 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 antineumocócica 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 °C y + 8.°C

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 fistula 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; perso-

nas que reciben primero VNP23 como primera dosis y VNC13 después tenían menor respuesta opsonofagocítica de anticuerpos que si recibían inicialmente VNP23 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.

2.2.2 Vacuna conjugada antineumocócica 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/539313/2021 Committee 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 pos-vacunación.

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

2.2.3 Vacuna conjugada antineumocócica 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, 20valen-

te, dsorbida)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. Los efectos adversos de Prevenar 20© suelen ser de intensidad leve o moderada y similares 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⁾

2.2.4 Vacuna conjugada antineumocócica 21 (VNC 21). Aprobada por la FDA en julio 2024, en revisión por la EMA: está indicado para:

- Inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F y 35B de *Streptococcus pneumoniae* en personas de 18 años de edad o más.
- Inmunización activa para la prevención de la neumonía causada por los serotipos 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F y 35B de *S. pneumoniae* en personas de 18 años de edad y mayores.
- La indicación para la prevención de la neumonía causada por los serotipos 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F,

19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F y 35B de *S. pneumoniae* está aprobada de forma acelerada en función de las respuestas inmunitarias medidas por la actividad opsonofagocítica (OPA). La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo confirmatorio.

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 hipersensibilidad.
 - Polisacáridos rara
 - Conjugada 8%

2.4 Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la vacuna
Reagudización de patología de base hasta que mejoren su situación clínica

3. Recomendaciones de vacunación

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. Revisada en: Vacunación en población adulta. Ponencia de progra-

mas y registro de vacunaciones. Septiembre 2018 y en el calendario común de vacunaciones e inmunizaciones a lo largo de toda la vida del consejo interterritorial. Sistema nacional de salud Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Calendario recomendado 2024: 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 65 años 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. Se hace referencia a que precisará revisarse ante la incorporación de nuevas vacunas (VNC20 y VNC15)⁽¹³⁾

La indicación de vacunación antineumocócica varía en función de la comunidad autónoma y además han ido incluyendo en el calendario vacunal las nuevas vacunas de forma que se ha ido adaptando y homogeneizando el calendario vacunal de las comunidades autónomas.

— Vacunación sistemática a la población de ≥ 65 años (el rango 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.

En la gran mayoría de CCAA se recomienda en personas ≥ 65 años no vacunadas previamente e inmunocompetentes con VNC20 (En dos comunidades continúa la recomendación de vacunar con VNP23) ; dependiendo de si recibieron alguna vacuna antineumocócica previamente y cuánto tiempo de ello, del tipo de vacuna y de si presentan riesgo

de enfermedad neumocócica, se recomienda seriar con VNC20.

La pautas mas frecuente, aunque puede variar según CCAA:

- Personas ≥ 65 años sin factores de riesgo :
- Que hayan recibido al menos una dosis de VNC13 o una pauta secuencial (VNC13 +VNP23) NO se recomienda revacunar.
- Si han recibido al menos una VNP23 tampoco se recomienda revacunar con VNC20 salvo si la última dosis de VNP23 se administró antes de los 65 años de edad y han pasado más de 5 años desde la última dosis.
- Personas ≥ 65 años con patología crónica de base :
- Sin vacunación: VNC20 ,
- Que hayan recibido al menos una dosis de VNC13 NO se recomienda revacunar con VNC20 salvo si la última dosis de VNC13 se administró antes de los 65 años de edad y han pasado más de 5 años desde la última dosis.
- Si han recibido una pauta secuencial (VNC13 +VNP23) NO se recomienda revacunar

Respecto a la edad edad la mayoría de comunidades lo recomiendan a personas ≥ 65 años en dos comunidades lo realizan a partir de los 60 años y en una a partir de los 90 años. Si valoramos las pautas establecidas en Europa la variabilidad en las recomendaciones de vacunación, también ocurre.

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 neumo-

cócica 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 trasplante 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.

— 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).

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 espe-

rar 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.

3.2 En EE.UU:

En 2014 el comité asesor sobre prácticas de inmunización (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 reevaluado, porque la vacunación infantil podría continuar disminuyendo la incidencia en adultos mayores de 65 en los serotipos incluidos en VNC13 al disminuir los portadores y la capacidad de transmisión.^(3,4)

3.2.1 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)^(18,20):

- Para adultos de 65 años o más que no hayan recibido previamente ninguna vacuna antineumocócica, los CDC recomiendan lo siguiente: Administrar 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 seriación recomendada de VNP23, se puede usar una dosis de VNC20, si VNP23 no está disponible. Si se usa VNC20, sus vacunas antineumocócicas están completas.

3.2.2 Actualización CDC 2024:

Se recomienda que los adultos de 19 a 64 años con condiciones de riesgo de enfermedad neumocócica y aquellos ≥ 65 años reciban la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) 15 o 20 valente (PCV15 o PCV20, respectivamente). El 27 de junio de 2024, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización recomendó la vacuna PCV 21-valente (PCV21) como una opción para los adultos ≥ 19 años a quienes actualmente se les recomienda recibir la PCV15 o la PCV20. La PCV21 contiene ocho serotipos que no están incluidos en otras vacunas autorizadas.⁽¹⁹⁾

3.3 Consideraciones para la toma de decisiones conjunta^(3,4)

El riesgo de enfermedad por los serotipos que incluye la VNC13 en mayores de 65 años es menor desde que se in-

cluyeron en el calendario vacunal 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

3.4 Factores individuales que aumentan el riesgo de padecer enfermedad invasiva^(3,4,5)

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

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 depreanocítica 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 administering 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 Gutiérrez M, Gómez Bertomeu F, Raga Luria X, Figuerola Massana E. Epidemiología de la enfermedad neumocócica 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 Piliishvili, PhD1. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: 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 Piliishvili, 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. Última actualización 21/6/2019.
11. Van Buynder. Booy. Pneumococcal vaccination in older persons: where are we today? P-neumonia (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 JEpidemiol. 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 Infectious Diseases, ciaa148

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 neumocócica invasiva en España. Periodo 2015-2021. Boletín Epidemiológico Semanal. 2023;31(1):23-36.
 18. 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.
 19. Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, et al. Uso de la vacuna conjugada antineumocócica 21-valente entre adultos estadounidenses: recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización — Estados Unidos, 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2024;73:793-798. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7336a3>
 20. Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, et al. Vacuna antineumocócica para adultos ≥ 19 años: recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, Estados Unidos, 2023. MMWR Recomm Rep 2023;72(No. RR-3):1-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7203a1>
 21. Pérez-García C, Sempere J, de Miguel S, Hita S, Úbeda A, Vidal EJ, Llorente J, Limia A, de Miguel AG, Sanz JC, Martín-Torres F, Ardanuy C, Domenech M, Yuste J. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019-2023). J Infect. 2024 Aug;89(2):106204. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106204. Epub 2024 Jun 19. PMID: 38906265.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Vaxneuvance. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211591003/FT_1211591003.
 - Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) Apexnar. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211612002/FT_1211612002.
 - 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 Pnuemo23. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63828/FT_63828.html

5. DIFTERIA, TÉTANOS Y TOSFERINA

Cristina Zaragoza Brehcist

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 miocarditis¹.

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

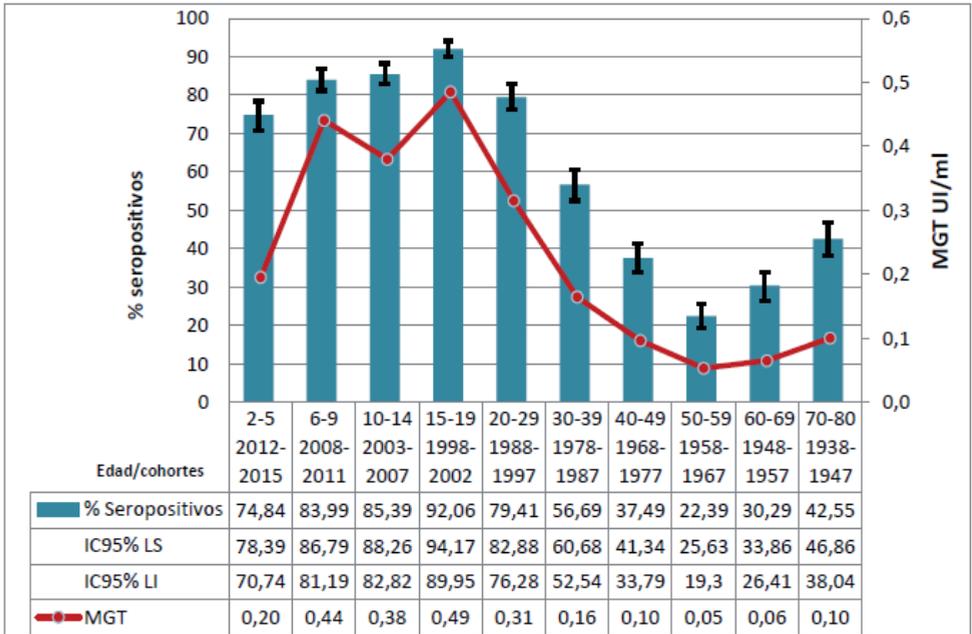
epidemia que afectó sobre todo a los adultos, con una mortalidad del 20 % y que supuso la decisión de aplicar refuerzos de la vacuna a las personas de esta edad².

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 drásticamente¹. 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 endémica¹.

Según los datos recogidos en el 2º Estudio de seroprevalencia en España¹, 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 como el

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



*MGT: media geométrica del título de anticuerpos

Referencia 1 de bibliografía

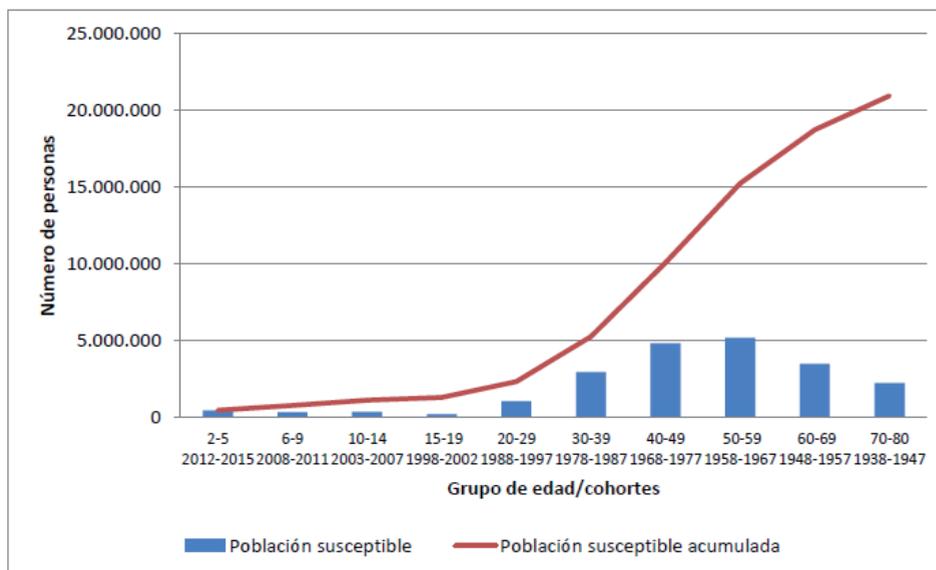
uso de vacunas combinadas con toxoide diftérico en la vacunación antitetánica de las personas mayores, dificultan de forma importante la transmisión secundaria de difteria en el supuesto de casos importados de zonas endémicas¹.

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 paciente³.

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 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 inmuniza-

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



Referencia 1 de Bibliografía

ción 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 mundo⁴.

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 asis-

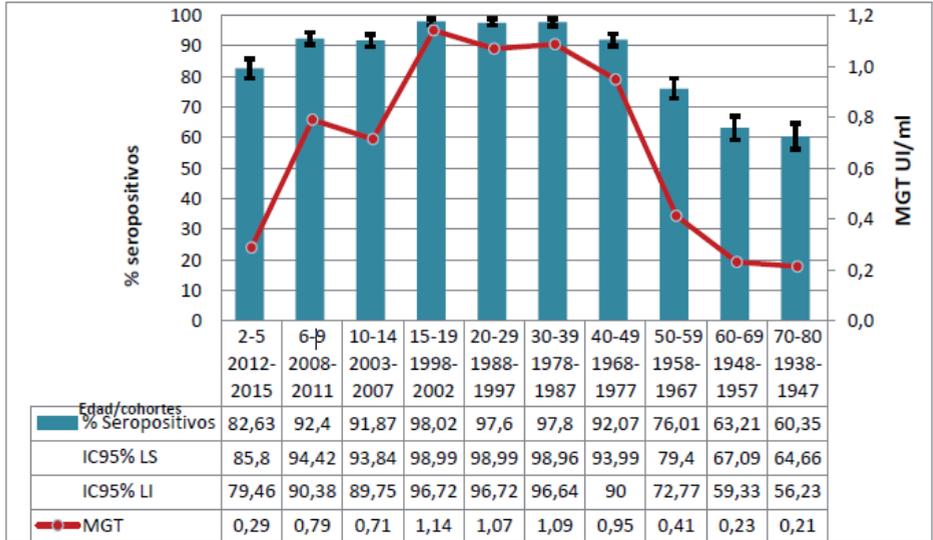
tencia médica (bajos niveles de vacunación)⁵.

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 que⁴:

- Los casos de tétanos se presentan 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

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



*MGT: media geométrica del título de anticuerpos

Referencia 1 de Bibliografía

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%

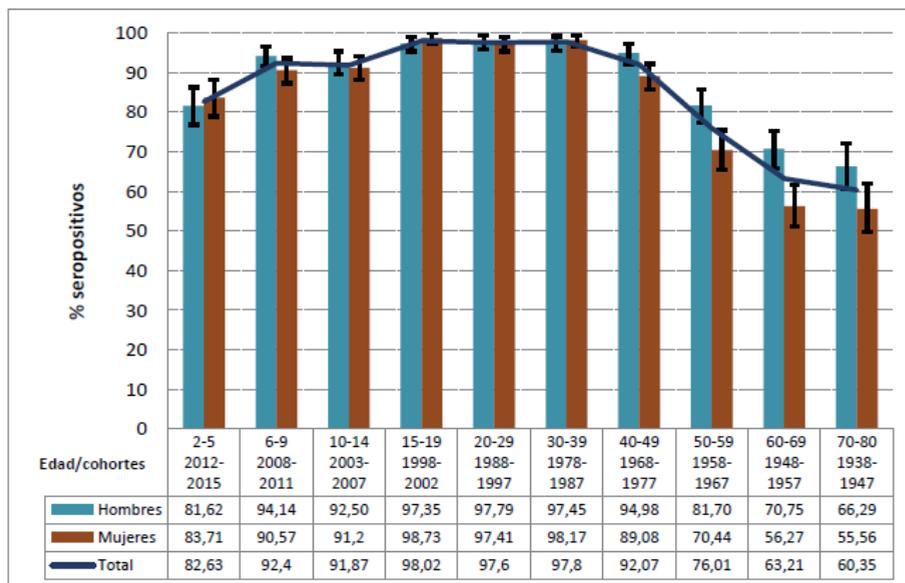
(17/25) de las defunciones por tétanos fueron mujeres que tenían 75 años o más.

El reciente Estudio de Seroprevalencia en España¹, 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 Prevención 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

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



Referencia 1 de Bibliografía

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.

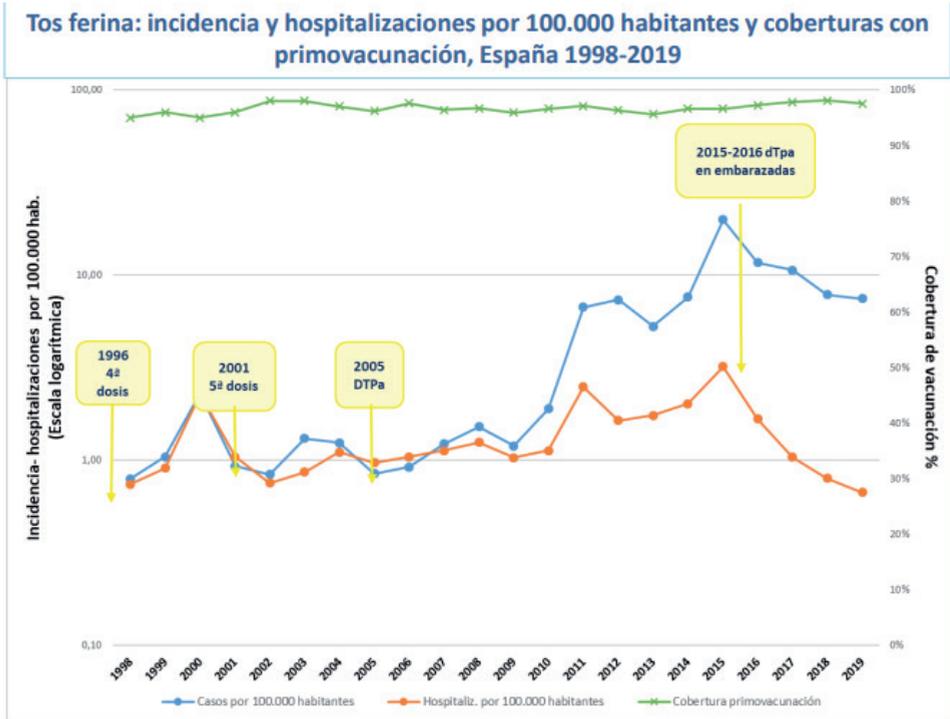
El padecimiento de la enfermedad no conlleva la producción de anticuerpos funcionales que permanezcan en el tiempo, por lo que en pacientes que hayan padecido tétanos es necesaria la administración de la vacuna para alcanzar protección frente a la enfermedad. La inmunidad frente al tétanos se pierde 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 vacunadas⁵.

Dada la severidad del tétanos, es necesario mantener altas tasas de población vacunada en todos los grupos de edad y específicamente en las personas mayores⁶.

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 vida⁷. Se caracteriza clínicamente 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.



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

Referencia 1 de Bibliografía

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.

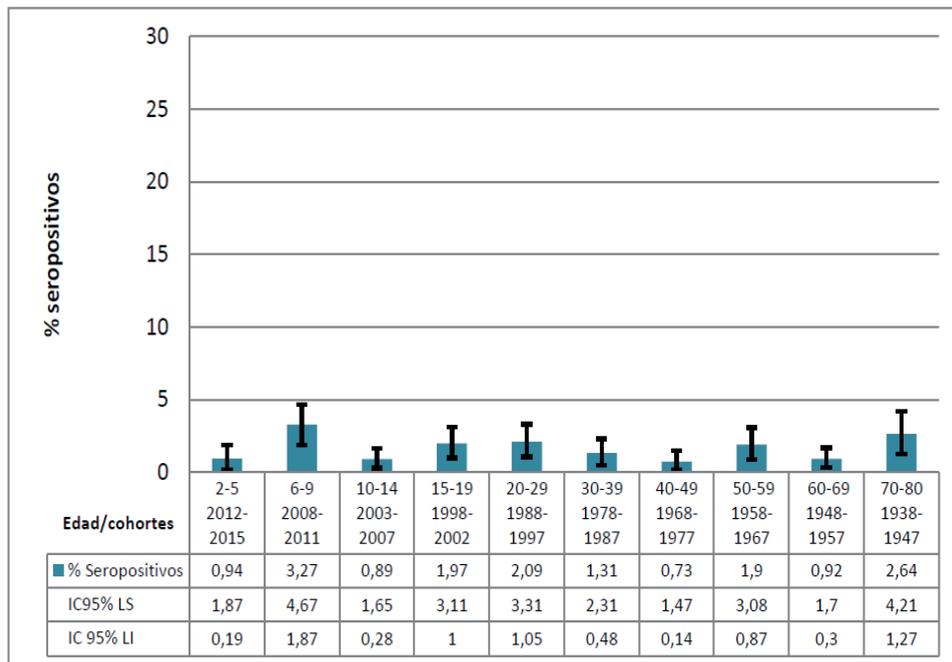
El 2º Estudio de Seroprevalencia en España¹ recoge que hay mayores tasas de anticuerpos en los niños de 6 a 9 años y en personas mayores de 70 a 80 años,

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 subestimada¹.

En el último informe publicado del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) referente a Tos ferina⁸ (correspondiente al año 2018), en el ámbito europeo ampliado (30 PAISES) se reportaron 35.627 casos, con una incidencia de 8.2 casos 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.

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



Referencia 1 de Bibliografía

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.

Durante el periodo pandémico 2020-2022 (RENAVE) la incidencia de tosferina se redujo drásticamente, pero desde mediados del año 2023 la enfermedad ha experimentado un rápido crecimiento marcando el inicio de una nueva onda epidémica. Este informe tiene por objetivo actualizar la epidemiología del brote de tosferina ocurrido en España desde octubre de 2023 (semana 40, 02/10/2023) y hasta el 8 de julio de 2024 (semana 27), con un repunte muy importante de los casos a partir de la semana 43 (23-29 de octubre).

Este resurgimiento se debe a diferentes causas⁸ :

- 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 puede pasar desapercibida en estos casos, siendo infradiagnosticada y contribuyendo a la circulación de la bacteria entre la población y aumentando el riesgo de transmisión de la enfermedad a lactantes que aún no han completado su programa de vacunación⁸. Aun siendo considerada una enfermedad leve en el adulto mayor, no está exenta de complicaciones⁹, máxime en sujetos frágiles y con patologías comórbidas. Asimismo, en personas mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y no vacunadas en la adolescencia (Guías GOLD), se recomienda la vacunación frente a la tosferina como estrategia de manejo de la enfermedad y prevención de las exacerbaciones¹⁰.

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 neumococo¹¹.

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 mayores⁸. 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 Italia¹⁴.

5.2 Vacunas disponibles para la inmunización del adulto

En España se comercializan vacunas combinadas que contienen los anti-

genos necesarios para hacer frente a estas enfermedades (tablas I, II¹⁵). 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 desabastecimiento²:

- Priorizar la vacunación con Td en la profilaxis posexposición ante heridas tetánicas.
- 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 dTpa⁷

La vacunación de los adultos con vacuna de tosferina no era posible hasta 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 tosferina (dTpa) en España presenta la oportunidad de reducir la

carga de enfermedad que produce la tosferina.

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 de cabeza, malestar corporal generalizado y cansancio. Los casos reportados en los estudios clínicos de fiebre superior a 38 °C se produjeron

Tabla 1¹⁵. 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.	<ul style="list-style-type: none"> – 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.	<ul style="list-style-type: none"> – 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.	<ul style="list-style-type: none"> – Toxoide diftérico (baja carga). – Toxoide tetánico (carga completa).

Tabla 2¹⁵. Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos y tosferina

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicación en FT	Composición
BOOSTRIX (dTpa) (GLAXOSMITHKLINE S.A)	A partir de 4 años de edad. Vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos y tosferina.	<ul style="list-style-type: none"> – Toxoide diftérico (baja carga). – Toxoide tetánico (carga completa). – Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> (baja carga): Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina.
TRIAxis (dTpa) (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.	<ul style="list-style-type: none"> – Toxoide diftérico (baja carga). – Toxoide tetánico (carga completa). – Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> (baja carga): Toxoide pertussis, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina, Fimbrias tipos 2 y 3

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. El CDC recomienda la vacuna Tdap (dTAP/dTPa) para proteger a paciente EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia.

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

5.3.1 Indicaciones de la vacuna Td¹⁵

- 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 vida²

- 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 Unidos, 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 disponibles, 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 correctamente primovacunados. El riesgo de desprotección vacunal en adultos es mayor en mujeres de edad avanzada.

Pautas de vacunación recomendadas en España (2024)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 dTPa^{12,13,14},

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.
- 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.
 - 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 todos los grupos de edad, son necesarias nuevas estrategias preventivas para reforzar la inmunidad vacunal frente a tos ferina en los adolescentes y adultos¹⁵:

- 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).
- Embarazadas⁷: vacunación en el 3.er trimestre, con el objetivo de proteger al recién nacido frente a la tos ferina mediante la transferencia transplacentaria de anticuerpos, hasta que sea vacunado según el calendario de vacunación infantil. La vacunación de la gestante persigue reducir la gravedad y la mortalidad de la tosferina en los lactantes desde el momento

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.º 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}

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 mis-

mo, si se hubiera recibido antes de la semana 20 de gestación.

- Vacunación del personal sanitario en áreas de pediatría y obstetricia⁷; 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.

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

Situación de vacunación	HERIDA LIMPIA*	HERIDA TETANÍGENA**	
	Vacuna Td	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 transcurrido 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

Bibliografía

1. 2º estudio de Seroprevalencia en España. <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comotrabajamos/docs/EstudioSeroprevalenciaEnfermedadesInmunoprevenibles.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://vacuna-saep.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://vacuna-saep.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://vacuna-saep.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 Edizione, 2019. <http://www.igienistonline.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) es responsable de dos enfermedades: la varicela-zóster (HZ). La varicela se origina de una infección primaria, alojándose el virus en las neuronas de los ganglios sensoriales. En cambio, el herpes zóster es una reactivación del virus.

Características clave de este virus incluyen que el ser humano es su único reservorio y que el HZ puede transmitirse por contacto con fluidos de las lesiones. Además, el riesgo de contagio es mayor con un número elevado de lesiones, y estas dejan de ser infecciosas al formarse costras.

Se estima que hasta un 30% de la población experimentará HZ a lo largo de su vida, con prevalencia creciente en personas mayores de 85 años^{1,2}. HZ puede manifestarse de diversas formas y con complicaciones. Las opciones de tratamiento y la prevención mediante vacunación son de gran importancia clínica.

6.1. Etiología

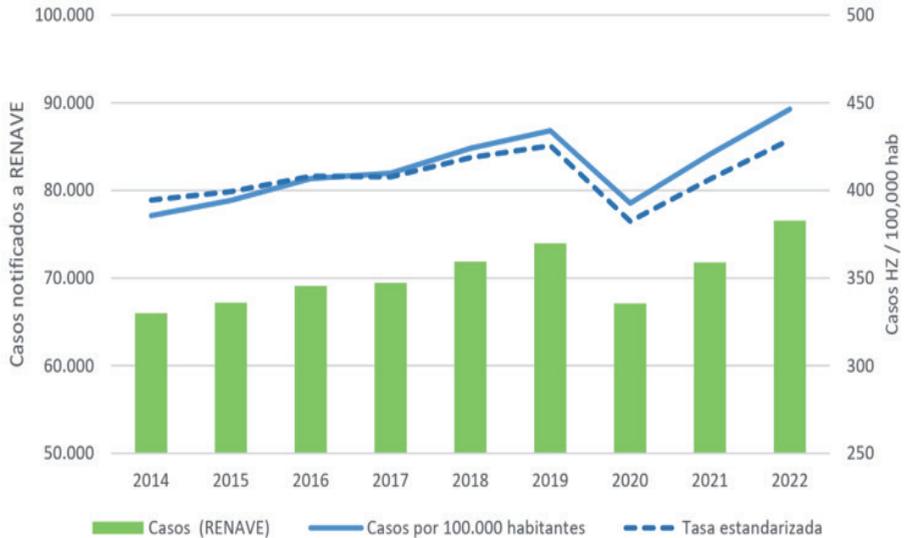
El virus varicela-zóster es un virus neurotrópico que pertenece al género *Alpha herpesviridae* y se dirige exclusivamente a células humanas, tales como células epiteliales, linfocitos T y neuronas ganglionares. Este virus exhibe una distribución mundial.

La entrada del VVZ en las células neuronales se facilita a través del proteoglicano sulfato de heparán y el glucógeno, mediado por la sintasa quinasa 3 (GSK-3). Se ha observado que nuevas partículas virales pueden liberarse entre 9 y 12 horas tras la entrada en la célula. La varicela se contrae principalmente por el contacto respiratorio, ya sea a través de gotitas de saliva o por el contacto con lesiones vesiculares de la enfermedad, siendo uno de los trastornos más contagiosos en humanos. La replicación inicial del virus tiene lugar en el tracto respiratorio, seguida por la invasión de los ganglios linfáticos locales.

Con el tiempo, se desarrolla viremia, que se asocia con la aparición de erupciones vesiculares en la piel. Estas lesiones muestran una variedad de etapas, que van desde la formación temprana de vesículas hasta la etapa costrosa, pudiendo dejar cicatrices en algunos casos. El período de incubación de la varicela oscila entre 10 y 21 días. La enfermedad es contagiosa desde 1 a 4 días antes de que aparezca la erupción cutánea y hasta que todas las lesiones vesiculares han secado por completo³.

Aunque el herpes zóster es poco frecuente en niños, se ha observado que la vacunación contra la varicela puede reducir el riesgo de HZ en un 64% en este grupo etario. Sin embargo, no pa-

Gráfico 1. Casos y tasas de incidencia del herpes zoster. Renave 2014-2022⁴



Fuentes de información: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Poblaciones a julio de cada año (Instituto Nacional de Estadística). Casos notificados a RENAVE por las 10 CCAA que conforman la serie completa: Aragón, Asturias, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Comunidad Valenciana, Galicia, Murcia, Navarra, La Rioja y Melilla.

rece que dicha vacunación disminuya el riesgo de HZ en edad adulta. Tras la infección primaria, el virus VVZ permanece en estado latente en el tejido nervioso, y se estima que más del 90% de la población mundial alberga una forma latente del virus. El VVZ ha sido detectado en los ganglios de la raíz dorsal, ganglios de los nervios craneales y varios ganglios autónomos dentro del sistema nervioso entérico, así como en astrocitos.

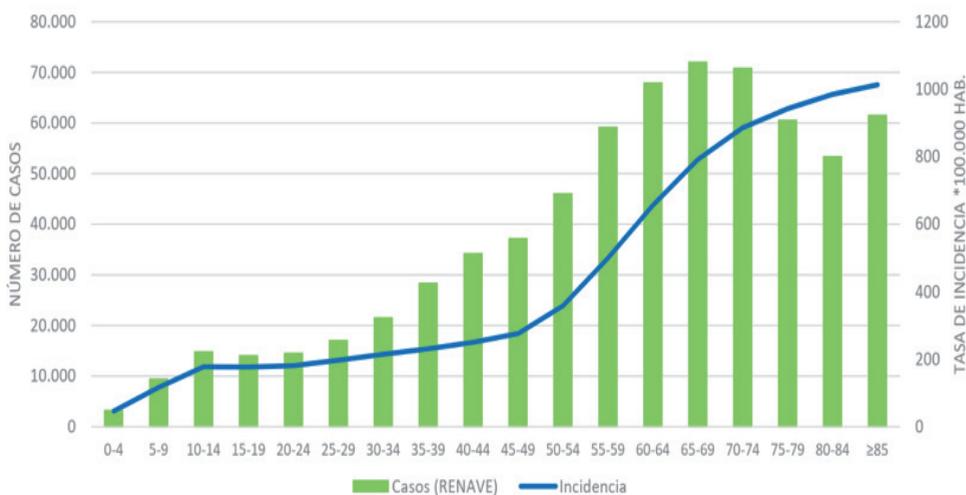
La latencia del virus varicela-zóster está fundamentalmente regulada por la inmunidad mediada por células, y su reactivación se considera consecuencia de la pérdida de esta vigilancia inmunológica. Una vez reactivado, el VVZ se replica en los cuerpos celulares de las neuronas. Posteriormente, el virus se

desplaza a lo largo del nervio hasta alcanzar el dermatoma correspondiente. En la zona afectada, el virus induce inflamación y formación de vesículas. El dolor asociado con el herpes zóster es resultado de la inflamación de los nervios afectados por el 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 antecedente de vacunación frente a varicela. Desde el año 2014 las CCAA han empezado a notificar los casos de herpes zóster de forma individualizada. Durante el año 2024 el Centro Nacional de Epidemiología actualizó los da-

Gráfico 2. Casos y tasa de incidencia de Herpes Zoster por edad. RENAVE 2014-20224.



Fuentes de información: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Poblaciones a julio de cada año (Instituto Nacional de Estadística). Casos notificados a RENAVE por 13 CCAA: las 10 CCAA que conforman la serie completa (Aragón, Asturias, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Comunidad Valenciana, Galicia, Murcia, Navarra, La Rioja y Melilla), más Baleares, Cantabria y Ceuta. En conjunto, suponen el 40% de la población española.

tos mediante un nuevo informe. Del mismo se excluyeron varias CCAA por la falta de calidad de sus datos o porque no ha existido notificación. Las 10 CCAA que han remitido sus datos a RENAVE durante 2014-2022 representan el 36% de la población. Seguidamente se exponen los resultados de dicho informe⁴.

La evolución del número de casos notificados a RENAVE muestra una tendencia ascendente (desde 66.000 casos en 2014 hasta 76.522 en 2022), con una clara interrupción en 2020. En términos de tasas de incidencia, el patrón es análogo (TI=385,5 en 2014; TI=446,3 en 2022), con un marcado descenso en 2020. Se estima que, en el periodo 2014-2019 la incidencia de HZ creció anualmente un 2,4%. Una vez descontado el efecto del enveje-

cimiento de la población española, se sigue apreciando, aunque en un grado ligeramente menor, la misma tendencia ascendente descrita (entre 2014-2019, incremento de 1,5% anual). La evolución del número de casos notificados a RENAVE muestra una tendencia ascendente (desde 66.000 casos en 2014 hasta 76.522 en 2022), con una clara interrupción en 2020. En términos de tasas de incidencia, el patrón es análogo (TI=385,5 en 2014; TI=446,3 en 2022), con un marcado descenso en 2020. Se estima que, en el periodo 2014-2019 la incidencia de HZ creció anualmente un 2,4%. Una vez descontado el efecto del enveje-

tre 2014-2019, incremento de 1,5% anual). (Ver gráfico 1)

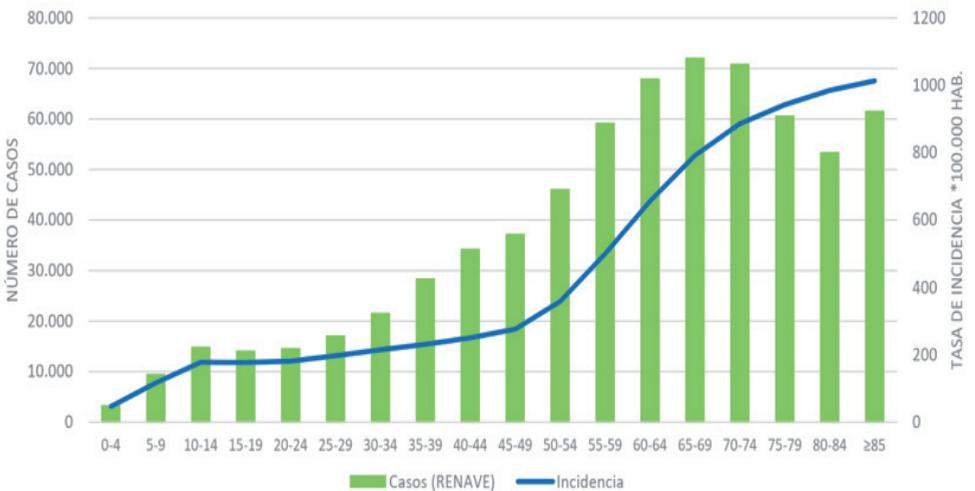
Para el estudio de la distribución por sexo y edad se seleccionaron 13 CCAA (las 10 CCAA de la serie completa, más Baleares, Cantabria y Ceuta). La edad media es 63 años (Q1-Q3 = 47-75 años). El máximo número de casos se observa entre las personas de 65 a 69 años (71.988 casos, TI=791,5). La mayor TI se observa entre los mayores de 85 años (61.514 casos, TI=1.013,1). La incidencia de HZ aumenta con la edad, pero el ritmo de crecimiento no es constante: en población infantil y adolescente con un incremento inicial notable, alcanza un máximo (TI=177,3) en el grupo de 10-14 años; en adultos jóvenes, el incremento de la TI por cada quinquenio de edad es leve pero sostenido (inferior al 10%); a partir de los 50 años el incremento de la TI se acelera (destaca el ascenso de la TI en el grupo de

55-59 años (TI=498,9) que es un 40% superior a la del grupo 50-54). Entre los más longevos, la incidencia no deja de aumentar con la edad, aunque a un ritmo menos marcado (inferior al 5% por cada quinquenio de edad).

La incidencia de HZ en mujeres es superior a la incidencia en hombres en todos los grupos de edad. En términos relativos, hasta los 40 años y después de los 70 años, la incidencia en las mujeres es un 20% superior a la de los hombres; mientras que entre los 50 y los 59 años la incidencia en mujeres llega a ser hasta un 60% superior a la de los hombres.

La incidencia de HZ se incrementa con la edad. Las tasas de incidencia (TI) son máximas en los grupos de 65-84 años (TI > 800 casos por 100.000 habitantes) y en los de 85 y más años (TI > 900 casos por 100.000 habitantes). (ver gráfico 3)

Gráfico 3. Evolución anual de la incidencia de Herpes Zoster, por grandes grupos de edad. RENAWE 2014-2022



Fuentes de información: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAWE). Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Casos notificados a RENAWE por las 10 CCAA que conforman la serie completa: Aragón, Asturias, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Comunidad Valenciana, Galicia, Murcia, Navarra, La Rioja y Melilla.

6.3. Factores de Riesgo

La historia natural 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 zóster. 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^{5,6}.

6.3.2. Pacientes inmunodeprimidos

Estos pacientes tienen un mayor riesgo de reactivación del virus de la varicela-zóster debido a la reducción de la inmunidad mediada por células T. 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 zóster.

6.4. Manifestaciones Clínicas y Complicaciones

La fase preeruptiva se caracteriza por ardor o dolor en la zona afectada (dermatoma) al menos dos días antes de la

aparición de las erupciones cutáneas. Durante esta etapa, también pueden presentarse síntomas generales como cefaleas, malestar y fotofobia. En la fase eruptiva aguda, se desarrollan múltiples vesículas umbilicadas y dolorosas. Estas vesículas tienden a romperse, ulcerarse y, finalmente, secarse, lo que representa la etapa más contagiosa de la enfermedad. El dolor experimentado durante esta fase suele ser intenso y no responde adecuadamente a analgésicos no esteroideos. La duración de la fase eruptiva aguda puede variar entre 2 y 4 semanas, aunque el dolor puede persistir incluso más tiempo.

La complicación más común del herpes zóster es la neuralgia posherpética, que afecta hasta el 30% de los pacientes mayores de 80 años. Este dolor persiste o aparece más de 90 días después del inicio de la erupción. En promedio, la neuralgia posherpética dura entre tres y seis meses, aunque puede prolongarse por años, afectando la calidad de vida y aumentando el riesgo de hospitalizaciones. La intensidad del dolor puede fluctuar, siendo constante, intermitente o desencadenado por la estimulación del área afectada.

Otras complicaciones menos frecuentes son:

- Herpes zóster oftálmico. Comienza con cefalea, 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).
- Meningitis aséptica, encefalitis, neuropatía periférica, mielitis transversa y Sd de Guillain-Barré
- También hay evidencia acumulada indica que hay un riesgo incrementado para un ACV isquémico tras un corto periodo de infección por zoster⁷

6.5. Vacunas contra 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 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, 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, demostrándose la eficacia de la vacuna contra el herpes zoster durante los 4 años posteriores a la vacunación⁸. La vacuna redujo la incidencia de neuropatía postherpética en un 60,1 % y la incidencia de herpes zoster en un 39,6 %. 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^{9,10}.

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:

- 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 un año desde que padeció el HZ).
- Puede ser coadministrada con la vacuna antigripal inactivada, pero no con la neumocócica 23-valen-

te, al observarse en la administración simultánea una reducción de la respuesta inmunitaria de la vacuna frente a HZ.

6.5.2. La vacuna *Shingrix* (HZ/su)

Autorizada por la Comisión Europea en 2018, es una vacuna que contiene la glicoproteína E del VZV y el adyuvante A S01B, que se administra y que también está indicada para las personas con condiciones de riesgo que conlleven 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 edad¹¹.

En 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. En este estudio se incluyeron 7277 vacunados a partir de los 50 años de edad. La eficacia a largo plazo se ha medido como el hecho de no presentar episodios de herpes zóster desde un mes tras la segunda dosis de la vacuna hasta el final del estudio que fue a los 10 años. La eficacia global se situaba 10 años después en el 81,6% (IC 95%: 75,2-86,6)¹². Los resultados en mayores de 70 años son de una eficacia acumulada de la vacuna del 73,1% durante el periodo de seguimiento de 6 a 11 años después de la vacunación (IC 95%: 62,9-80,9)¹³.

Las 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).

6.6. Recomendaciones del Ministerio de Sanidad¹⁴

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.

Las recomendaciones de vacunación se revisaron en octubre de 2023 y son las siguiente (cambios sobre recomendaciones previas en negrita):

1. Continuar con la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años, que se inició en el año 2022. Pauta de dos dosis separadas entre sí al menos dos meses. En función de la disponibilidad de dosis se captará y vacunará 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. Se puede considerar un intervalo menor en personas que recibieron la vacuna ZVL a partir de los 70 años. Igualmente, se puede considerar un intervalo inferior (mínimo de 8 semanas) si retrasar la pauta con HZ/su supone que se administre en periodos de alta inmunosupresión.

2. Incorporar la vacunación con HZ/su en las personas con las siguientes condiciones de riesgo, a partir de los 18 años de edad, con pauta de dos dosis, separadas entre sí, al menos, dos meses (siempre que sea posible se realizará la vacunación antes de iniciarse el estado de inmunosupresión o aprovechando las mejores “ventanas inmunológicas”):

a. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. La primera dosis se administrará al menos 6 meses tras el trasplante.

b. Trasplante de órgano sólido o personas en espera del mismo. En el caso de personas que se vacunan tras el trasplante, la pri-

mera dosis se administrará 4-8 meses tras el trasplante.

c. Tratamiento con fármacos anti-JAK.

d. VIH. En personas con VIH y CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$ no es necesario esperar ningún periodo de tiempo tras el diagnóstico del VIH para la vacunación. Si CD4 $< 200/\mu\text{l}$, se decidirá el momento de la vacunación tras valoración médica individual, pudiendo retrasar la administración de la vacuna si se espera una mejoría del estado inmunitario en un corto periodo de tiempo (2-3 meses) tras el inicio del tratamiento antirretroviral. Se administrarán 2 dosis con una separación de dos meses.

e. Hemopatías malignas. En el caso de personas que van a iniciar tratamiento quimioterápico, la primera dosis se administrará al menos 10 días antes de iniciar el primer ciclo de tratamiento, siempre que sea posible. En gran inmunosupresión, se pueden buscar periodos de ventana con inmunidad aceptable y plantear pauta corta de 4 semanas entre dosis. También se puede vacunar después de completar el curso de quimioterapia.

f. Tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia. Se administrarán dos dosis con una separación de dos meses. Si la vacunación se inicia antes de comenzar la quimioterapia, la primera dosis se administrará al menos 10 días antes del tratamiento. También se pueden buscar periodos ventana o vacunar después de completar el curso de terapia antitumoral.

g. Antecedente de dos o más episodios de herpes zóster. La primera dosis se administrará al menos 6 meses después del último episodio.

3. A partir de los 50 años en personas en tratamiento con otros fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores, como terapias dirigidas frente a células B (incluido rituximab durante el tratamiento y hasta un período de 6 meses tras el mismo), anticuerpos monoclonales frente al receptor de IFN-I (Anifrolumab), fármacos anti-TNF, moduladores de la coestimulación de células T, inhibidores del receptor de IL-6, inhibidores de IL-17, inhibidores de IL-12/23, inhibidores de IL-23, corticoides sistémicos a dosis moderadas-altas. Otros fármacos como metotrexato >20 mg/semana (oral o subcutáneo), azatioprina >3 mg/kg/día, 6-mercaptopurina >1,5 mg/kg/día, micofenolato >1 g/día, en los 3 meses previos. Así como otras combinaciones terapéuticas de fármacos inmunomoduladores con dosis individuales inferiores a las descritas. Pauta de dos dosis separadas entre sí al menos dos meses. Siempre que sea posible se realizará la vacunación antes de iniciarse el estado de inmunosupresión o aprovechando las mejores “ventanas inmunológicas”.

4. Vacunación frente a HZ y padecimiento previo de HZ: La vacunación con HZ/su es segura en cualquier momento tras haber sufrido un herpes zóster y recuperarse de las lesiones (desaparición de las vesículas). Aunque la evidencia es limitada, se recomienda retrasar la vacunación entre 6 meses y un año tras el herpes zóster en las personas inmunocompetentes, con la finalidad potencial de obtener una mayor respuesta a medio plazo.

Sin embargo, en personas con inmunodepresión, y dado el riesgo elevado de recidiva, se puede vacunar inmediatamente tras la recuperación del herpes zóster

5. Vacunación en situaciones especiales

- Infección reciente por SARS-COV-2

No se describen contraindicaciones médicas para administrar la vacuna HZ/su, 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 HZ/su 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.

Bibliografía

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. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Vigilancia y epidemiología del Herpes Zóster en España, 2014-2022. Madrid, junio 2024.
5. Comas LG, Cerdán T, Cambroner 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>
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. 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.
11. Willer DO, Oostvogels L, Cunningham AL, Gervais P, Gorfinkel I, et al. ZOE 50/70 study groups. 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):6262-7.
12. Strezova A, 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 Infectious Diseases,* 2022;1-5.
13. Diez-Domingo J, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) is the first vaccine to provide durable protection against herpes zoster (HZ) in all age ranges ≥50 years: final analysis of efficacy and safety after 11 years (Y) of follow-up. Abstract presented at Euro-

pean Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); 27–30 April 2024, Barcelona, Spain.

14. 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, marzo 2021. Revisado y aprobado apartado de Recomendaciones por la Comisión de Salud Pública el 6 octubre 2023

7. VACUNAS DE APLICACIÓN NO SISTEMÁTICA

Raquel Vial Escolano

En el capítulo actual revisamos las vacunas de aplicación no sistemática, aquellas cuya administración va a depender, no tanto de la edad del paciente, sino de su comorbilidad, hábitos de vida o entorno en el que reside.

En cada una de las vacunas, destacaremos los cambios epidemiológicos que están produciendo en las distintas enfermedades y que se ponen de manifiesto tanto en la disminución de los estados de portador/colonizado, como en la clínica de la enfermedad o en los grupos de edad afectados e incluso en las cepas/serotipos implicados, muchos de los cuales acaban escapando a la acción de esas vacunas.

Al igual que ocurre en los niños más pequeños, en los que la mayor incidencia de la infección se explica por la inmadurez de su sistema inmune y la pérdida de los anticuerpos proporcionados por la madre durante la gestación; en el paciente mayor, sería la inmunosenescencia, al afectar al sistema inmune celular y disminuir la respuesta a las vacunas, la que contribuiría a la infección, sin olvidar nunca, la comorbilidad, que puede favorecer también un estado de inmunodeficiencia.

Otro aspecto a tener en cuenta, importante en situaciones de brote, es el entorno social en el que se mueve el sujeto. Del mismo modo que los niños contraen las infecciones en centros

educativos, nuestros mayores pueden hacerlo en su medio residencial o incluso, por contacto con niños en el entorno familiar, factores a considerar a la hora de valorar poblaciones de riesgo para una infección.

7.1. ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA

7.1.1. Generalidades

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* (Nm) o meningococo, que afecta preferentemente a niños (menores de 1 año), seguido de adolescentes, adultos jóvenes y adultos mayores y que asocia un pronóstico grave ligado a su alta letalidad y a las secuelas que genera¹⁻³.

El meningococo^{2,4} es una bacteria Gram negativa aeróbica que se diferencia entre cepas capsuladas y no capsuladas. La cápsula, de naturaleza polisacárida, está implicada en la patogenicidad (ya que la hace resistente a la fagocitosis y a la lisis mediada por el complemento) y en la antigenicidad de la bacteria. De acuerdo a la estructura de esta cápsula, se diferencian 12 serogrupos de Nm, siendo 6 de ellos (A, B, C, W, X e Y) los más frecuentemente implicados en la génesis de la EMI. La incidencia de uno u otro serogrupo se relaciona con el área geográfica, la

edad del paciente y sus comorbilidades, así como con las recomendaciones vacunales de cada zona. A este respecto destacar³⁻⁶, la mayor prevalencia del serogrupo B en Europa, preferentemente en niños y adolescentes, el cambio de predominio del serogrupo A en el cinturón africano de la enfermedad meningocócica hacia los serogrupos W, X y C tras introducirse su vacuna en el 2010, o la presencia de serogrupos menos frecuentes, como el E y Z, en pacientes inmunodeprimidos. En los mayores de 65 años europeos⁶, aunque predomina el serogrupo B, se aprecia un aumento de la incidencia de otros serogrupos como el C, W o Y. En relación con las cepas no capsuladas, estas se han asociado más con portadores nasofaríngeos asintomáticos que con la EMI.

La transmisión^{1,2} de la Nm se produce persona a persona a través de las secreciones respiratorias de una persona asintomática (colonizada) o enferma. La bacteria actúa a nivel de la mucosa de la naso y orofaringe y en menos del 1% de los casos atraviesa esta mucosa y se disemina por el torrente sanguíneo, accediendo a cavidades estériles (articular, pericárdica, pleural) o penetrando la barrera hematoencefálica produciendo enfermedad invasiva. Una forma menos frecuente de transmisión es por contacto sexual⁴, generando infecciones urogenitales (uretritis) y anorrectales, especialmente en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres.

El estado de portador (colonizado)^{1,2} se sitúa en torno al 10% de la población (5-11% de los adultos y 25% de los adolescentes). Si este estado es de adquisición reciente, supone un riesgo para desarrollar la EMI, pero si no se acompaña de desarrollo de la enferme-

dad en los siguientes 7-10 días, parece actuar como protector frente a la enfermedad¹.

7.1.2. EMI y algunas peculiaridades en la población geriátrica

La EMI tiene un periodo de incubación 3-4 días, (entre 1 y 10 días)^{1,2}. Las primeras 6-9 horas del inicio de la enfermedad son inespecíficas, similares a un proceso gripal (pies y manos frías, dolor en extremidades, coloración anormal de la piel...)^{4,7}, y posteriormente, aparecen signos y síntomas más típicos de la enfermedad invasiva como el síndrome meníngeo o la meningococemia. En otras ocasiones la clínica es abdominal⁴ (dolor abdominal con fiebre, gastroenteritis, diarrea o peritonitis), que, aunque poco descrita, está aumentando en incidencia, especialmente en relación con el serogrupo W, y se asocia a una alta tasa de mortalidad.

La EMI puede manifestarse como meningitis (forma más frecuente de presentación, -un 50% del total de casos-)^{2,6} indistinguible de cualquier otra forma de meningitis^{1,2,8}, con un inicio brusco de la fiebre (menos común en ancianos), la cefalea, la rigidez de nuca (ambas difíciles de valorar en pacientes con deterioro cognitivo) y la alteración del nivel de conciencia, junto con náuseas, vómitos, fotofobia y alteración del estado mental. La Nm se aísla en más del 75% de la sangre de personas con meningitis². Otra forma clínica es la meningococemia o septicemia meningocócica (-30% de la EMI^{2,7}, con o sin meningitis asociada-), también con un inicio abrupto (fiebre, escalofríos, manos y pies fríos, mialgias, artralgias, dolor severo de tórax y abdomen, vómitos, diarrea) asociando rash petequeial o purpúrico, hipotensión, shock, hemorragia adrenal aguda y fallo multiorgá-

Tabla 1. Factores de riesgo para EMI

- Sujetos con calendarios incompletos de vacunación frente a Nm.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Deficiencia congénita o adquirida del complemento.
- Infección por HIV.
- Antecedente de infección viral de tracto respiratorio superior.
- Estudiantes que viven en centros residenciales.
- Situaciones de hacinamiento.
- Tabaquismo.
- Historia familiar de enfermedad meningocócica o sujetos con episodios previos de meningitis bacteriana o EMI.
- Personas en contacto con enfermos con Nm o expuestos en una zona de brote o que han viajado a países donde la enfermedad es hiperendémica o epidémica.
- Microbiólogos en contacto con Nm.

nico². Otras manifestaciones menos frecuentes son la neumonía bacteriana, cada vez con mayor número de casos, (-un 15% del total-), siendo la presentación más común en mayores de 65 años, o la afectación gastrointestinal ya descrita previamente^{2,4}. La diseminación hematogena de la Nm permite su acceso a líquidos estériles⁴ como el articular (monoartritis por Nm a nivel de rodilla, cadera u hombro⁷), cardiaco (pericarditis, miocarditis) o pleural, afectaciones frecuentemente infraestimadas por su asociación con meningitis o meningococemia^{4,7}. Otras formas inusuales de EMI son la meningococemia crónica, que cursa con fiebre recurrente de al menos una semana junto con rash cutáneo (purpúrico y no purpúrico) y que se relaciona con deficiencias del complemento, o la endoftalmítis⁷, más propia de la era preantibiótica. También existen procesos no bacteriémicos como la conjuntivitis o la uretritis^{2,7}, cuya incidencia no está bien establecida porque habitualmente no se notifican.

La tasa de mortalidad de la enfermedad meningocócica, aun con trata-

miento antibiótico adecuado, se sitúa entre el 4 y el 20%, siendo mayor en pacientes con meningococemia^{1,2,6}. Un 20%-25% de los supervivientes tendrán secuelas permanentes, como pérdida de audición y otros déficits neurológicos, epilepsia o amputaciones de miembros, repercutiendo directamente en su calidad de vida, condicionando discapacidad física, psíquica y social^{1,2,4}.

Si nos centramos en la población mayor, la presentación de la EMI es más atípica, con predominio de la neumonía y la afectación gastrointestinal, que preceden o se asocian a la meningitis o a la sepsis, y la artritis séptica (especialmente de rodilla)⁴, con una mayor representación de los serotipos W e Y⁴. La mortalidad asociada a la neumonía es elevada (16%), en probable relación con las comorbilidades del paciente⁷, pudiendo alcanzar el 30% de la EMI global en mayores de 65 años⁴. En cuanto a las secuelas, pueden necesitar injertos cutáneos, presentar pérdida de audición (3-8% de los adultos), amputaciones de miembros o sufrir

agravamiento de enfermedades subyacentes (cardiovasculares, renales)⁴. A diferencia de otras edades, faltan datos sobre las consecuencias psicológicas sobre los pacientes y familias de estas secuelas, así como de los costes directos e indirectos que pueden generar.

7.1.3. Factores de riesgo para EMI

En la tabla TABLA 1 se recogen los factores de riesgo para EMI^{2,8}.

En el paciente mayor, existen otros factores de riesgo más específicos asociados a EMI⁴ como es la edad por encima de 65 años, la comorbilidad (diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica o renal, índice de Charlson alto) o el “hacinamiento social” (convivencia en centros residenciales).

7.1.4. Epidemiología de la EMI en España

Los últimos datos publicados en España por el Centro Nacional de Epidemiología y el Instituto de Salud Carlos III corresponden a la temporada 2021-2022⁹ en la que se aprecia un repunte de la incidencia de la enfermedad respecto a la temporada 2020-2021 (del 64.3%) pero sin alcanzar las cifras previas a la pandemia. La tasa de incidencia se sitúa en 0.23, con predominio de hombres sobre mujeres, menores de un año y en los meses de invierno (diciembre-febrero). El serogrupo B sigue siendo el mayoritario globalmente, con un 48% de los casos. Si tenemos en cuenta el grupo de población de 65 o más años, desde la temporada 2012-2013 se aprecia un crecimiento progresivo de la incidencia de los serogrupos C, W e Y, pero sin alcanzar las cifras de incidencia del B, que también predomina en este grupo etario. La tasa global de letalidad fue del 7.4%, me-

nor que en temporadas previas, siendo predominante en los sujetos de 45 a 64 años. En cuanto a patologías y serogrupos implicados, el B predomina en la meningitis con o sin sepsis, el C en la sepsis y en otras formas de presentación el Y.

Datos provisionales respecto a la temporada 2022-2023, confirman la tendencia creciente de la incidencia de EMI en España (se duplican los casos respecto a la temporada anterior) relacionada con la disminución de la incidencia de COVID y de las medidas de protección aplicadas en la pandemia, sigue el serogrupo B como el más frecuente, así como la edad de predominio de la infección, menores de un año, pero pasa a ser la población mayor de 84 años la segunda en frecuencia¹⁰.

7.1.5. Prevención de la EMI:

La historia de la vacunación en España frente a Nm se inicia en el año 2000 cuando el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) incluye la vacuna conjugada frente al serogrupo C (MenC) en el calendario vacunal. Posteriormente, en el 2013, se autoriza la vacuna frente al serogrupo B (Men B), y, en el 2014 se recomienda ya en grupos de alto riesgo (personas con déficits del complemento, personal de laboratorio o en brotes). La vacuna tetravalente frente a serogrupos A, C, W e Y, sustituye a la vacuna frente al serotipo C, que se administraba a los 12 años, en el calendario vacunal en el 2019. Finalmente, en el 2022, la vacuna MenB se incluye en el calendario vacunal infantil del Ministerio de Sanidad, aunque un alto porcentaje de niños estaba ya vacunado frente a este serotipo debido a la recomendación de la Asociación Española de Pediatría y su inclusión como vacuna sistemática en

Tabla 2. Recomendaciones de vacunación para Nm en población adulta de riesgo (Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud –CISNS-):

- MenB: 2 dosis en grupos de riesgo:
 - Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
 - Deficiencias del sistema del 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 (separadas al menos 8 semanas):
 - Población de riesgo anterior.
 - Infección por VIH.

Revacunaciones periódicas según patología de base:

 - Administrar dosis única tras 1 año de completar la vacunación primaria y posteriormente cada 5 años en:
 - Personas con deficiencia de componentes del complemento (por ejemplo, C5-C9, properdina, factor H o factor D), incluidos pacientes que utilizan un inhibidor del complemento y tratamiento con eculizumab y sus derivados de acción prolongada (ravulizumab).
 - Asplenia anatómica y funcional (incluida la anemia de células falciformes).
 - Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
 - Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
 - Personal de laboratorio expuesto rutinariamente a aislamientos de Nm.
 - Ante un brote, en sujetos de grupos de riesgo que recibieron primovacunación previa con dos dosis y que persisten en riesgo durante el brote, se recomienda vacunar con una dosis de recuerdo con un intervalo de ≥ 1 año tras la última dosis recibida.

calendarios vacunales de algunas comunidades autónomas (Castilla y León, Andalucía, Cataluña o Galicia)¹.

El uso de estas vacunas ha contribuido al descenso de la incidencia de EMI y la carga en términos de morbilidad y mortalidad en niños y adolescentes⁴, pero ha desplazado el foco de incidencia hacia los adultos mayores (tanto en Europa como en América del Norte)^{6,11}.

La evidencia muestra mayor susceptibilidad del adulto mayor a la EMI (en

muchos países, más del 25% de los casos se producen en adultos mayores⁴), con un aumento de la incidencia en adultos sanos mayores de 50 años (particularmente para los serogrupos W e Y), una mayor tasa de mortalidad (ya a partir de los 50 años) y mayores costes asociados a la hospitalización y a la gestión de las secuelas¹². A pesar de todo esto, las recomendaciones en cuanto a la vacunación en adultos están limitadas a los grupos de riesgo^{4,12}.

Tabla 3. Vacunas Proteicas: Vacunas recombinantes multiantigénicas frente al serogrupo B. Ambas intramusculares -IM- (deltoides):

<ul style="list-style-type: none"> • BEXSERO®:
<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>2 dosis:</u> 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. Náuseas.
<ul style="list-style-type: none"> • TRUMENBA®:
<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>3 dosis:</u> Entre 1ª y 2ª dosis, ≥ 1 mes y entre 2ª y 3ª dosis, ≥ 4 meses (habitualmente 0, 1 y 6 meses). ○ <u>2 dosis:</u> 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 $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Tabla 4. Vacunas Conjugadas tetravalentes (con el antígeno oligosacárido/polisacárido capsular de diferentes serogrupos A, C, X, Y): Dosis única. Vía IM.

<ul style="list-style-type: none"> • MENVEO® (conjugada con <i>Corynebacterium diphtheriae</i>). ○ Efectos secundarios locales (dolor, eritema, prurito). Cefalea. Artralgias. Mialgias.
<ul style="list-style-type: none"> • NIMENRIX® (conjugada con proteína transportadora de Toxoide tetánico). ○ Efectos secundarios locales, cefalea, adormecimiento, irritabilidad, pérdida de apetito, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea.

En España, el CISNS establece las recomendaciones de vacunación de adultos frente a la EMI producida por los serogrupos B, A, C, X e Y cuando pertenecen a grupos de riesgo (independientemente de la edad) (TABLA 2) junto con las indicaciones de revacunación o dosis de recuerdo¹³.

A continuación, presentamos las vacunas disponibles en España para la vacunación de adultos de riesgo frente a EMI (Tablas 3 y 4)¹⁴. Existen también vacunas frente al serogrupo C, pero no las hemos incluido al no estar indicadas.

Algunas recomendaciones más específicas según el tipo de paciente que creemos que se deben de tener en cuenta:

Viajeros a zonas de elevada endemici-
dad o en situación de epidemia: 1 dosis de vacuna MenACYW. En viajes internacionales, se recomienda consultar los requerimientos y recomendaciones vacunales de cada país a través de la página del Ministerio de Sanidad¹⁵ o de los Centros de Vacunación Internacional de cada Comunidad Autónoma.

- Pacientes sometidos a esplenectomía¹⁶:
- Programada: Vacunar al menos 2 semanas antes de la terapia. Además, como el riesgo de infección es elevado, se aconseja asociar tratamiento quimioproláctico para meningitis durante el tiempo que dure el tratamiento.
- 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.
- Asociada a radioterapia o quimioterapia: Vacuna 2 semanas antes del comienzo o 3 meses tras su finalización.
- Las medidas a aplicar ante un caso sospechoso de EMI, ya sea individual o en un colectivo en contacto con el caso, son esenciales para mejorar la supervivencia del paciente y disminuir la propagación de la enfermedad. Siempre será preciso notificar la sospecha a los servicios de Salud Pública de cada Comunidad Autónoma, quién dará las pautas de actuación, especialmente en la definición de los contactos^{17,18}.
- Quimioprofilaxis: Tanto en el paciente (previo a su alta hospitalaria, salvo si ha sido tratado con ceftriaxona o cefotaxima) como a los contactos tras confirmar el caso. Se realiza con ciprofloxacino, rifampicina o ceftriaxona. En el caso de los contactos, esta quimioprofilaxis se realizará en los 7-10 primeros días tras la aparición del caso (ideal, primeras 24 horas), debido a que es en este periodo cuando el riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor.
- Vacunación: Tras confirmar el serogrupo, dependerá de si se trata del caso índice o de un contacto y del calendario vacunal previo de estas personas. Debemos tener en cuenta que, tras una vacuna, se precisan al menos 15 días para conseguir anticuerpos.

Bibliografía

1. 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
2. The Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, the “Pink Book,” Pink book. Chapter 14. Meningococcal disease. April 2024, Disponible en: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-14-meningococcal-disease.html>
3. Pardo de Santayana C, Tin Tin Htar M, Findlow J, Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e57. Published 2023 Mar 6. doi:10.1017/S0950268823000328
4. Weil-Olivier C, Taha MK, Leng S, Dinleyici EC, Bonanni P, Moya E et al. Invasive meningococcal disease in older adults: current perspectives and call for action. *European Geriatric Medicine.* 2024;15:729–741. <https://doi.org/10.1007/s41999-024-00969-0>
5. Meningococcal vaccines: WHO position paper on the use of multivalent meningococcal conjugate vaccines in countries of the African meningitis belt. World Health Organization. *Weekly epidemiological record.* Nos. 1/2, 2024, 99, 1–10. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9901-02-1-10>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2022>
7. Deghmane AE, Taha S, Taha MK. Global epidemiology and changing clinical presentations of invasive meningococcal disease: a narrative review. *Infect Dis (Lond).* 2022;54(1):1-7. doi:10.1080/23744235.2021.1971289
8. Meningitis (bacterial) and meningococcal disease: recognition, diagnosis and management. NICE guideline. 2024. www.nice.org.uk/guidance/ng240
9. 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. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2023;31(2):71-82. doi: 10.4321/s2173-92772023000200001
10. Enfermedad meningocócica en España: final de la temporada 2022-23. Diciembre 2023. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/enfermedad-meningococica-espana-cierre-temporada-2022-23#evolucion-2022-23>
11. Centers of Disease Control. Enhanced meningococcal disease surveillance report. Atlanta, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, 2019 Disponible en: <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/NCIRD-EMS-Report-2019.pdf>
12. Taha MK, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Changing patterns of invasive meningococcal disease and future immunization strategies. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2186111. doi:10.1080/21645515.2023.2186111

13. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación específica en personas adultas con condiciones de riesgo. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf
14. Ministerio de Sanidad. Áreas. Promoción de la salud y prevención. Vacunas y programa de vacunación. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/profesionales/home.htm>
15. Ministerio de Sanidad. Áreas. Sanidad Exterior. La salud también viaja. Centros de vacunación internacional. Enfermedad meningocócica. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/sanidadExterior/laSaludTambienViaja/consejosSanitarios/docs/2023_EnfermedadMeningococica_ULT_vf.pdf
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. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
17. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/protocolos_renave-ciber-pdf-1
18. Manual de inmunización en línea de la AEP. Sección IV. Vacunas de la A a la Z. Capítulo 30. Meningococo. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30#t30.6>

7.2. VARICELA

7.2.1. Generalidades

La varicela es una enfermedad infecciosa producida por el virus varicela zoster (VVZ), herpesvirus humano de la familia Herpesviridae,

La infección por el VVZ puede manifestarse como primoinfección, varicela, o como reactivación de una infección latente, en forma de lesión cutánea localizada, herpes zoster.

La distribución de la varicela es universal, afectando típicamente a la infancia. Habitualmente suele ser un proceso benigno, pero en ocasiones puede asociar complicaciones. Los lactantes y adultos inmunocomprometidos son grupos de riesgo para estas complicaciones, algunas de las cuales son más frecuentes en adultos que en niños^{1,2}.

La enfermedad produce inmunidad duradera que, sin embargo, no siempre es suficiente para evitar reinfecciones.

7.2.2. Varicela y algunas peculiaridades en la población geriátrica

El virus de la varicela es altamente infeccioso. Un 96% de los sujetos no inmunizados expuestos al virus, desarrollarán la enfermedad³. El ser humano es el único reservorio que puede transmitir la infección. Aunque las lesiones cutáneas que induce el virus se consideran como la principal vía de transmisión, ya sea por contacto directo con los fluidos contenidos en las vesículas o, menos frecuentemente, presentes en la ropa o superficies que hayan estado en contacto con sujetos enfermos, existen otras formas de transmisión como la inhalación de gotitas de Flügge emitidas por los enfermos¹⁻⁵, o más raramente, por transmisión verti-

cal (durante el embarazo o el parto de mujeres enfermas)^{3,6}.

El periodo de transmisión abarca desde dos días antes de la aparición de las lesiones hasta el momento en que todas las lesiones se presentan en forma de costras^{1,4,6}.

El periodo de incubación es de 14 a 16 días (10 a 21)^{1,4,5}, siendo más prolongado en sujetos que han recibido profilaxis con inmunoglobulina específica frente a varicela postexposición (28 días o más)¹.

La enfermedad tiene un curso estacional, meses de invierno y primavera y suele manifestarse en forma de brotes cada 2 a 5 años^{1,4}.

La infección^{1,5,7}, tras la inhalación, se inicia en las vías respiratorias altas, pasando a la circulación en 2 a 6 días. En esta fase el virus se disemina por distintos órganos (hígado, bazo). A los 10 a 12 días genera una nueva viremia apareciendo las vesículas en la piel. La infección induce la producción de inmunoglobulinas (A, M y G), siendo las G las que confieren inmunidad a largo plazo. A pesar de ello, debido a que el virus se acantona en los ganglios de las raíces dorsales o de los nervios craneales, tras la primera infección, puede reactivarse posteriormente en forma de herpes zoster.

En cuanto a la clínica de la enfermedad, inicialmente se manifiesta como un resfriado, que puede asociar malestar, faringitis y pérdida de apetito, seguido de fiebre y una erupción cutánea maculopapular muy pruriginosa que evoluciona a vesículas y en 3 o 4 días a costras y que afecta fundamentalmente al tronco, raíces de miembros, cuero cabelludo y a la mucosa conjuntival, orofaríngea, del tracto respiratorio y vaginal e incluso a la córnea^{1,4}. En los ni-

Tabla 1. Complicaciones asociadas a la infección por VVZ (varicela)

<ul style="list-style-type: none"> • Sobreinfección de lesiones cutáneas 	<ul style="list-style-type: none"> • Por Staphylococcus or Streptococcus (principalmente grupo A). <ul style="list-style-type: none"> ○ Celulitis. ○ Impétigo. ○ Erisipela. ○ Miositis. ○ Fascitis necrotizante. ○ Síndrome de shock tóxico.
<ul style="list-style-type: none"> • Afectación respiratoria 	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía: Habitualmente viral (adultos versus niño), pero puede ser bacteriana (niños menores de 1 año).
<ul style="list-style-type: none"> • Afectación del sistema nervioso central (SNC). 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis aséptica. • Encefalitis difusa: Más frecuente en adultos. Puede inducir crisis convulsivas, delirium, coma e ictus. • Afectación cerebelosa: En niños. Cursa con ataxia. Es la forma de afectación del SNC más frecuente. • Síndrome de Reye: Raro al cesar el uso de acetilsalicílico para disminuir la fiebre de la varicela. • Mielitis transversa. • Síndrome de Guillain-Barré
<ul style="list-style-type: none"> • Afectación hematológica 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia. • Varicela hemorrágica. • Purpura fulminante.
<ul style="list-style-type: none"> • Afectación genitourinaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis. • Orquitis.
<ul style="list-style-type: none"> • Afectación cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Miocarditis
<ul style="list-style-type: none"> • Afectación hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis: Más en inmunodeprimidos.
<ul style="list-style-type: none"> • Otras 	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis. • Uveítis. • Iritis.

ños se puede presentar directamente como rash cutáneo¹. El curso de la erupción cutánea no es homogéneo, pudiendo encontrar lesiones en distintas fases evolutivas al mismo tiempo. La severidad de los síntomas varía entre los pacientes, pudiendo existir casos asintomáticos³. La fiebre y el rash cutáneo puede tener mayor duración en los adultos⁷.

El 90% de la población afectada por el virus son niños menores de 15 años y habitualmente induce una enfermedad leve. En un 10% de los casos se producen complicaciones, especialmente en niños más pequeños, adultos, gestantes, pacientes inmunocomprometidos (HIV) o con determinadas enfermedades (cáncer) o tratamientos (quimioterapia,^{1,2,3,6} esteroides).

En la población general, las complicaciones más frecuentes son las sobreinfecciones de la piel y tejidos blandos, los trastornos neurológicos y los pulmonares^{3,6}. Si nos centramos en la población adulta sana, lo más frecuente son las neumonías virales y en los adultos inmunocomprometidos (oncológicos, VIH, en terapia inmunosupresora o corticoidea o trasplantados de órgano sólido), la neumonía y la encefalitis pero también tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad fulminante y hemorrágica, con alta tasa de mortalidad (TABLA 1)^{1,3,7}.

En relación con la población geriátrica, la clínica suele ser más florida, con erupción cutánea más extensa y mayor riesgo de complicaciones, como neumonía, hepatitis y fallo hepático agudo y, aunque con menos frecuencia que las anteriores, encefalitis e ictus isquémico⁸.

Tras haber padecido la enfermedad se produce inmunidad prolongada, pero, ante un nuevo contacto con el VVZ, en el caso de un paciente inmunocomprometido puede desarrollarse una reinfección y, en el caso de un paciente inmunocompetente, una reactivación de los títulos de anticuerpos que condu-

ce al desarrollo de una infección asintomática¹.

7.2.3. Factores de riesgo para varicela

En general, cualquier persona que no ha padecido varicela o no se ha vacunado frente a ella, puede contraerla, pero existen unos factores de riesgo que favorecen la infección (TABLA 2)⁹. En estos casos, podemos encontrar exantemas de mayor duración o más severos (afectan a palmas de manos y plantas de pies, transformación hemorrágica), mayor riesgo de diseminación (neumonía, hepatitis, encefalitis o coagulación intravascular diseminada) o mayor duración de la enfermedad.

7.2.4. Epidemiología de la varicela en España

Según la Organización Mundial de la Salud, anualmente se producen unos 140 millones de casos de varicela de los cuales, 4.2 millones presentan complicaciones graves que precisan hospitalización y hasta 4200 muertes^{10,11}. Típicamente es una enfermedad de la infancia, así, en la era prevacunada y en países templados con ingresos altos,

Tabla 2. Factores de riesgo para padecer varicela

- Inmunodeficiencia congénita o adquirida:
 - Enfermos con leucemia o linfoma.
 - Pacientes en tratamiento quimioterápico o con altas dosis de corticoides.
 - Déficits de inmunidad celular.
- Niños con VIH.
 - En los adultos es menos frecuente porque suelen haber padecido la enfermedad.
- Embarazadas.
 - Mayor riesgo de neumonía e incluso de muerte.
 - Transmisión al feto de la infección, con presencia de cicatrices cutáneas, afectación de extremidades, cerebro y ojos.
- Recién nacidos de madres con varicela. Riesgo de varicela neonatal.

Tabla 3. Población de riesgo para la vacuna de la varicela

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

más del 90% de los casos se producían antes de la adolescencia¹¹. En relación con estos datos, el segundo estudio de seroprevalencia en España, publicado en 2021, identificó anticuerpos frente al virus en menos del 80% de los menores de 6 años (no habían nacido cuando se recomendó la vacunación sistemática) y en más del 96% de los mayores de 16 años (anticuerpos generados al haber padecido la enfermedad)¹².

En España, la sistematización de la vacuna frente a la varicela ha contribuido claramente a la disminución de su incidencia, pasando de tener 200000 a 500000 casos por año en la década de los 80 a cifras de 6000 a 10000 casos por año en lo que va de la década actual¹³. La edad de predominio de los casos son los menores de 9 años, siendo infrecuente por encima de los 45 años¹⁴. El descenso de casos se produce en todos los grupos de edad, incluidos niños no vacunados o adultos con tasas bajas de vacunación, lo que habla en favor de los beneficios en la comunidad de un programa de vacunación¹, contribuyendo a la disminución de los brotes y de las complicaciones asociadas a la infección en los grupos vulnerables.

7.2.5. Vacuna frente a la varicela

En España, la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria desde 1904 y desde 2013 la notificación se realiza de forma individualizada a la Red Nacional de Epidemiología (RENAVE).

La vacuna frente a la varicela se incluye como vacuna sistemática en el calendario vacunal en España en el 2016. Previamente, en el año 1998, el CISNS recomendaba su administración en población de riesgo independientemente de su edad y a los contactos próximos y, posteriormente, en el año 2005, la vacuna se indicaba en adolescentes susceptibles, con el fin de prevenir la varicela en los adultos.

En población adulta, para poder ser vacunado, es preciso descartar situación de inmunidad, que se define por haber padecido varicela o herpes zoster o haber recibido dos dosis de vacuna frente al virus previamente. En los casos dudosos, en los que no se pueda confirmar ninguno de los tres requisitos anteriores, para poder recibir la vacuna será preciso hacer determinación de IgG frente al virus, si ésta es negativa, se procederá a vacunar al sujeto, si es positiva, confirma inmunidad. La vacunación se rea-

liza mediante la administración de dos dosis de vacuna separadas al menos 4-8 semanas. Si tiene una dosis previa de vacuna, solo recibirá una dosis. En el caso de las mujeres, se aconseja evitar la gestación durante 4 semanas siguientes a la vacunación¹⁵. La vacuna se contraindica en embarazadas y personas con inmunodeficiencias.

La TABLA 3 recoge las recomendaciones de vacunación en adultos de riesgo, independientemente de su edad, de acuerdo con el calendario de vacunación del año 2024 del CISNS¹⁶.

La TABLA 4 incluye las vacunas comercializadas en España¹⁷.

En función de las características de los pacientes, las recomendaciones para

la vacunación frente al VVZ son más específicas^{15,18}.

- Paciente HIV con CD4 ≥ 200 cels/mm³ (durante al menos 6 meses) sin evidencia de inmunidad frente al virus y estable 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/mm³.
- Convivientes inmunocompetentes, cuidadores, personal sanitario en contacto con personas inmunodeprimidas o personal que trabaja en la atención a personas mayores (instituciones geriátricas, centros de crónicos, atención

Tabla 4. Vacunas comercializadas en España frente a la varicela

Vacunas no combinadas: Virus vivos atenuados de la varicela cepa OKA. Dos dosis. Vía Intramuscular (IM) o subcutánea (SC)*.	
<ul style="list-style-type: none"> • VARIVAX® • VARILRIX® <ul style="list-style-type: none"> ○ Efectos secundarios locales (dolor, calor, rubor). ○ Fiebre. ○ Exantema generalizado** 	
Vacunas combinadas: Virus vivos atenuados de la varicela cepa OKA, del sarampión, de la rubeola y de la parotiditis. Vía IM o subcutánea SC*	
<ul style="list-style-type: none"> • PROQUAD® <ul style="list-style-type: none"> ○ Dos dosis separadas al menos un mes. 	Efectos secundarios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre. ○ Irritabilidad. ○ Erupción cutánea.
<ul style="list-style-type: none"> • PRIORIX-TETRA® <ul style="list-style-type: none"> ○ Dos dosis separadas 6 semanas a 3 meses. ○ No comercializada. Uso hospitalario. 	

*En personas con trastornos hemorrágicos (p.ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación).

**Generalmente leve, en forma de máculas y pápulas, con menos de 10 lesiones, que suele aparecer entre los 5 y 26 días de la vacunación. En este caso se debe evitar contacto con embarazadas susceptibles e inmunodeprimidos, ya que existe riesgo de transmisión. El aislamiento del enfermo se mantendrá hasta que se resuelvan las lesiones o no aparezcan nuevas en 24 horas¹.

domiciliaria): Pueden vacunarse de varicela si son susceptibles. En el caso de que la persona vacunada desarrolle exantema postvacunación, evitará el contacto con inmunodeprimidos hasta que las lesiones tengan costra o el exantema haya desaparecido.

- Pacientes en tratamiento inmunosupresor (enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide...) o fármacos biológicos que inducen inmunosupresión grave: Contraindicado el uso de la vacuna (por ser virus vivos atenuados). Si fuera precisa, se determinará la situación inmunológica del paciente frente al VVZ (antecedentes de enfermedad o vacunación o se solicitará serología -IgG-). Si todo es negativo, administrar una dosis de vacuna al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento. En el caso de que se haya administrado ya el fármaco inmunosupresor, será preciso esperar el tiempo indicado para cada fármaco (TABLA 5).
- Receptor 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.
- Receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): Vacunación en seronegativos tras 2 años del TPH, sin enfermedad injerto contra huésped y tras un intervalo de 1 año sin inmunosupresión u 8-11 meses desde la última dosis de inmunoglobulina o de la última dosis de plasma. Se administran 2 dosis separadas por 8 semanas. Si Trasplante de médula ósea independientemente del estatus frente a la varicela previo al trasplante, el paciente recibe tratamiento con antiviral (aciclovir, valaciclovir, famciclovir), se suspenderá 1 día antes de la vacunación y hasta 2 semanas después.
- Paciente con cáncer o hemopatías malignas: Serología previa. Si es negativa, vacunar al menos con una dosis de vacuna, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento (o con 2 dosis separadas por 4 semanas si hay tiempo 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.
- Actuación ante un caso de varicela y sus contactos^{6,20}:
 - Caso: Aislamiento domiciliario u hospitalario (contacto y respiratorio) hasta que las lesiones se encuentren en fase de costra.
 - Contactos: Identificar a los sujetos susceptibles de varicela grave expuestos durante el periodo de transmisibilidad (dos días antes de la aparición del exantema hasta que las lesiones estén en fase de costra) y a sus contactos.
 - Medidas a aplicar:
- Vacunación postexposición: En los 3 días (máximo 5 días) tras la exposición.

Tabla 5. Intervalos para la administración de vacunas atenuadas según fármacos

FÁRMACO		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
Fármacos modificadores de la enfermedad (FA-MES) convencionales	Metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina	0*** a 3 meses	4 semanas
	Hidroxicloroquina, sulfasalazina y mesalazina (por vía oral)	4 semanas	2 semanas
	Tacrolimus, micofenolato, 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 ≤ 0.4 mg/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) ¹⁹.

- Inmunoglobulina polivalente o hiperinmune: En expuestos y con riesgo de varicela grave en los que se contraindica la vacuna (básicamente en nuestra población geriátrica serán pacientes inmunocomprometidos o sometidos a trasplante de médula ósea independientemente del estado vacunal frente al VVZ previo al trasplante.).
- Aciclovir: Alternativa a la anterior, aunque con pocos datos sobre eficacia y seguridad. Dosis 80 mg/kg/día oral (repartido en 4 tomas) durante 7 días (en los 7-10 días tras la exposición).

Bibliografía:

1. The Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, the “Pink Book”. 14th edition. CDC. Chapter 22. Varicella. Lopez A, Harrington, Marin M. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-22-varicella.html>
2. Clinical features of varicella-zoster virus infection: Chickenpox. Uptodate. Albrecht MA, Editors: Hirsch MS, Kaplan SL, Editor: Mitty J.
3. Factsheet for health professionals about varicella. European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/varicella/facts>
4. Vacuna y programa de vacunación. Varicela. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/enfermedades/profesionales/varicela.htm>
5. Patil, A.; Goldust, M.; Wollina, U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses* 2022, 14, 192. <https://doi.org/10.3390/v14020192>
6. Manual de inmunizaciones en línea de la Asociación Española de Pediatría. Sección IV. Vacunas de la A a la Z. Capítulo 41. Varicela. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>
7. Ayoade F, Kumar S. Varicella-Zoster Virus (Chickenpox) [Updated 2022 Oct 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448191/>
8. G.G. Garriga Martina, Luque Varela P, Herrera Acosta E, Herrera Ceballos E. Varicela en paciente anciano, un diagnóstico a tener en cuenta. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2020;55(2):116–117. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2019.05.005>
9. Clinical Guidance for People at Risk for Severe Varicella. Centers for Disease Control and Prevention. 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/clinical-guidance/index.html>
10. Vaccine-Preventable Diseases. Surveillance Standards. World Health Organization. 2018. https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/b-w/who-surveillancevaccinepreventable-22-varicella-bw-r2.pdf
11. Shah HA, Meiwald A, Perera C, Casabona G, Richmond P, Jamet N. Global Prevalence of Varicella-Associated Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Ther.* 2024;13(1):79-103. doi:10.1007/s40121-023-00899-7
12. 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
13. Informes de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Series de casos. Disponible en: <https://cne.isciii.es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/varicela>
14. 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: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&i-d=21/01/2021-88ab18fcfa>

15. 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.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
16. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación específica en personas adultas con condiciones de riesgo. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf
17. Ministerio de Sanidad. Areas. Promoción de la salud y prevención. Vacunas y programa de vacunación. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/profesionales/home.htm>
18. Martín Martín S, Morató Agustí ML, Javierre Miranda AP, Sánchez Hernández C, Schwarz Chavarrí 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>
19. Rivera Izquierdo M, Valero Ubierna MC, Nieto Gómez P, Martínez Bellón MD, Fernández Martínez 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
20. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/protocolos_renave-ciber-pdf-1

7.3. ENFERMEDAD INVASIVA POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE

7.3.1. Generalidades

Haemophilus influenzae (Hi)¹⁻⁵ es un cobicilo Gram negativo anaerobio facultativo de la familia Pasteurellaceae. Se diferencia entre formas no capsuladas (no tipables -NTHi-) o capsuladas (tipables). En este último grupo se incluyen hasta 6 serotipos antigénicamente distintos (tipos a-f), de acuerdo a sus polisacáridos capsulares, responsables, a su vez, de la mayor agresividad y patogenicidad de las formas capsuladas respecto a las no capsuladas⁶. Tanto las formas tipables como las no tipables del Hi¹⁻⁵ se han asociado con variedad de infecciones fundamentalmente en niños, adolescentes y sujetos inmunocomprometidos^{5,6}.

Históricamente, el *H. influenzae* tipo b (Hib), ha sido el más prevalente de los serotipos en la producción de enfermedades invasivas (hasta en el 95% de los casos), siendo el principal responsable de la meningitis y otras enfermedades, fundamentalmente en menores de 5 años (60% de las infecciones invasivas en menores de 12 meses)². Actualmente, debido a la vacunación frente al Hib, la mayor tasa de infección se debe a NTHi, capaces igualmente de producir enfermedad invasora, pero en menor medida⁶.

La enfermedad invasiva tiene grave pronóstico, con una mortalidad mayor del 10% incluso con terapia antibiótica precoz³. Si nos centramos en la meningitis, el Hib es la principal causa de mortalidad por meningitis en población no inmunizada, (5% en países industrializados y hasta un 40% en países en desarrollo)³. Además, entre los que sobreviven, un 10-15% tendrán secuelas,

(parálisis cerebral, epilepsia, ceguera, sordera), y más de un 20% podrán presentar alteraciones de la conducta, comportamiento o del lenguaje³.

7.3.2. Enfermedad invasiva por Hi y peculiaridades en la población geriátrica

El ser humano es el único reservorio de la bacteria y por lo tanto el único que puede transmitirla^{3,5,6}. El Hi coloniza la nasofaringe donde puede permanecer sin producir síntomas durante largo tiempo (portador asintomático). En el periodo prevacunal, entre un 2 a un 7% de los niños de EEUU eran portadores de Hib en nasofaringe, pasando a ser menos del 1% en el periodo postvacunal⁵. En países en vías de desarrollo, sin acceso a la vacuna, este porcentaje es mayor, siendo del 20% en niños de 1 año y del 50% en los de 5 años⁴.

La transmisión se produce a través de la inhalación de partículas respiratorias (gotitas de Flügge) que se expulsan al hablar, toser o estornudar, por portadores sanos o por persona enferma³⁻⁶. El tamaño del inóculo junto con una infección viral concomitante son factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad invasora por Hib⁵.

Las NTHi pueden colonizar el tracto genital femenino, favoreciendo el desarrollo de infección local en la mujer (con o sin bacteriemia) como endometritis, abscesos tuboováricos, salpingitis crónica y sepsis, o pudiendo afectar al feto en caso de gestantes (bajo peso al nacimiento, prematuridad, rotura prematura de membranas, corioamnionitis) o favorecer la transmisión vertical durante el parto induciendo enfermedad invasiva en las primeras 24 horas tras el parto (por aspiración de líquido amniótico o por contacto con secreciones del tracto genital)^{2,4-6}.

El periodo de incubación es desconocido, pero se sitúa en unos 6-7 días^{3,6}. Tampoco es bien conocido el modo en el que se produce la infección invasiva, pero una infección viral o por micoplasma previa del aparato respiratorio superior parece contribuir a ello².

El Hib puede producir dos tipos de infecciones, invasiva y no invasiva²⁻⁵. La forma invasiva del Hib es más frecuente en niños menores de 5 años y se manifiesta frecuentemente como neumonía, meningitis y septicemia. Otras formas de presentación de la enfermedad invasiva son la endoftalmítis, epiglotitis, artritis séptica, otitis media, infecciones de tracto urinario, abscesos, celulitis, peritonitis, osteomielitis, endocarditis y pericarditis. La clínica de la infección dependerá del órgano afecto. Tanto la neumonía, que es la forma de presentación más frecuente, como la meningitis, que suele precederse de un cuadro de infección del tracto respiratorio, cursan de forma similar a otros procesos bacterianos (neumococo, meningococo), dificultando el diagnóstico etiológico inicial^{4,6}. La neumonía se produce con frecuencia en no vacunados y en enfermos pulmonares⁴.

Las NTHi pueden inducir enfermedad invasiva como la bacteriemia, pero sin foco identificable, neumonía bacteriémica y meningitis. La mayoría de las formas NTHi suelen ser menos virulentos entre sujetos sanos, pero inducir más cuadros invasivos entre neonatos y mayores de 65 años². La mayoría de la afectación no invasiva de las mucosas en cualquier edad se debe a NTHi, como la otitis media en niños, la sinusitis en niños y adultos, la neumonía no bacteriémica en ancianos y la exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en

adultos y ancianos⁴. La artritis séptica secundaria a Hi es rara y generalmente afecta a grandes articulaciones (rodilla, tobillo, cadera y codo) de forma aislada o múltiple con signos flogóticos y disminución del rango de movilidad⁴.

7.3.3. Factores de riesgo para Hib

De acuerdo con el CISNS, la población en riesgo de infección para Hib se corresponde con⁷:

- Personas en tratamiento con eculizumab o ravulizumab
- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave o disfunción del complemento.

Si tenemos en cuenta otras referencias bibliográficas²⁻⁴, se puede incluir como población de riesgo:

- Ciertas condiciones médicas como:
 - Enfermedad de células falciformes.
 - Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
 - Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, radioterapia.
 - Estado postrasplante de médula ósea.
- Adultos de 65 o más años.

La edad de riesgo por encima de los 65 años viene avalada por los resultados de estudios epidemiológicos realizados tanto en Europa (European Center for Disease Prevention and Control)⁸ como en EEUU (*Center for Disease Control and Prevention*)⁹ con datos correspondientes al año 2022, en los que destacan dos claros picos de incidencia, uno en los menores de

1 año y otro en los sujetos de 65 o más años. En el caso europeo, la tasa de incidencia (tanto para formas tipadas como no tipadas) se sitúa en 7 hombres/4.5 mujeres por 100000 habitantes en menores de 1 año y 2.5 hombres/2 mujeres por 100000 en 65 años o más. En EEUU, la tasa para los menores de 1 año se fija en 5.85 (para ambos sexos y exclusivamente para NTHi) y en la población de 65 o más años, se establecen varios subgrupos con una mayor tasa a mayor edad (3.01 entre 65 y 74 años, 4.40 entre 75 y 84 y 5.94 en 85 o más años).

Otro factor de riesgo a considerar es la aspiración de secreciones orofaríngeas que se producen durante el sueño en la mitad de los adultos. Sobre ella actúa el aclaramiento mucociliar y la respuesta inmune humoral y celular evitando la infección y la reinfección. A medida que la población envejece, esas aspiraciones silentes son más frecuentes, favoreciendo la neumonía adquirida en la comunidad⁴.

Finalmente destacar el hecho de que la vacunación frente al Hib, aumenta la incidencia de casos de otros Hi tipables y no tipables, y que los factores de riesgo para ellos pueden ser diferentes. Así, en el caso de NTHi, la incidencia parece mayor en pacientes con trastornos de la función de los linfocitos B (como la leucemia linfática crónica y el mieloma múltiple) por lo que la inmunosenescencia podría favorecer el desarrollo de enfermedad invasiva; o si tenemos en cuenta la neumonía, como forma invasiva más frecuente por cepas no Hib en el adulto mayor, su incidencia aumenta con enfermedades subyacentes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema)¹⁰.

7.3.4. Epidemiología de la enfermedad invasiva por Hib en España

En España, desde 1997 se incluye de forma sistemática en el calendario infantil la vacunación frente al Hib. Como ya hemos citado, en España la epidemiología de la enfermedad ha cambiado, pasando de estar asociada al Hib y ser propia de la infancia, a ser causada por otras cepas y aumentar en la población adulta¹. También la vacuna frente al Hib ha contribuido a reducir el estado de portador nasofaríngeo y, por lo tanto, la exposición y transmisión del Hib, así como a disminuir la incidencia de enfermedad grave (especialmente meningitis), y, lo más importante, de su morbilidad y mortalidad³⁻⁶.

La enfermedad invasora por H. influenzae es de declaración obligatoria a la RENAVE desde el año 2015¹, lo cual ha permitido hacer un seguimiento en la evolución de la misma.

Los últimos datos disponibles corresponden al año 2023 y se confirma la creciente incidencia de la enfermedad que ya se inició en el 2015 y que se frenó los años relacionados con la pandemia (2019-2021). La tasa de incidencia (TI) fue de 1.37, con claro predominio en el varón y destacando en los menores de 1 año (TI: 9.37) y en la población de 85 o más años (TI: 7.57). Además, recupera su curso estacional siendo más frecuente en otoño e invierno. La clínica más prevalente, independientemente de la edad, correspondió a la neumonía bacteriémica (46.1% de casos) seguida de la sepsis (20.6%). La neumonía constituyó la forma más frecuente de presentación en la población de 1 a 4 años y en los mayores de 40 años. La mortalidad fue mayor en el grupo de 65 o más años, representando

do el 80.4% del total, pero la tasa de letalidad mayor correspondió a los varones de 5 a 9 años (25%).

En cuanto a los serotipos implicados, solo se informó en el 27% de los casos, por lo que los resultados son escasos, a pesar de lo cual, el serotipo más frecuente fue no tipable (74.7%), seguido del b.

En el análisis evolutivo en la TI de la enfermedad desde 2015 al 2023 se confirma la tendencia creciente en la incidencia en la población de 85 o más años. Aunque los últimos años (2019-2021) se produjo un descenso en relación con las medidas de protección que se aplicaron para el COVID, en el 2022 y 2023 la TI ha vuelto a incrementarse y superar las cifras de pandemia, lo cual hace pensar que puedan existir otros factores, como la inmunosenescencia implicados en la mayor incidencia de la enfermedad y, por lo tanto, confirmar, que la edad avanzada es un factor de riesgo para la infección.

7.3.5. Vacuna frente al Hib

La vacuna es la medida de prevención más eficaz frente a la infección por Hib.

De acuerdo con las recomendaciones del CISNS⁷ la vacunación en población adulta de riesgo para Hib se lleva a cabo con una dosis única de vacuna conjugada Hib independientemente de la vacunación anterior.

Las vacunas disponibles frente al Hib se recogen la TABLA 1¹¹.

En el caso TPH¹², por la pérdida de la inmunidad tras el trasplante, se recomienda vacunar con vacuna hexavalente. Serán 4 dosis, a los ≥ 6 , ≥ 7 , ≥ 8 y ≥ 18 meses del trasplante. Se realizarán marcadores serológicos de hepatitis B antes de vacunar (anti-HBs, anti-HBc, AgHBs) y 1-4 meses tras la cuarta dosis (anti-HBs). En caso de no responderes se utilizará la vacuna adyuvada para volver a vacunar con 3 dosis (pauta 0, 1 y 6 meses).

Tabla 1. Vacunas frente a Haemophilus influenzae

<p>Monocomponente: Polisacárido de Hib.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIBERIX®: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso IM (deltoides). En trastornos de la coagulación puede usarse vía subcutánea (SC). ▪ Efectos secundarios: Locales, fiebre, irritabilidad, somnolencia, disminución de apetito, diarrea, vómitos.
<p>Combinadas: Vacunas hexavalentes (hepatitis B, difteria, tétanos, tos ferina, polio y Hib).</p> <ul style="list-style-type: none"> • INFANRIX®, VAXELIS®, HEXYON®: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso IM. ▪ Efectos secundarios: Locales, disminución apetito, somnolencia, vómitos, diarrea, irritabilidad.

Bibliografía

- 1- Soler-Soneira M, Muñoz-Martinez L, Alcaide-Jimenez A, Arroyo Nebreda V, Cano Portero R. Enfermedad invasiva por Haemophilus influenzae. España 2023. Boletín Epidemiológico Semanal. 2024;32(3):137-149. doi: 10.4321/s2173-92772024000300004. Disponible en: <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1397/1696>
- 2- The Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, the “Pink Book”. 14 th edition. CDC. Chapter 8. Haemophilus influenzae. Sara E, Oliver SE, Pedro P, Blain AE. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-8-haemophilus-influenzae.html>.
- 3- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive Haemophilus influenzae disease. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease/facts?ettrans=es>
- 4- Khattak ZE, Anjum F. Haemophilus influenzae Infection. [Updated 2023 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562176/>
- 5- Yeh S. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Haemophilus influenzae [Internet]. En: UpToDate, File, ThM (Ed), UpToDate, Bond, S. 2024 [consultado el 30 de agosto de 2024].
- 6- Portal oficial de Asociación Española de Pediatría sobre vacunas e inmunizaciones. Consultado 25 agosto 2024. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/haemophilus-infl-tipo-b>
- 7- Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación específica en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf
- 8- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Haemophilus influenzae. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Haemophilus%20influenzae_AER_2022_Report-final.pdf
- 9- Centers for Disease Control and Prevention. 2022. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Haemophilus influenzae, 2022. Disponible en: https://www.cdc.gov/abcs/downloads/HFLU_Surveillance_Report_2022.pdf
- 10- Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, Mackenzie GA, Ulanova M. 2021. Invasive Haemophilus influenzae infections after 3 decades of Hib protein conjugate vaccine use. Clin Microbiol Rev 34:e00028-21. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-21>.
- 11- Ministerio de Sanidad. Haemophilus influenzae, -Vacunas autorizadas. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/profesionales/haemophilusB.htm>
- 12- 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.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

7.4. HEPATITIS A

7.4.1. Generalidades

La hepatitis viral tipo A (HVA) es una enfermedad hepática necroinflamatoria producida por el virus de la hepatitis A (VHA), virus ARN perteneciente al género Hepatovirus dentro de la familia Picornaviridae. Aunque existen cinco genotipos, solo los genotipos I, II y III infectan al ser humano¹⁻⁴.

La transmisión ocurre principalmente por vía fecal-oral bien sea por contacto directo de persona a persona (por ejemplo: convivientes domiciliarios de un caso) o bien a través del consumo de agua o comida contaminados. Situaciones como el hacinamiento o las bajas condiciones higiénico-sanitarias pueden favorecer su transmisión. El virus se excreta por las heces, resistiendo al pH bajo, a temperaturas altas (60°C durante 60 minutos) y de congelación, permitiéndole sobrevivir largo tiempo en el ambiente (suelo, agua de mar, heces secas, ostras vivas). Por el contrario, se inactiva cuando se expone a temperatura de 81°C o más durante 10 minutos^{4,5}.

Ocasionalmente el VHA también puede adquirirse mediante contacto sexual de tipo anal-oral, por vía parenteral en receptores de transfusiones y hemoderivados o trasplante de órganos y en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) o por transmisión vertical de madre a hijo, aunque estas formas de contagio son excepcionales^{1,2,5,6}.

El VHA es el único virus hepático humano que no produce infección crónica y la inmunidad que genera tras la infección suele ser de por vida².

7.4.2. Hepatitis A y peculiaridades en la población geriátrica

Tras la ingesta, el VHA llega al intestino, atraviesa la mucosa intestinal, y alcanza el hígado a través de la vía portal⁴ donde se replica en los hepatocitos. La infección induce respuesta del sistema inmune, responsable del proceso necro-inflamatorio que tiene lugar en el hígado, es decir, el daño hepático es inmunomediado más que producido por el propio virus, y se resuelve habitualmente sin secuelas⁴.

Los niveles más elevados de VHA en heces se producen al final del periodo de incubación⁴. La viremia prolongada cursa paralela, aunque en menor medida, a la eliminación del virus en las heces, que puede durar 6 meses o más⁴.

El periodo de incubación es de unos 14-28 días (hasta 50 días)⁴. La clínica de la enfermedad aguda es variable e inespecífica dificultando su diferenciación con otras hepatitis y se relaciona con la edad del paciente. En los niños suele ser asintomática y anictérica (ictericia en menos del 30% de casos) mientras que los adultos suelen presentar clínica (hasta un 70% con ictericia)^{3,4}.

La presentación típica cursa con una fase prodrómica (1 a 14 días) con síntomas constitucionales inespecíficos o pseudogripales^{1,3,4} (pérdida de apetito, fatiga y debilidad, fiebre, menos frecuentemente diarrea, náuseas, vómitos o malestar abdominal, cefalea, artralgias y mialgias). Posteriormente aparece la ictericia, coluria y acolia como en cualquier otra hepatitis viral en la que se produce elevación de enzimas de citólisis^{1,4}.

Habitualmente evoluciona hacia la remisión (99% de casos), pero se han descrito recaídas clínicas (3-20% de casos) y cursos atípicos (1-20% de ca-

sos) con afectación hepatobiliar (hepatitis recurrente, colestasis prolongada o persistente, fallo hepático fulminante, hepatitis autoinmune) o extrahepática (<10% de casos) como fallo renal agudo, pancreatitis, derrame pleural o pericárdico, artritis aguda reactiva, púrpura, miocarditis, vasculitis, mononeuritis, síndrome de Guillain-Barre y mielitis transversa^{1,3,4}.

Los pacientes mayores, tienen riesgo aumentado de mala evolución, hospitalización y muerte^{1,3}. A este respecto, la complicación más temida, aunque poco frecuente (< 1% de casos)^{1,3,4}, es la hepatitis fulminante, una rápida progresión a insuficiencia hepática con ictericia franca, encefalopatía y coma hepático. Asocia una comorbilidad elevada, pero a pesar de la mejora en el tratamiento, hasta el 50% de los casos precisan trasplante hepático o fallecen en las 3 siguientes semanas del inicio del cuadro³. Entre los factores de riesgo para la hepatitis A fulminante se incluyen edad avanzada (adultos > 60 años), inmunodeprimidos o hepatópatas^{3,4}.

A nivel analítico, destaca la elevación de los niveles séricos de aminotransferasas (útil para la sospecha diagnóstica en las formas asintomáticas), con cifras 10 a 20 veces por encima del rango de normalidad, correlacionadas con el grado de destrucción de los hepatocitos, pero no con el resultado clínico final.

La infección induce la formación de anticuerpos frente al virus, inmunoglobulinas M (IgM) y G (IgG). La IgM se produce al inicio del proceso, y dura unos 4-6 meses (1-14 meses), mientras que la IgG se genera más tarde, en la fase sintomática de la enfermedad, y persiste durante toda la vida^{2,3}. La IgG neutraliza al VHA y protege de la reinfección. La presencia de niveles de IgG

frente al VHA indica infección o vacunación, no permitiendo diferenciar entre infección aguda o pasada. Los niveles que se consideran protectores frente a la infección frente a VHA se sitúan por encima de 15-30 mIU/ml (10-20 más recientemente), aunque no se ha definido un corte absoluto^{2,4}.

7.4.3. Factores de riesgo para Hepatitis A:

De acuerdo con el CISNS⁷, la vacuna frente al VHA solo se indica en población de riesgo (TABLA 1).

El concepto de endemidad del VHA viene determinado por su seroprevalencia (IgG) según áreas geográficas y grupos de edad, valorando infección pasada y riesgo de infección (TABLA 2)^{2,4}.

- Áreas de alta endemidad: ≥ 90% de la población ha contraído el virus antes de los 10 años, con una prevalencia casi universal en la población. A medida que la endemidad disminuye, disminuye el número de niños positivos antes de los 10 años, al existir menos circulación de virus, y la seroprevalencia se traslada a otros grupos de edad como los adolescentes o los adultos con conductas de riesgo.
- Áreas de endemidad media: menos del 90% de niños menores de 10 años han contraído la infección, pero ≥50% de los de 15 años.
- Áreas de endemidad baja: menos del 50% de los de 15 años y un 50% de los de 30 años.
- Áreas de muy baja endemidad: menos del 50% de los de 30 años.

Otros grupos de riesgo para la infección por VHA: pacientes hemofílicos que reciben hemoderivados, familiares

Tabla 1. Población de riesgo para infección por VHA

Tabla 2. Distribución geográfica de las áreas de endemicidad del VHA.

Alta endemicidad	África subsahariana y partes del Sur de Asia
Media endemicidad	Zonas de Asia, Latinoamérica, Europa oriental y Oriente medio.
Baja endemicidad	Europa occidental, Australia, Nueva Zelanda, Canadá, EEUU, Japón y Singapur
Muy baja endemicidad	Norte de Europa

o cuidadores que tengan contacto directo con pacientes con VHA, sujetos con riesgo ocupacional (personal de guarderías, manipuladores de alimentos, policías, bomberos, personal de las Fuerzas Armadas o de Protección Civil que pueda tener contacto con personas afectas o aguas residuales no depuradas, personal de laboratorio que manipula VHA, personal que se desplaza a trabajar a zonas de alta o moderada endemicidad para VHA), personas en contacto estrecho con menores de adopción internacional, presos, refugiados, vagabundos^{4,8,9}.

7.4.4. Epidemiología de la Hepatitis A en España

La HVA tiene una distribución mundial, como hemos visto, con diferencias geográficas y por grupos de edad. En 2019, se estimaron 159 millones de casos agudos, con 39000 muertes secundarias, de ellos 42 millones de casos y 24000 muertes se dieron en el este asiático. Si consideramos tasas

de incidencia, África tiene la cifra más elevada (3800 casos/100000 habitantes/año) frente a la más baja, que se corresponde con Europa con 1200 casos/100000 habitantes/año⁴.

Si nos centramos en España, y con datos de seroprevalencia, esta aumenta con la edad, siendo menor del 10% en menores de 15 años y aumentando hasta cifras del 70% en la población de 50-59 años¹⁰.

Los últimos datos epidemiológicos de los que disponemos en España, aunque limitados en relación con la baja cumplimentación de variables (hospitalización, defunción, ámbito de exposición), corresponden a los años 2021 (209 casos) y 2022 (304 casos) en los que se aprecia una disminución de la tasa de incidencia (TI) respecto a periodos anteriores (0.41 y 0.53 respectivamente por 100000 habitantes), influidos por las medidas que se aplicaron en situación de COVID. No hubo diferencia entre sexos, pero si en cuanto a

grupos de edad. En el año 2021, la mayor TI corresponde a los mayores de 65 años (hombres>mujeres) mientras que, en el año 2022, las mayores TI corresponden a menores de 15 años para mujeres y a los grupos de menos de 15 años y entre 25 y 44 años para los hombres. Otros datos como hospitalización o mortalidad están influidos por la información aportada, de tal modo que en el año 2021 solo se disponía de la variable hospitalización en 116 casos (55.5% del total) siendo precisa en 42 casos (20% del total de casos notificados) y de la variable defunción en 94 casos (45% del total), notificándose el fallecimiento solo en uno de ellos. En el año 2022, la variable hospitalización se recogió en 188 casos (61.8% del total), confirmándose en 79 casos (42% del total) y de la variable defunción en 147 casos (48.8% del total), notificándose también solo en 1 caso¹¹.

7.4.5. Vacuna frente al VHA

Solo está indicada en las personas con riesgo (TABLA 1). Se administran dos dosis separadas por 6 meses. Previo a la vacunación, solo se determinarán marcadores prevacunales (IgG-VHA) a los nacidos en 1967 o antes⁷.

Según modelos matemáticos, la vacunación con dos dosis de VHA inactivado confiere seroprotección, al menos, durante 4 décadas en niños sanos y en adultos, no estando recomendada la dosis de recuerdo en sujetos sanos. En cambio, en personas obesas, enfermos VIH, pacientes en tratamiento inmunosupresor, fumadores, pacientes trasplantados o en personas mayores, la respuesta puede ser menor, por lo que se beneficiarían de la determinación de marcadores postvacunación y dosis de recuerdo si fuera preciso².

Las vacunas disponibles en España

frente al VHA inducen respuesta inmune rápidamente, hasta en el 90% de los adultos y el 95% de los niños y adolescentes tras 2 semanas de la vacunación y hasta el 100% tras dos dosis de vacuna^{10,12}.

La TABLA 3 y 4 recogen las vacunas frente al VHA para adultos disponibles en España¹³. Existen formas monocomponentes y combinadas (con virus de la hepatitis B -VHB-). En ambos casos son VHA inactivos.

Algunas recomendaciones más específicas de la vacunación según el tipo de paciente¹⁵:

- En viajes a países con alta o moderada endemicidad: Consultar los requerimientos y recomendaciones vacunales de cada país a través de la página del Ministerio de Sanidad¹⁴ o de los Centros de Vacunación Internacional de cada Comunidad Autónoma.
- Pacientes en tratamiento inmunosupresor: Si se incluye en población de riesgo y hepatotoxicidad. 2 dosis (pauta 0, 6 meses).
- Pacientes sometidos a TOS: Solo si existen otros factores de riesgo. Se pueden administrar las vacunas antes o después de la intervención (se prefiere antes y dejar la postrasplante en casos en los que la previa no haya podido realizarse o se quiera repetir la vacunación). Dos dosis (0 y 6 meses). Se determinarán Ac pre y postvacunales.
- Pacientes sometidos a TPH: Vacunación solo si pertenece a grupo de riesgo. Dos dosis, a los 12 y 18 meses del trasplante.
- En pacientes con VIH, la recomendación de dosis de vacuna depende del nivel de CD4,
 - CD4<350/mm³: 3 dosis (0,

- 1 y 6 meses). Realizar marcadores serológicos a los 2-3 meses tras la tercera dosis. Si negativos, se administrará una dosis adicional.
- CD4>350/mm³: 2 dosis (0 y 6 meses). Realizar marcadores serológicos a los 2-3 meses tras la segunda dosis. Si es negativa se administrará una dosis adicional.
- Personal que trabaja en centros educativos en contacto con niños (0-3 años) procedentes de países de alta endemia: Determinar previamente marcadores. Si negativo, vacunar (0, 6 meses).
- Personal sanitario en entorno de riesgo (laboratorio): Marcadores previos. Si negativo, 2 dosis (0 y 6 meses).
- Profesionales de servicios públicos esenciales: Si nacidos antes del 1977, realizar serología. Si negativa, 2 dosis (0 y 6 meses).

Bibliografía:

1. Miguères M, Lhomme S, Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. *Viruses*. 2021 Sep 22;13(10):1900. doi: 10.3390/v13101900. PMID: 34696330; PMCID: PMC8540458.
2. Van Damme, P., Pintó, R.M., Feng, Z. et al. Hepatitis A virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 9, 51 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00461-2>.
3. Gholizadeh O, Akbarzadeh S, Ghazanfari Hashemi M, Gholami M, Amini P, Yekanipour Z, Tabatabaie R, Yasamineh S, Hosseini P, Poortahmasebi V. Hepatitis A: Viral Structure, Classification, Life Cycle, Clinical Symptoms, Diagnosis Error, and Vaccination. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023 Jan 4;2023:4263309. doi: 10.1155/2023/4263309. PMID: 36644336; PMCID: PMC9833905.
4. Hepatitis A vaccines: WHO position paper, October 2022. *Weekly Epidemiological Record*, 2022, vol. 97, 40, 493–512
5. The Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, the “Pink Book,” Pink book. Chapter 9. Hepatitis A. Mayo 2024, Disponible en: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-9-hepatitis-a.html>
6. Thébault A, Roque-Afonso AM, Kooh P, Cadavez V, Gonzales-Barron U, Pavio N. Risk factors for sporadic hepatitis A infection: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Risk Analysis* 2021;17:100155. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2020.100155>
7. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación específica en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf
8. 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
9. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/protocolos_nacionales_renave.pdf
10. 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
11. Guerrero-Vadillo M, Peñuelas M, Varela C. Situación epidemiológica de la hepatitis A en España. Años 2021 y 2022. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2023;31(4):243-252. doi: 10.4321/s2173-92772023000400004. Disponible en: <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1339>
12. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones. Sección IV. Capítulo 28. Hepatitis A. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-28>

13. Ministerio de Sanidad. Vacunas autorizadas. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/profesionales/hepatitisA.htm>
14. Ministerio de Sanidad. Áreas. Sanidad Exterior. La salud también viaja. Centros de vacunación internacional. <https://www.sanidad.gob.es/areas/sanidadExterior/laSaludTambienViaja/centrosVacunacionInternacional/home.htm>
15. 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.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

7.5. HEPATITIS B

7.5.1 Generalidades

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN perteneciente a la familia Hepadnaviridae. Se diferencia en 10 genotipos (A-J) asociados a distintas patologías, vías de transmisión y distribución geográfica. Por ejemplo, en Europa, en el norte prima el genotipo A y en el sur el D, en América del norte, el A y en el centro y el sur, en la India y África el A y el D. En cuanto a patologías, los genotipos C, A y F se asocian a hepatocarcinoma. A pesar de estas diferencias, la infección o la inmunización frente a un genotipo confiere inmunidad frente a los otros genotipos^{1,2}.

El reservorio del VHB es el ser humano². La principal vía de transmisión es por exposición de piel y mucosas a fluidos infectados (sangre, saliva, flujo vaginal, fluido seminal, leche materna y exudados serosos). Situaciones de riesgo favorecen esta transmisión son las relaciones sexuales sin protección, la inoculación accidental en sanitarios (actividad médica, quirúrgica o dental o de laboratorio), consumo de drogas por vía parenteral, la realización de tatuajes/piercing y la acupuntura, sin olvidar la transmisión vertical (de madre a hijo fundamentalmente durante el parto). Hay que tener en cuenta que el contenido de VHB en los fluidos es diferente, mayor para la sangre y niveles más bajos en saliva, lágrimas, orina y semen. Existe otra forma de transmisión propia de áreas de alta prevalencia que es la horizontal, que se produce en niños muy pequeños y que se explica por el contacto estrecho con los padres infectados (presumiblemente a través de heridas o úlceras)¹⁻⁴.

Un aspecto a valorar en relación con la

transmisión sexual y los adultos mayores, es que en muchas ocasiones son considerados “asexuales”, lo cual unido a unas prácticas sexuales inseguras condiciona un riesgo de infección no percibido⁵.

7.5.2 Hepatitis B (HB) y algunas peculiaridades en el paciente geriátrico

El periodo de incubación de la enfermedad varía de 1 a 6 meses².

La infección por el VHB puede ser asintomática (hasta en un 70% de los casos) o sintomática. La forma asintomática es más frecuente en niños y adolescentes y hasta en un 50% de los adultos^{1,2,4}. Las formas sintomáticas, son inespecíficas de otras hepatitis cursando con disnea, anorexia, náuseas, molestia en hipocondrio derecho e ictericia (en 30% de casos)⁴. La única forma de poder diferenciarla de otras es mediante estudio serológico. Una forma poco frecuente de presentarse (menos del 1% de los adultos inmunocompetentes)⁴ es en forma fulminante con ictericia, ascitis, hemorragia gastrointestinal secundaria a varices esofágicas, infección, encefalopatía y coagulopatía^{1,2,4}.

La enfermedad puede tener también un curso agudo o crónico. La HB aguda suele ser autolimitada, aproximadamente el 95% de los adultos inmunocompetentes que contraen la infección, la resuelven espontáneamente^{1,2}. La HB crónica se define por la presencia de HBsAg en la sangre o el suero durante más de 6 meses junto con IgG antiHBc⁴. La edad de la exposición es un factor determinante para el desarrollo de infección crónica, siendo más frecuente en la infancia (aproximadamente el 90% de los niños que contraen la infección de sus

madres en el nacimiento o en los primeros años de vida)² pero también en los adultos mayores (hasta el 59%) a diferencia de lo que ocurre en los adultos jóvenes (<5%)⁶. Hasta un 20% de las formas crónicas desarrollan cirrosis y también puede evolucionar a carcinoma hepatocelular. Aunque raro en niños, las formas crónicas pueden resolverse hasta en un 0.5% de los casos, siendo este seroaclaramiento más frecuente en adultos mayores⁶.

Otra forma de presentación es como infección oculta¹, definida por la presencia del virus en el hígado o en el suero, pero con niveles de HBsAg indetectables. Este estado puede favorecer transmisiones desapercibidas. La enfermedad puede reactivarse espontáneamente o con tratamientos inmunosupresores o quimioterapia evolucionando hacia una HB crónica aguda fatal.

Un 20% de las HB pueden cursar con manifestaciones extrahepáticas que pueden afectar a la calidad de vida y conducir a la muerte de la persona. Así podemos encontrar glomerulonefritis o vasculitis¹.

7.5.3 Factores de riesgo para Hepatitis B

De acuerdo con el CISNS la población de riesgo a la que recomendar la vacuna frente al VHB se recoge la siguiente tabla (TABLA 1)⁷.

Otras actividades que pueden conllevar riesgo de contagio para el VHB, son aquellas en las que se está expuesto a sangre o derivados sanguíneos o fluidos corporales que pueden estar infectados (residentes en instituciones de discapacitados psíquicos, presos, personal que trabaja en estos centros, he-

mofílicos y otros receptores habituales de derivados hemáticos o pacientes inmunodeprimidos)⁸.

7.5.4 Epidemiología de la hepatitis B en España

En el año 2022, se estimó una prevalencia global para la infección por VHB de 257 millones de personas con 1.5 millones de casos nuevos por año. En Europa, en 2015, la prevalencia de la HB crónica se estimó en 3.6 millones de personas y 64000 muertes asociadas a hepatitis viral crónica⁹.

En España, los últimos datos conocidos corresponden al periodo 2008-2018¹⁰ en el que se comprueba un descenso progresivo de la tasa de incidencia (TI) en ambos sexos, a pesar de que es más frecuente entre los varones. Por grupos de edad, la TI más elevada se corresponde con el grupo de edad entre 35 y 54 años. Datos provisionales del 2022, muestran una TI de 0.67/100000 habitantes, por debajo de la correspondiente al 2018 (0.92)¹¹.

Aunque con los datos recogidos en España, no se pudo valorar la vía de transmisión, en Europa es la vía sexual la más prevalente (heterosexual y homosexual entre hombres)⁹.

7.5.5. Vacuna frente a VHB

La inmunización universal en niños y adolescentes ha favorecido la disminución de la incidencia de la infección por VHB, pero ha condicionado un desplazamiento de la misma hacia los sujetos más mayores⁵.

La pauta habitual de vacunación son tres dosis, 0, 1 y 6 meses, pero puede modificarse en función de las características del paciente. De acuerdo con las recomendaciones del CISNS⁷:

Tabla 1. Población adulta de riesgo para la vacuna de la HB según el CISNS

<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hepática crónica y alcoholismo crónico. • Infección por el VIH. • Trasplante (órgano sólido -TOS- o hematopoyético -TPH-) 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 de riesgo).
--

- Se realizarán marcadores serológicos (anti-HBc, anti-HBs, AgHBs) antes de vacunar a personas con riesgo.
- Se realizará seguimiento serológico postvacunal en personal sanitario, sujetos en diálisis o con infección VIH o inmunodepresión, así como a contactos sexuales de personas portadoras de AgHBs. En aquellos pacientes no respondedores, en caso de una exposición a VHB, se les administrará inmunoglobulina específica antihepatitis B.
- En personas en diálisis y prediálisis: vacuna adyuvada (AS04) con 20 µg de AgHBs, pauta 0, 1, 2, 6 meses, o vacuna de 40µg de AgHBs, pauta 0, 1, 6 meses.

En la TABLA 2 se muestran las vacunas disponibles en España para adultos frente al VHB¹².

Algunas recomendaciones en poblaciones específicas⁸:

- Individuos no vacunados o con vacunación incompleta que viajen a zonas endémicas de la enfermedad: Consultar los requerimientos y recomendaciones vacunales de cada país a través de la página del Ministerio de Sa-

nidad¹⁴ o de los Centros de Vacunación Internacional de cada Comunidad Autónoma.

- 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: 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.
- 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:

Tabla 2. Vacunas frente a VHB comercializadas en España

Monocomponente: Inactivadas
ENGERIX B 20 µg® <ul style="list-style-type: none"> • 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® <ul style="list-style-type: none"> • IM. SC si anticoagulante o trastorno hemorrágico. • En diálisis y prediálisis. • Efectos secundarios como Engerix.
HBVAXPRO 10 µg® <ul style="list-style-type: none"> • IM. SC si anticoagulante o trastorno hemorrágico. • En mayores de 16 años. • Efectos secundarios como Engerix.
FENDRIX® <ul style="list-style-type: none"> • Adyuvada. • IM. • En mayores de 15 años. En insuficiencia renal (incluyendo pacientes pre-hemodializados y hemodializados). • Efectos secundarios como Engerix.
Combinadas
TWINRIX adultos® <ul style="list-style-type: none"> • 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® <ul style="list-style-type: none"> • 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.

- 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 adi-

cionales 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, administrar 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.
- En TOS: Siempre conocer estado vacunal previo. Se administran 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.
- En 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).

- 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). Recomendamos al lector revisar la TABLA 5 del apartado sobre varicela para conocer tiempos de espera para vacunar al paciente según tratamiento inmunosupresor. 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.
- Vacunación en adultos que pertenecen a centros de inmigración, instituciones penitenciarias, adultos institucionalizados con discapacidad psíquica: Previa serología. Pauta 0, 1 y 6 meses.

Bibliografía

1. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BYNC-SA 3.0 IGO.
2. The Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, the "Pink Book," Pink book. Chapter 10. Hepatitis B. ningenococcal disease. Mayo 2024, Disponible en: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-10-hepatitis-b.html>
3. Alotaibi BS. Hepatitis B virus infection, structure, genotypes, and epidemiology - A review. *Pharmacy Practice* 2023 Jul-Sep;21(3):2856. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2023.3.2856>
4. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet* 2023; 401: 1039–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01468-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01468-4)
5. da Cunha Rosa, L.R.; Brandão, L.G.V.A.; Moura, W.É.A.; Campos, L.R.; Pessoni, G.C.; de Oliveira Roque e Lima, J et al. Prevalence, Risk Factors and Vaccine Response against Hepatitis B in People Aged 50 Years or Older. *Vaccines* 2023, 11, 597. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030597>
6. Loustaud-Ratti V, Jacques J, Debette-Gratien M, Carrier P. Hepatitis B and elders: An underestimated issue. *Hepatol Res.* 2016;46(1):22-28. doi:10.1111/hepr.12499
7. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación específica en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf
8. 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.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER%20HEPB%202022_0.pdf
10. Hernando V, Ruiz-Algueró M, Díaz A. Análisis de la evolución de la hepatitis B aguda en España, 2008-2018. *Boletín epidemiológico semanal. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.* Disponible en: file:///C:/Users/ioisi/Downloads/BES_27_04_01-1.pdf.
11. Amillategui-Dos-Santos R, Cano Portero R, Sastre-García M, Martín Mesonero C, Soler-Soneira M. Resultados de la vigilancia de las enfermedades transmisibles notificadas a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en 2022. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2023;31(4):221-225. doi: 10.4321/s2173-92772023000400001
12. Ministerio de Sanidad. Vacunas autorizadas. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/profesionales/hepatitisB.htm>

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 Organización Mundial de la Salud (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 el tres de octubre de 2023 en la que Johns Hopkins Coronavirus Resource Center dejó de

actualizar los casos a nivel mundial se han registrado 676.609.9553 casos notificados en todo el mundo y más de 13 millones de casos en España ⁶.

El 5 de mayo de 2023 la OMS declaró el fin de la ESPII de la COVID-19. Sin embargo, la COVID-19 sigue siendo una prioridad de salud pública global que los países tienen que vigilar y controlar como otras enfermedades infecciosas.

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 in-

fectados 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 ines-

pecíficos, 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 de 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 pre-

vención 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 re-

ciente 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 Sanitarias (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 leve²⁷. 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 prevención²⁸.

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 periodos 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.

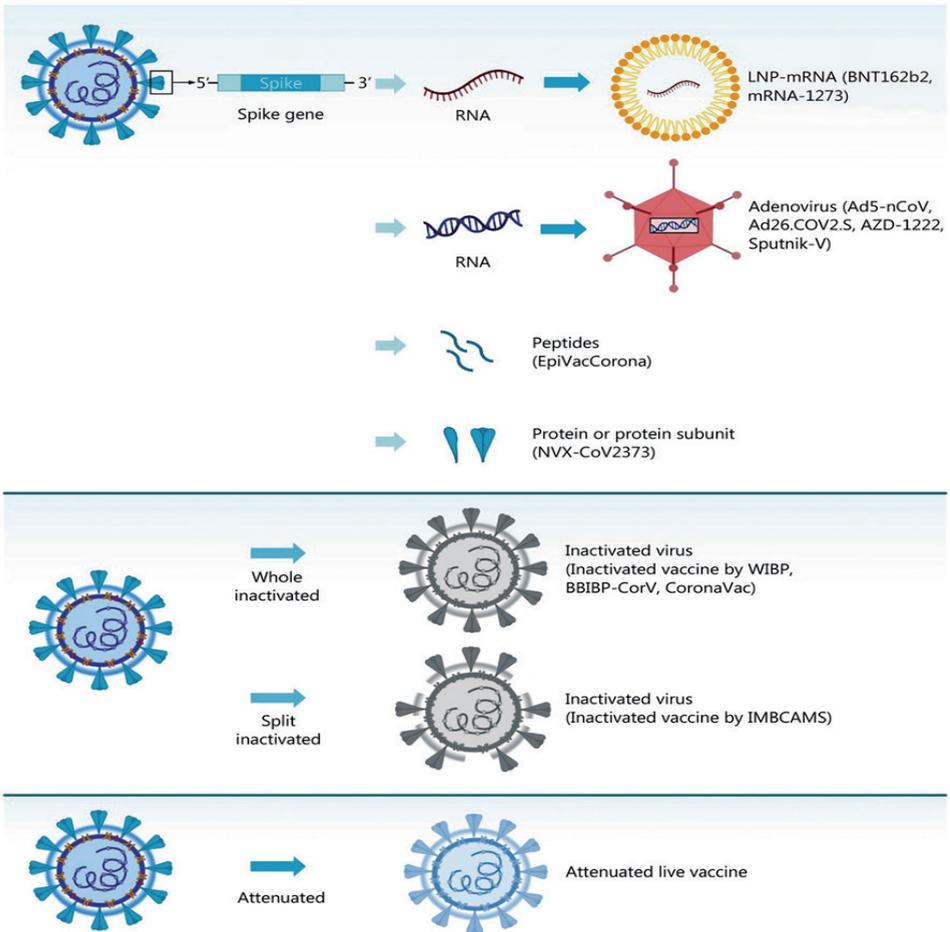


Figura 1. Varias plataformas de vacunas candidatas para COVID-19. Se han desarrollado vacunas basadas en el ARNm, otras que usan un vector como el adenovirus, otras basadas en péptidos y subunidades proteicas todas basadas en la información genética del SARS-CoV-2. También se han desarrollado vacunas basadas en la inactivación del virus SARS-CoV-2 y vacunas vivas atenuadas.

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

Desde la identificación del virus SARS-CoV-2 y su genoma, un esfuerzo excepcional de la comunidad científica ha llevado al desarrollo de varios proyectos 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 desarrollo de vacunas en muy poco tiempo implica necesariamente que aún no es posible conocer su eficacia a largo plazo y sus posibles efectos secundarios.

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 SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). 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 ARN³⁵. 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

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 ARN³⁵. 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

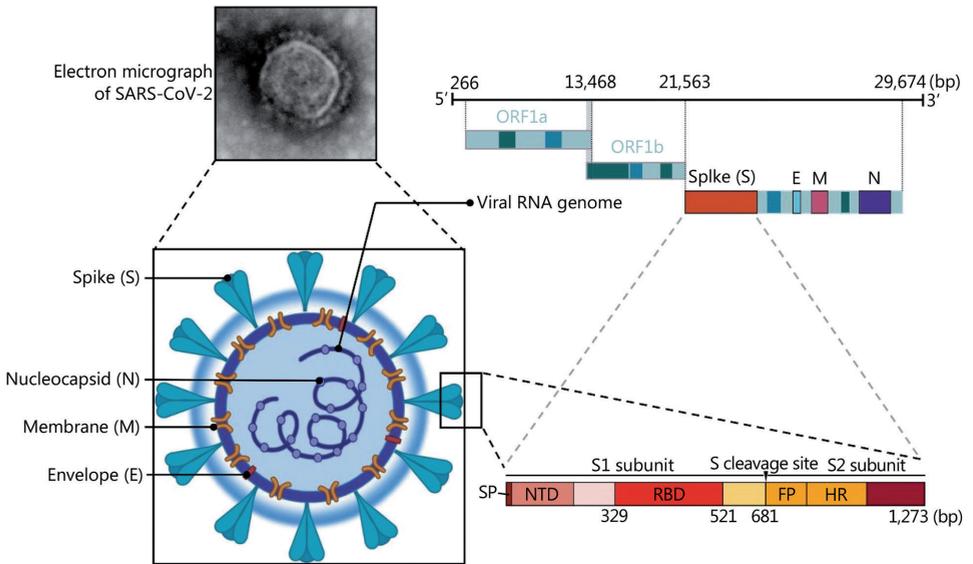


Figura 2. Los conceptos básicos de SARS-CoV-2 y una mirada en profundidad a la glicoproteína Spike del SARS-CoV-2. Micrografía electrónica que muestra el virión SARS-CoV-2 completo. Se marcan cuatro proteínas estructurales principales, S, M, N y E; se muestran los detalles del genoma del ARN y del gen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

el principal efecto protector debe atribuirse a los anticuerpos contra la proteína Spike y, en particular, contra su dominio de unión al receptor³⁴. 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

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 vacu-

nas basadas en ácidos nucleicos que codifican la proteína Spike, transportada por liposomas o adenovirus, pueden provocar una respuesta protectora eficaz³⁵. En España se estimó que alrededor un 70% debería estar inmune 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 es-

trategia 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.

La vacuna disponible en España en la temporada 2024-2025 es Comirnaty Omicron JN.1 (Pfizer/BioNTech). Actualmente las autoridades regulatorias

mundiales reconocen que las vacunas 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.

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

Desde el inicio de la pandemia hasta la fecha han aparecido diversas variantes, algunas con mayor riesgo para la salud pública mundial, debido a eso a finales de 2020, la OMS empezó a caracterizar algunas de ellas como «variantes de interés» (VOI, por sus siglas en inglés) y «variantes preocupantes» (VOC, por sus siglas en inglés), con el fin de establecer prioridades en el seguimiento y la investigación a escala mundial, así como de orientar y adecuar la respuesta a la COVID-19. Se han realizado progresos considerables en el establecimiento y fortalecimiento de un sistema mundial para detectar señales de posibles VOI o VOC y evaluar rápidamente el riesgo que plantean las variantes del SARS-CoV-2 para la salud pública.

La variante Ómicron sigue siendo la dominante en estos momentos, es la que presenta una mayor capacidad de escape inmune que variantes previas, incremento en transmisibilidad y menor gravedad de los casos. Se expandió rápidamente a nivel global. Actualmente predominan sus subvariantes en todo el mundo, incluyendo España.

En diciembre del 2023 la OMS clasificó a JN.1 como VOI, la subvariante JN.1 desciende de la BA.2.86, o Pirola, una variante que llamó la atención del mundo durante el verano debido a que po-

see más de 30 cambios en sus proteínas pico. A pesar de los temores de que pudiera escapar por completo a la protección de las vacunas y provocar un maremoto de infecciones, eso nunca sucedió. JN.1 está a dos generaciones de distancia (es una nieta, por así decirlo) de BA.2.86. JN.1 tiene la mutación L455S adicional en la proteína pico en comparación con su antepasado, pero eso parece haber sido suficiente para convertirlo en un virus más rápido y en mejor forma sin embargo la OMS señala que el riesgo para la salud pública asociado es comparable al de otras subvariantes de ómicron. La subvariante JN.1 del SARS-COV2 continúa siendo predominante en la semana 40 (100%), con un predominio de la subvariante KP.3 (40% de las muestras).

Es importante recordar que las medidas de prevención (mascarilla, distancia interpersonal, higiene de manos y ventilación) son eficaces para todas las variantes, incluidas las VOC ⁴⁸.

8.6 Vacunas COVID-19 adaptadas a nuevas variantes

El virus SARS-CoV-2 sigue circulando extensamente a nivel global y, evoluciona rápidamente debido a la acumulación de mutaciones en su genoma. Por otra parte, los estudios han demostrado una correlación entre la composición de las vacunas y la mejora de la protección frente a las cepas circulantes. Por estos motivos, la composición de las vacunas contra la COVID-19 se ha actualizado anualmente en los tres últimos años.

Las vacunas frente a COVID-19 autorizadas son efectivas para prevenir enfermedad grave, hospitalización y fallecimiento causados por las variantes dominantes en la comunidad a lo largo

del tiempo. Sin embargo, la protección adquirida desciende a lo largo del tiempo a medida que surgen nuevas variantes de SARS-CoV-2 y la inmunidad va decayendo (waning). Por otro lado, los estudios han demostrado correlación entre la composición de las vacunas y la mejoría de la protección frente a las cepas de virus circulantes. Por esta razón, se ha actualizado la composición de las vacunas frente a COVID-19 en los últimos 3 años. El 26 de abril de 2024, la OMS publicó una declaración sobre la composición de las vacunas frente a COVID-19; en ella recomienda la administración de vacunas monovalentes con variante ómicron JN.1, o alguna subvariante, como antígeno. En caso de que no se dispusiera de vacunas de nueva composición se administrará cualquiera de las vacunas frente a COVID-19 autorizadas por la EMA, con el objeto de no retrasar la vacunación en espera de vacunas con una nueva composición. El 30 de abril de 2024, la EMA publicó un documento de recomendaciones de actualización de la composición antigénica de las vacunas frente a COVID-19 para la próxima temporada 2024-2025, que se actualizó el 19 de julio, recomendando que las vacunas a administrar en la próxima temporada sean monovalentes frente a la subvariante JN.1 de la cepa ómicron o cualquiera de sus subvariantes, como KP.2.

Sin embargo, tanto la OMS como la EMA especifican que, si no se dispone de vacunas con esta nueva composición, se administrará cualquiera de las vacunas autorizadas ^{49,50,51,52,53}

8.7 Recomendaciones oficiales de vacunación desde el inicio de la pandemia

El 18 de diciembre de 2020 la Comi-

sión 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 transmitan 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 observó que la variante ómicron que predomina actualmente tenía 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 primovacuna a las personas de muy alto ries-

go y de una dosis de recuerdo a las personas de 70 y más años de edad y a personas internadas 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 internadas 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). Desde el 2023 se recomienda la vacunación anual, frente a COVID-19 en otoño-invierno en aquellos grupos de población con mayor riesgo de complicaciones en caso de padecer la infección y en las personas que pueden transmitir el virus a otras que tienen un alto riesgo de complicaciones. Desde la temporada 2021-2022, la vacunación frente a gripe ha coincidido con la vacunación frente a COVID-19.

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 socio-sanitaria.

Después del descenso del número de casos que se produjo tras el verano del año 2023, la incidencia de infecciones y de hospitalizaciones por COVID-19 ha presentado una tendencia estable con fluctuaciones. Ha habido dos picos máximos de incidencia en atención primaria el primero de 131,5 casos por 100.000 habitantes en la semana 51 de 2023 y el segundo de 170,0 casos por 100.00 en la semana 26 de 2024. La tasa de hospitalización presentó igualmente dos picos, el primero en la semana 1 de 2024 (5,1 casos por 100.000 habitantes) y el segundo en la semana 26 (5,0 casos por 100.000 habitantes). El 74% de las hospitalizaciones se producen en población de 70 y más años^{58,59}.

Teniendo en cuenta 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 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. Te-

niendo en cuenta la duración de la respuesta inmune, la vacuna de proteína recombinante se administrará preferentemente (en función de la disponibilidad al inicio de la campaña) en la población de 80 y más años e institucionalizada en residencias de mayores. Al ser vacunas monodosis, también pueden ser de utilidad en personas con atención domiciliaria (a partir de 16 años)

Se recomienda la vacunación durante la temporada de otoño-invierno (2024-2025) 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 a partir de 12 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
- 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 aquellas con trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, insuficiencia renal crónica, infección por VIH con bajo recuento de CD4 (<200 cel/μl), algunas inmunodeficiencias primarias y sometidas a ciertas terapias inmunosupresoras.

También se podrán incluir convivientes de personas mayores y con otras en-

fermedades de mayor riesgo, definidos en los subapartados 1 y 3.

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

1. Personal de centros y establecimientos sanitarios y sociosanitarios públicos y privados (tanto sanitarios como no sanitarios).

2. 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 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 (51).

En las últimas campañas 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 reatogenicidad local y sistémica (55, 56). Se podrá aprovechar cualquier visita al centro sanitario o contacto con los servicios de prevención de riesgos laborales para valorar el estado de vacunación y, si es factible,

completarla, siguiendo las recomendaciones acordadas en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida, en función de los antecedentes de vacunación, la edad y la actividad laboral y las conductas y prácticas de riesgo. En la población adulta mayor se hará especial hincapié en la revisión de la vacunación frente a tétanos, difteria, enfermedad neumocócica invasora y herpes zóster.

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. Se podrá priorizar la vacunación de mujeres embarazadas, personas en residencias de mayores y otros centros de atención a la discapacidad, población de 80 y más años. Por la importancia estratégica que juega el personal sanitario y sociosanitario, también podrá priorizarse su vacunación. La vacunación estará disponible hasta que finalice la temporada. Se podrá vacunar frente a COVID-19 fuera de campaña de vacunación a las personas que lo soliciten tras valoración individualizada. En todos estos casos se deberá tener en cuenta el intervalo con dosis previas o infección (al menos 3 meses).

Los objetivos para la vacunación frente a COVID-19 temporada 2024-2025 son alcanzar o superar coberturas de vacuna-

ción del 75% en mayores y en el personal sanitario y sociosanitario, así como superar el 60% en embarazadas y en personas con condiciones de riesgo^{49,57,58}.

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 (54,57).

Algunos tratamientos inmunosupresores en los que se recomienda la administración de una dosis adicional de vacuna frente a COVID-19 (57,58). Personas que reciban o hayan recibido en los 3 meses anteriores tratamiento para una enfermedad autoinmune como:

- inhibidores de JAK o moduladores inmunitarios biológicos, incluidas terapias dirigidas a células B (también rituximab, pero en este caso el receptor se consideraría inmunosuprimido durante un periodo de 6 meses),
- moduladores de la coestimulación de células T,
- inhibidores monoclonales del factor de necrosis tumoral (TNF),

- receptores solubles de TNF,
- inhibidores del receptor de IL-6,
- inhibidores de la IL-17, inhibidores de la IL 12/23,
- inhibidores de la IL 23.

Los que reciban o hubieran recibido:

- corticosteroides a dosis altas (equivalentes a ≥ 20 mg de prednisona o prednisolona al día o equivalentes a ≥ 1 mg/kg/día en población infantil) durante más de 10 días en el mes anterior a la vacunación.
- corticosteroides a dosis moderadas a largo plazo (equivalentes a ≥ 10 mg de prednisona o prednisolona al día $\geq 0,5$ mg/kg/día en población infantil durante más de 4 semanas) en los 3 meses anteriores a la vacunación.
- fármacos inmunomoduladores orales no biológicos, como metotrexato >20 mg por semana (oral y subcutáneo), azatioprina $>3,0$ mg/kg/día; 6-mercaptopurina $>1,5$ mg/kg/día, micofenolato >1 g/día en los 3 meses anteriores a la vacunación.
- ciertos tratamientos combinados a dosis individuales inferiores a las anteriores, incluidos los que reciben $\geq 7,5$ mg de prednisolona al día en combinación con otros inmunosupresores (distintos de hidroxiclороquina o sulfasalazina) y los que reciben metotrexato (cualquier dosis) con leflunomida, o cualquier dosis en población infantil, en los 3 meses anteriores a la vacunación.
- altas dosis de esteroides (equivalentes a >40 mg de prednisona o prednisolona al día o equivalentes a >2 mg/kg/día en población infantil) durante más de una semana por cualquier motivo en el mes previo a la vacunación.

8.9 Vacunas disponibles para la temporada 2024-2025 en España

Para la campaña de vacunación 2024-2025 se dispone de COMIRNATY Omicron JN.1 30 μ g (Vacuna COVID-19 ARNm, Pfizer-BioNTech).

Comirnaty omicron JN.1 ^{51,52}

Es una vacuna que contiene bretovamerán, una molécula de 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 JN.1). Cada dosis de 0,3 ml contiene 30 μ g de bretovamerán altamente purificado encapsulado en nanopartículas lipídicas.

Esta vacuna se presenta en tres formulaciones, de 30, 10 y 3 μ g/dosis indicadas para personas de 12 y más años, de 5-11 años y de 6 meses y 4 años respectivamente.

Se presenta en viales monodosis de Comirnaty, cada vial contiene 1 dosis de 0,3 ml de vacuna y en viales multidosis. Los viales multidosis de Comirnaty contienen 6 dosis de 0,3 ml de vacuna, cada dosis debe contener 0,3 ml de vacuna.

La vacuna Comirnaty Omicron JN.1 30 μ g/dosis se administra por vía intramuscular (el lugar preferido es el músculo deltoides del brazo, no se inyecta la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica), como dosis única de 0,3 ml, en personas de 12 y más años de edad, independientemente del estado de vacunación previo. Esta dosis se administrará al menos 3 meses desde la última dosis administrada o desde la última infección.

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 por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., exantema, prurito, urticaria, angioedema)
	No conocida	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo; letargia
	Raros	Parálisis facial periférica aguda
	No conocida	Parestesia; hipoestesia
Trastornos cardíacos	Muy raros	Miocarditis; pericarditis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Náuseas; vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hiperhidrosis; sudoración nocturna
	No conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia; mialgia
	Poco frecuentes	Dolor en la extremidad
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hemorragia menstrual abundante
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección; fatiga; escalofríos; fiebre; hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Enrojecimiento en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Astenia; malestar general; prurito en el lugar de inyección
	No conocida	Hinchazón extensa en la extremidad en la que se ha administrado la vacuna; hinchazón facial

Mecanismo de acción

El ARNm con nucleósidos modificados presente en Comirnaty Omicron JN.1 está formulado en nanopartículas lipídicas, que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con dos mutaciones puntuales en la hélice central. La vacuna genera respuestas tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular contra el antígeno de la espícula, que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19. Al no contener virus vivos ni genoma completo, la vacuna no tiene capacidad replicativa y no puede producir la enfermedad. El ARNm introducido no penetra en el núcleo celular ni interactúa con el genoma, es de tipo no replicativo y se expresa de forma transitoria, se suele degradar alrededor de las 48 horas.

Eficacia

La eficacia de Comirnaty Omicron JN.1 30 µg/dosis se infiere a partir de los datos de inmunogenicidad observados para la vacuna Comirnaty Original/Omicron BA.4-5). En un estudio se analizaron los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a la variante ómicron BA.4-5 y frente a la cepa de referencia. Se cumplió la superioridad de Comirnaty bivalente Original/Omicron BA.4-5 frente a Comirnaty 30 µg/dosis (monovalente) para la GMR y la no inferioridad en la respuesta serológica.

Reacciones adversas:

La seguridad de Comirnaty Omicron JN.1 30 µg/dosis se infiere a partir de los datos de seguridad procedentes de las vacunas Comirnaty previas. Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de una dosis de recuerdo de Comirnaty Original/Omicron

BA.4-5 fueron: dolor en el lugar de la inyección (>60%), fatiga (>50%), cefalea (>40%), dolor muscular (>20%) y escalofríos y artralgia (>10%). Además, se han observado casos muy raros de miocarditis y pericarditis (después de la autorización de la vacuna), fundamentalmente en varones jóvenes tras la segunda dosis. Puede utilizarse un tratamiento sintomático, con analgésicos y/o antipiréticos (como paracetamol) para tratar estos efectos. Al no disponer por el momento de datos sobre el impacto de esta medicación sobre la respuesta inmune, no se recomienda su uso profiláctico antes de la vacunación. Se recuerda la importancia de notificar cualquier acontecimiento adverso que ocurra tras la vacunación.

Miocarditis y pericarditis

Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty. Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. 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. Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado un mayor riesgo en los 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 (IC95%: 0,26-0,28) 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 (IC95%: 0,37-0,74)

casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10.000, en comparación con las personas no expuestas. Los síntomas de miocarditis/pericarditis son variables, y frecuentemente incluyen dificultad para respirar, palpitaciones que pueden acompañarse de ritmo cardíaco irregular y de dolor precordial. Estas condiciones habitualmente mejoran por sí solas o con el tratamiento adecuado. Aunque hay evidencia limitada sobre episodios de miocarditis y/o pericarditis tras la administración de una dosis en temporada estacional, se recomienda al personal sanitario que considere la posibilidad de miocarditis y/o pericarditis ante la aparición de síntomas sugestivos, para su adecuado diagnóstico y tratamiento y que informe a las personas que reciban estas vacunas sobre los síntomas indicativos de miocarditis/pericarditis.

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.

Reacciones relacionadas con ansiedad

Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés (por ejemplo, mareo, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, alteración de la presión arterial, parestesia, hipoestesia y sudoración), asociadas

al propio proceso de vacunación. Las reacciones relacionadas con estrés son temporales y se resuelven de forma espontánea. Se debe indicar a las personas que notifiquen los síntomas al responsable de la vacunación para su evaluación. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Recomendaciones generales: Enfermedad concomitante

La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Como con otras inyecciones intramusculares, la vacuna se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Personas inmunocomprometidas

No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Comirnaty puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección

Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

Como con cualquier vacuna, la vacunación con Comirnaty puede no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 7 días después de la vacunación.

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 vacunación⁵⁹.

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](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-care-homes-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 SARS-CoV-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.msbs.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. 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>.
 48. 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-CoV-2 en España.
 49. WHO. Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/26-04-2024-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>
 50. EMA. EMA recommendation to update the antigenic composition of authorised COVID-19 vaccines for 2024-2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-recommendation-update-antigenic-composition-authorised-covid-19-vaccines-2024-2025_en.pdf
 51. COMIRNATY Omicron JN.1 3 µg/dosis (Presentación minipediátrica Vacuna COVID-19 ARNm, Pfizer-BioNTech) Guía Técnica 13 de agosto de 2024. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de salud.
 52. Ficha técnica de Comirnaty: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201528001/P_1201528001.pdf ook-chapter-14a-4September2023.pdf
 53. Actualización recomendaciones de vacunación estacional 2024-2025, Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2024-2025 en España. Revisado por la Comisión de Salud Pública el 6 de septiembre de 2024. Elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, 28 agosto 2024.
 54. EMA. EMA confirms its recommendation to update the antigenic composition of authorized COVID-19 vaccines for 2024-2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-confirms-its-recommendation-update-antigenic-composition-authorised-covid-19-vaccines-2024-2025_en.pdf
 55. 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
 56. 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.
 57. UK.GOV. The Green Book Chapter 14a. COVID-19 - SARS-CoV-2, 20 Febrero 2024. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1182341/Greenb
 58. 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.
 59. ISCIII. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia en Salud Pública-RENAVE. Enfermedades transmisibles, temporada 2023-2024.

9. VACUNAS FRENTE AL VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)

José Gutiérrez Rodríguez y Jaime Rodríguez Salazar

9.1 Introducción

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 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 alguna de las vacunas frente al VRS en personas mayores se ha mostrado segura y eficaz en la disminución del número de casos. De esta forma, una adecuada política de vacu-

nación 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.

9.2 Características del virus

El VRS es un virus ARN que pertenece al género Orthopneumovirus de la familia Pneumoviridae. Estructuralmente está formado por una cadena de ARN de sentido negativo rodeada por una nucleocápside y una envoltura lipoproteica. Su genoma consta de 10 genes que codifican 11 proteínas que se diferencian entre no estructurales (NS1 y NS2) y estructurales (glicoproteínas de membrana G y F y proteínas matriz M). DE ellas, las proteínas estructurales de membrana son las implicadas en los mecanismos de adhesión y fusión con las células epiteliales del tracto respiratorio (1,2)

Desde el punto de vista antigénico se han descrito dos subtipos (A y B) que suelen estar presentes simultáneamente en la mayoría de los brotes estacionales. La cepa dominante puede cambiar anualmente condicionando menor inmunidad y mayor riesgo de reinfecciones. El subtipo A causa enfermedades más graves y se ha descrito como cepa dominante tanto a nivel global como local (1,2,4, 4a y 4b) (figura 1).

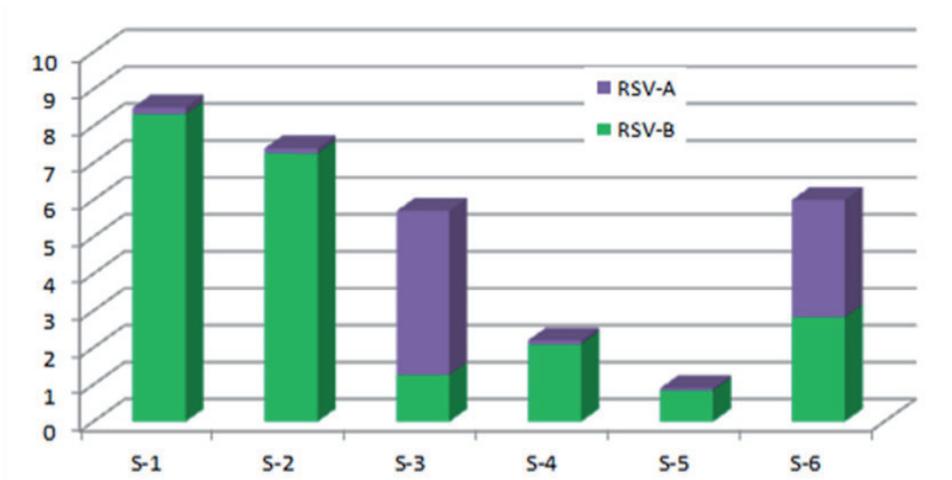


Figura 1. Modificado de Rojo-Alba y cols (7). Incidencia de infección por VRS según el tipo A y B en los brotes estacionales S-1 (2017-2018), S-2 (2018-2019), S-3 (2019-2020), S-4 (2020-2021), S-5 (2021-2022) y S-6 (2022-2023).

9.3 Patogenia

La infección por VRS provoca enfermedad aguda de las vías respiratorias en sujetos de todas las edades. En el hemisferio norte cursa en brotes estacionales en los meses del otoño e invierno (8-9).

El VRS se transmite por inoculación de las membranas mucosas oculares o nasofaríngeas después del contacto con secreciones o fómites que lo contienen. Su período de incubación es de 4-6 días y durante este tiempo el virus se replica en la nasofaringe. Posteriormente se adhiere al epitelio respiratorio y desciende por él hacia la mucosa traqueo-bronquial y de bronquiolos, donde puede provocar bronquiolitis necrotizante, oclusión de la luz bronquiolar y necrosis alveolar. De esta forma, se desarrollará necrosis de las células epiteliales, infiltración de monocitos y células T en las arteriolas bronquiales y pulmonares, e infiltración de neutrófilos en las estructuras vasculares y las vías respiratorias pequeñas. Esta activación ce-

lular va a generar diversos mediadores inflamatorios como IL-6 cuyos niveles más elevados van a correlacionar con la gravedad de la enfermedad. (10-15).

La respuesta inmune natural se pone de manifiesto mediante la generación de anticuerpos (Ac) específicos frente a la glicoproteína de membrana F en su forma de prefusión o “proteína pref”. Esta activación de Ac bloqueantes no parece disminuir el riesgo de nuevas infecciones, pero sí su gravedad. Así mismo, los Ac transmitidos por vía transplacentaria no evitan la infección por VRS del futuro bebé, pero los lactantes que han recibido este tipo de Ac tienen menos sintomatología clínica. En este sentido, una respuesta inmunológica que genere títulos bajos de Ac se va a relacionar con infecciones más sintomáticas, enfermedad más grave y mayor riesgo de hospitalización. (16-18).

9.4 Epidemiología e impacto sobre la salud

El Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda (SIVIRA), con carác-

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave en personas infectadas por VRS
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

ter centinela, engloba la vigilancia de Infección Respiratoria Aguda leve en Atención Primaria, y de Infección Respiratoria Aguda Grave en hospitales. Este sistema centra de forma especial su atención en los casos de gripe, COVID-19 y VRS. En la temporada 2022-23 detectó epidemia de infección por VRS entre los meses de octubre y diciembre con un pico en la semana 47/2022 con 193,9 casos/100.000 habitantes, afectando fundamentalmente a niños menores de 5 años, seguidos por las personas de más de 80 años (19).

El VRS es la causa más frecuente de infección respiratoria de vías bajas (IRVB) en niños menores de un año, de esta forma casi todos los niños se van a in-

fectar antes de los dos años. La incidencia es mayor y la evolución clínica más grave en prematuros y en niños con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca congénita o síndrome de Down. En los Estados Unidos, la tasa anual estimada de mortalidad por neumonía asociada al VRS en niños <1 año es de 3,1 por 100.000 personas-año (11,16,17,20-22).

Los adultos jóvenes menores de 50 años y sin patologías crónicas se infectan repetidamente por VRS a lo largo de su vida. Por lo general, los cuadros cursan de forma paucisintomática presentando poca sintomatología clínica limitada a las vías respiratorias superiores, lo que condiciona

escaso impacto sobre su situación de salud (23).

En personas mayores de 50 años, especialmente si presentan alguna patología cardiorrespiratoria crónica o inmunodeficiencia, el VRS es una causa importante de infección respiratoria. De esta forma, se estima que el VRS es el agente responsable del 11% de las IRVB que padecen los pacientes ambulatorios mayores de 60 años y que las IRVB por VRS son una causa importante de hospitalización y muerte. En una revisión sistemática, se objetivó un 6%-8% de mortalidad hospitalaria en pacientes mayores hospitalizados con IRVB por VRS (24-26).

Un reciente metaanálisis en personas mayores de 60 años ha estimado una tasa de infección por VRS del 1.62%, una tasa de hospitalización del 0.15% y una mortalidad hospitalaria del 7.13%. En este sentido, un estudio realizado en nuestro país, que analiza las altas hospitalarias y mortalidad por VRS entre los años 2016 y 2019, objetiva que las tasas de infección de por VRS aumentan con la edad y son similares a las de la gripe y que la mortalidad por VRS es superior a la de la gripe en personas entre los 60 y los 89 años de edad, situándose en cifras del 12% en mayores de 90 años (27,28).

Cada vez disponemos de más evidencia del impacto negativo del VRS sobre la salud de las personas mayores. Algunos autores equiparan la morbilidad del VRS con la del virus de la gripe en este grupo etario, especialmente en adultos muy mayores, frágiles, inmunocomprometidos o con patología metabólica, respiratoria o cardíaca crónica (29).

9.5 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas varían según la edad, el estado de salud, la capacidad de respuesta inmune y el tipo de infección (primaria o secundaria).

Los bebés y niños pequeños con infección primaria suelen presentar infección del tracto respiratorio inferior que cursa con bronquiolitis y/o neumonía. En casos más graves puede llegar provocar muerte súbita del lactante, siendo la apnea un síntoma de gravedad en los lactantes hospitalizados (30).

En niños mayores y adultos, la infección por VRS suele cursar de forma autolimitada y escasamente sintomática, aunque también puede provocar enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores (19,23):

- a) Al afectar las vías superiores produce tos, rinitis con congestión nasal y rinorrea, conjuntivitis y odinofagia, que suelen asociarse con febrícula o fiebre, astenia, dolor osteomuscular generalizado, cefalea o anorexia. Si se compara con otros virus, es más probable que el VRS provoque más afectación a nivel de senos paranasales y oídos.
- b) Cuando afecta las vías respiratorias inferiores se acompaña de síntomas y signos específicos (disnea, tos, expectoración, sibilancias, roncus, crepitantes e hipoxemia), pudiendo llegar a provocar traqueobronquitis, neumonía y exacerbación del asma o EPOC.

Aunque es poco frecuente, puede asociarse con una disminución persistente de la función pulmonar y el desarrollo de una EPOC en la edad adulta. A nivel sistémico también puede complicarse con hiponatremia por SIADH, sobre todo en los pacien-

tes que precisan ventilación mecánica o la administración de líquidos intravenosos hipotónicos (33,34).

En pacientes inmunodeprimidos la neumonía por VRS se asocia con insuficiencia respiratoria más grave y un aumento de la mortalidad, y en receptores de trasplantes de células hematopoyéticas se han informado tasas de mortalidad del 70-100% (35).

Es habitual que la gravedad de la infección vaya disminuyendo con las sucesivas infecciones. Sin embargo, en un 2-3% de los pacientes no se aprecia esta disminución de sintomatología y gravedad y van a requerir ingreso hospitalario. En estos casos, en comparación con la hospitalización por gripe van a presentar mayor riesgo de estancia hospitalaria superior a 7 días, más exacerbación de la EPOC y un aumento de la mortalidad en el plazo de un año (36-38).

9.6 Factores de riesgo

Se han descrito diversos factores que aumentan el riesgo de complicación clínica, visitas a Urgencias, ingresos hospitalarios, días de estancia hospitalaria y mortalidad (39-45). Con respecto a las personas mayores destacan la presencia de enfermedades cardiológicas y respiratorias crónicas, la institucionalización en centros residenciales para mayores y las situaciones de dependencia funcional o discapacidad física (tabla 1).

La gravedad de la enfermedad también se ha asociado con polimorfismos genéticos en genes relacionados con interacciones entre virus y superficie celular o señalización celular, como el receptor tipo toll (TL)-4, el receptor de quimiocinas 1 (CX3CR1) y la proteína surfactante (SP)-A y SP-D (46).

9.7 Diagnóstico

El diagnóstico de infección respiratoria por VRS suele ser más sencillo en niños que en adultos. En el caso de los niños, la presencia de síntomas de vías aéreas superiores en el primer año de vida, seguidos de una bronquiolitis atípica o una neumonía nos harán intuir con rapidez que el VRS pueda ser el agente etiológico. Sin embargo, en las personas mayores esta sospecha diagnóstica se complica ya que en este grupo etario la presentación atípica de la enfermedad, la manifestación de síntomas inespecíficos, la elevada prevalencia de otros microorganismos y la escasa utilización de pruebas específicas de laboratorio para el diagnóstico, contribuyen al infradiagnóstico.

No obstante, independientemente de que la situación epidemiológica, la edad, las características clínicas y la evolución del cuadro nos induzcan a sospechar el diagnóstico con una elevada probabilidad de acierto, serán insuficientes para distinguir de forma fehaciente la infección por VRS de infecciones por otros patógenos respiratorios.

El diagnóstico de certeza de infección por VRS se realiza mediante técnicas de laboratorio basadas en el análisis de secreciones respiratorias.

Respecto a la toma de muestras para su análisis (47-50):

- En niños sanos un lavado nasal 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 personas mayores se suele realizar una toma de muestra con hisopo sobre zona nasofaríngea.

- En pacientes intubados o sometidos a broncoscopia la muestra se obtendrá mediante 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.

El estándar para el diagnóstico definitivo es el cultivo viral basado en el aislamiento de VRS en células epiteliales humanas tipo 2 (HEp-2) y la identificación de la morfología típica de la placa con formación de sincitios y tinción inmunofluorescente. Sin embargo, la identificación por cultivo puede ser lenta y tardar entre de 4 días y 2 semanas. Por ello, en la práctica clínica se recurre a dos técnicas más rápidas, la “Rapid antigen detection test” (RADT) o la “Polymerase chain reaction” (PCR) (49-52):

- La RADT o prueba de detección rápida de antígenos es una alternativa razonable que se puede realizar en menos de 15 minutos. Tiene sensibilidad y especificidad relativamente altas en niños y alta especificidad en adultos. De esta forma, en adultos es menos sensible que la PCR y puede presentar falsos negativos, particularmente en pacientes mayores que eliminan menos virus de las células infectadas que los bebés.
- La PCR o reacción en cadena de la polimerasa tiene una alta sensibilidad y los resultados no se ven afectados por la administración pasiva de anticuerpos contra el virus. Es una determinación más costosa que el RADT y precisa más tiempo en obtener los resultados, aunque algunos laboratorios pueden reducir la espera a tan solo tres horas. Además, existe la posibilidad de realizar deter-

minación “multiplex” en la que se analizan varios patógenos respiratorios al mismo tiempo (influenza, parainfluenza, VRS, adenovirus, coronavirus, rhinovirus...).

Un metanálisis sobre los RADT del VRS detectó una sensibilidad del 80% y especificidad del 97%, siendo la sensibilidad mayor en niños (81%) que en adultos (29%). Por ello, en personas mayores es preferible realizar el diagnóstico basándose en la PCR y no en el RADT (50).

Es preciso resaltar que los estudios serológicos no son útiles para el diagnóstico de infección por VRS, en niños pequeños debido a que los Ac maternos en los lactantes mantienen un nivel estable y sostenido. Tampoco son útiles en adultos y mayores debido a que las infecciones repetidas por VRS también mantienen un nivel de Ac elevado de forma sostenida.

9.8 Tratamiento

La base del tratamiento del VRS es de soporte: monitorización de constantes, aporte de líquidos y apoyo respiratorio, cuando sea necesario. Puede ser beneficioso el tratamiento con glucocorticoides en caso de hiperreactividad bronquial. (51-54).

El tratamiento de pacientes inmunodeprimidos debe individualizarse. Sin embargo, no se ha encontrado ningún tratamiento específico en este tipo de pacientes.

9.9 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 (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. Las medidas generales para prevenir la infección por VRS se centran en disminuir esta inoculación e incluyen:

- Lavado de manos frecuente
- Practicar la higiene de la tos: 1) al toser o estornudar debe de cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo desechable. En caso de no tenerlo disponible, usar la parte superior de la manga o con el codo; 2) desechar inmediatamente el pañuelo en un recipiente para desechos; 3) lavarse las manos
- Evitar la exposición al tabaco y otros tipos de humo.
- Restringir si es posible, la participación en el cuidado infantil durante la temporada de VRS.
- Control de infecciones en el entorno de atención médica: lavado de manos, guantes, batas, aislamiento en habitaciones.

En determinada tipología de pacientes podría estar indicada la prevención de enfermedad por VRS mediante la inmunoprofilaxis pasiva basada en la administración de anticuerpos neutralizantes (55-63):

- Palivizumab; anticuerpo monoclonal humanizado contra la glucoproteína F del VRS. Previene la hospitalización en niños con alto riesgo de enfermedad y ofrece pocos efectos adversos, pero

con un coste elevado. Se aprobó en 2002 para los niños de elevado riesgo. Sin embargo, su elevado coste y la administración mensual, no permite utilizarlo como profilaxis universal.

- Nirsevimab; descrito en 2017, 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 a YTE se modifican 3 aminoácidos (M252Y/S254T/T256E) de la región Fc con el objetivo de prolongar la duración de su vida media. Nirsevimab se dirige al sitio antigénico de la proteína “preF” actuando ante las cepas A y B con una afinidad 50 veces mayor que el palivizumab. Su mecanismo de acción permite una protección rápida y directa con una sola dosis intramuscular durante toda la temporada de circulación del virus VRS inhibiendo el paso esencial en el proceso de adhesión viral. Los ensayos clínicos han mostrado una eficacia del 75%-83% en la prevención de visitas médicamente atendidas y de ingresos hospitalarios en prematuros y nacidos a término sanos o con enfermedades cardiorespiratorias. En marzo de 2024 el Consejo Interterritorial recomendó utilizar el nirsevimab como primera herramienta de prevención del VRS en todos los lactantes.

9.10 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. Este fracaso provocó un freno al desarrollo de la vacuna durante años (64).

Investigaciones iniciadas con posterioridad, a partir de los años 80, han contribuido a sentar nuevas bases para diseñar y evaluar vacunas contra el VRS (65):

- En 1982 se dispuso del genoma viral.
- En 1984 se aislaron las glicoproteínas de superficie y de fusión (F) del virus.

- En 2006 se publica la estructura atómica de una proteína F en su conformación de prefusión.
- Entre 2016-2019 se establece que el antígeno vacunal eficaz es la glicoproteína F en su forma prefusión (denominada “preF”).

Actualmente se están realizando diversos ensayos clínicos con el objetivo de desarrollar vacunas eficaces y seguras frente al VRS en personas mayores (66) (Tabla II).

Tabla 2. 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	<ul style="list-style-type: none"> - Infección entre los 15 días de 1ª dosis y los 10 meses. Definida como síntomas y PCR (+) 	<ul style="list-style-type: none"> - 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, náuseas, 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, náuseas, dolor muscular...) 	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Edad igual o mayor de 60 años - Pueda completar los requerimientos del protocolo - Patologías crónicas estables 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad igual o mayor de 60 años - Capaz de completar el seguimiento - Enfermedades estables - Independientes para AVD 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad igual o mayor de 60 años - Capaz de completar el seguimiento - Presentar al menos 1 enfermedad crónica estable - IMC > 18
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 inmunomoduladores - Tratamiento con más de 10 mg/día de prednisona - Transfusiones realizadas en menos de 60 días - Vacunación previa del VRS 	<ul style="list-style-type: none"> - 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

GlaxoSmithKline (GSK) ha diseñado un estudio dirigido a evaluar eficacia y seguridad de la vacuna RSVPreF3 OA para prevenir la IRVB causada por VRS en adultos de 60 y más años. En él se plantea la administración de una dosis única de la vacuna y dosis de revacunación anual, siendo el objetivo principal el de 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 dos o más síntomas o signos de IRVB y al menos un hisopo positivo para VRS detectado por PCR. La vacuna está compuesta por el antígeno RSVPreF3 y un “Adyuvante Liposomal AS01” que en estudios en fase 1 y 2 ha demostrado potenciar la formación de AC neutralizantes y de células T CD4+ específicas contra el VRS (67).

En este estudio se incluyen personas de 60 y más años que residen en 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 Examination (MMSE), Mini-Cog o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), para determinar el grado de deterioro cognitivo.

Destacar que uno de los objetivos secundarios es el analizar la eficacia de la vacuna estratificando a los participantes en los grupos robusto, prefrágil y frágil y que para ello se evalúan

situaciones de fragilidad en los participantes mediante el test de la velocidad de la marcha.

Pfizer ha realizado un estudio dirigido a evaluar eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna RSVpreF (que contiene antígenos de los subgrupos A Ontario y B Buenos Aires) para prevenir la IRVB causada por VRS en adultos. Diseñan un estudio inicial con una dosis vacuna y dos subestudios (con una dosis revacunación al año y 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 (68).

La presencia de VRS debe ser confirmada por PCR y la IRVB se define de dos formas: presencia de 2 o más signos o síntomas de infección de vías respiratorias inferiores y presencia de 3 o más signos o 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 y 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. 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

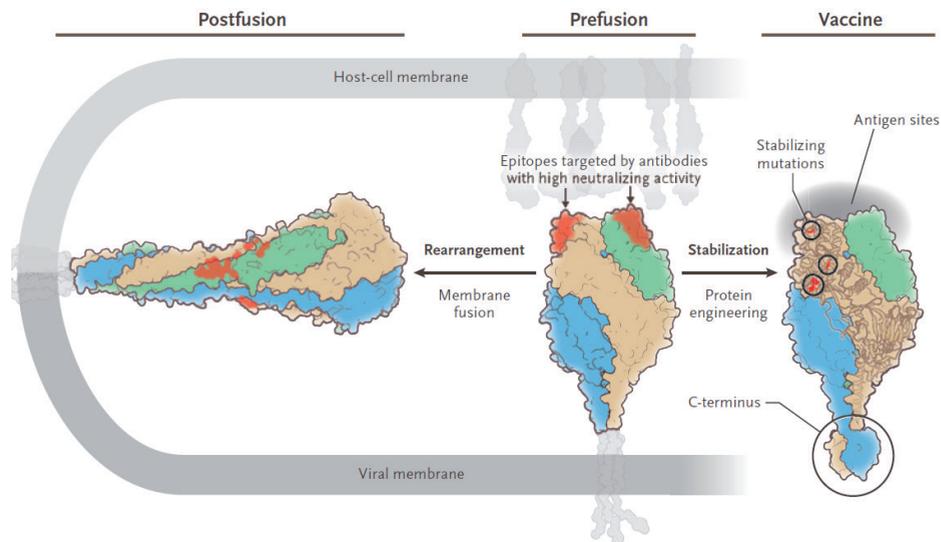


Figura 2. Efecto de la glicoproteína de fusión (F) del VRS sobre la antigenicidad. Tomado de Graham 2023 (65)

la inyección hasta los 12 meses de seguimiento (69).

Entre los objetivos primarios destacan analizar la existencia de síntomas locales y generales en los 7 primeros días de vacunación, la presencia de eventos adversos en los 28 días tras vacunación y la confirmación de IRVB 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/m². Como criterios de exclusión generales destacan 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 (70,71).

Evidencia actual de las vacunas

La vacuna Arexvy (GSK) formada por el antígeno RSVPreF3 y adyuvante liposomal, ha sido analizada en el ensayo clínico "AReSVi-006 Study". En este estudio, con un seguimiento medio de 6,7 meses, se detectó una eficacia media del 82,6%. La eficacia ha sido 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 (72) (Tabla III).

Durante el seguimiento se diagnosticaron 7 casos en el grupo de vacu-

Tabla 3. Ensayos clínicos publicados

	GSK	Pfizer
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	44,1%	37,4%
Mayores de 80 años	8,2%	5,6%
Sexo femenino	52%	49,2%
Institucionalizados	1,3%	
Fragilidad:		
robusto	59,9%	
prefrágil	38,4%	
frágil	1,5%	
Índice de Charlson	3.2±1.2	
Patología previa:		
cardiorespiratoria	20%	24,7%
endocrinometabólica	25,7%	19%
renal		2,8%
Tiempo medio de seguimiento	6,7 meses	7 meses
Eficacia:		
total	82,6% [57,9%-94,1%]	
para ERTI con ≥ 2 síntomas		66,7% [28,8%-85,8%]
para ERTI con ≥ 3 síntomas		85,7% [32%-98,7%]
70-79 años	93,8% [60,2%-99,9%]	
70-79 años (≥ 2 síntomas)		77,8% [18,7%-98,1%]
70-79 años (≥ 3 síntomas)		100% [-573,8%-100%]
para casos severos prefrágiles	94,1% [62,4%-99,9%] 92,9% [53,4%-99,8%]	
Seguridad:		
dolor	69,9% vs 9,3%	0,5% vs 0,3%
eritema	7,5% vs 0,8%	0,2% vs <0,1%
fatiga	33,6% vs 16,1%	0,3% vs 0,3%
mialgia	28,9% vs 8,2%	0,2% vs 0,1%
cefalea	27,2% vs 12,6%	0,5% vs 0,5%
fiebre	2% vs 3%	0,2% vs 0,2%
Efectos adversos graves	4,2% vs 4%	2,3% vs 2,3%
Mortalidad	0,4% vs 0,5%	0,3% vs 0,3%
Inmunogenicidad:		
IgG específica RSVPreF3	Δ 13,1	
AC neutralizante VRS A	Δ 10,2	
AC neutralizante VRS B	Δ 8,6	
Referencias	https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa2209604	https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa2213836

nados 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, sin que se objetivaran diferencias significativas respecto a los eventos adversos graves ni a la mortalidad durante el seguimiento.

Se han realizado con posterioridad estudios sobre personas mayores de 60 años administrando conjuntamente la vacuna Arexvy contra el VRS y las vacunas tetravalente contra la gripe FLU-QIV (Fluarix Tetra GSK), tetravalente de alta carga FLU-QIV-HD (Efluelda Sanofi) y tetravalente adyuvada Flu-aQIV (Fluad Tetra Sequirus) y han demostrado que no se ve comprometida la inmunogenicidad de ninguna de ellas y que no se incrementan de forma significativa los efectos secundarios indeseables locales o generales (73).

Ya han sido publicados los resultados de la segunda campaña de vacunación frente al VRS con Arexvy. Para estudiar los efectos de una segunda dosis, en la segunda campaña de vacunación se aleatoriza la cohorte previamente vacunada en dos. De esta forma se ha realizado el seguimiento sobre 3 cohortes (74):

- Cohorte placebo: las personas a las que se les administró placebo en la primera campaña de vacunación también se les administró placebo en la segunda campaña.
- Cohorte con 1 dosis de vacunación: aleatoriamente se seleccionó a la mitad de las personas que habían recibido una dosis de Arexvy y, en la segunda campaña de vacunación, se les administró 1 dosis de placebo.

- Cohorte con 2 dosis de vacunación: a la otra mitad de las personas que habían recibido una dosis de Arexvy se les inoculó una segunda dosis de la vacuna frente al VRS.

Al analizar los resultados se objetiva una eficacia de prevención de IRVB por VRS en la segunda campaña del 74,5% en aquellas personas que han recibido 1 dosis y del 67,1% en las que han recibido 2 dosis. En el primer caso los resultados son consistentes y la vacuna más efectiva en la población de 70-79 años y prefrágiles y en el segundo la eficacia es mayor en población de 60-69 años y prefrágiles. Así mismo, destacar que la eficacia se mantiene en sujetos con 1 o más enfermedades crónicas como cardiopatías, neumopatías, enfermedad renal o diabetes mellitus.

La vacuna Abrysvo (Pfizer), formada por el compuesto RSVpreF, ha sido evaluada en el ensayo clínico “RENOIR”. Con un seguimiento medio de 7 meses 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 (75) (Tabla III).

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 res-

pecto a los eventos adversos graves ni a la mortalidad durante el seguimiento.

Han sido publicados los resultados de un ensayo fase 3 sobre personas mayores de 65 años en el que se administraron conjuntamente la vacuna Abryso y la vacuna frente a la gripe FSIIV (Luand Quad Seqirus) en los que se objetiva que no existe disminución de la respuesta inmune para ninguna de las dos vacunas y que no se producen problemas de seguridad ni tolerabilidad significativos (76).

La vacuna mRESVIA (Moderna), formada por el compuesto mRNA-1345, ha sido estudiada en el ensayo clínico "ConquerRSV". Con un seguimiento medio de 3,7 meses se detectó una eficacia media del 83,7%, cuando se definían los casos de IRVB en base a la presencia de dos o más signos o síntomas, y del 82,4% cuando se definía en base a la presencia de 3 o más signos o síntomas (77) (Tabla III).

Durante el seguimiento se diagnosticaron 9 casos con dos o más signos/síntomas en el grupo de vacunados y 55 casos en el grupo placebo. Así mismo, se detectaron 3 casos con tres o más signos/síntomas en el grupo de vacunados y 17 casos en el grupo placebo. Los efectos indeseables de la vacuna no fueron especialmente relevantes, a excepción de dolor en el lugar de la inoculación.

9.11 Conclusiones

El VRS es uno de los agentes infecciosos que causa con mayor frecuencia IRVB en

mayores de 60 años. Cada vez disponemos de más evidencia del impacto negativo de este virus sobre la salud de las personas mayores y sobre el consuno de recursos sanitarios. De esta forma, algunos autores equiparan la morbilidad-mortalidad y el gasto en salud del VRS con los provocados por el virus de la gripe.

Se han descrito diferentes factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave y hospitalización por VSR en personas mayores, entre los que destacan: padecer una o más enfermedades crónicas como cardiopatía, asma o EPOC, presentar una situación de discapacidad física o dependencia funcional y estar institucionalizado en un centro residencial.

La base del tratamiento del VRS es de soporte sintomático ya que no existe ningún tratamiento específico para personas mayores. Por ello, se hace necesario poner en valor la importancia de las medidas preventivas, especialmente la vacunación.

Actualmente disponemos de 3 vacunas frente al VRS que han demostrado ser seguras y eficaces en la prevención de IRVB en personas mayores de 60 años. Por ello, debemos recomendar que todas las personas mayores de 75 años tengan la opción de recibir una dosis de vacuna frente al VRS, priorizando aquellas que presenten cardiopatía o neumopatía crónica, situaciones de fragilidad o estén institucionalizadas.

Bibliografía

1. Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, Lamb RA, Lee B, Maisner A, Rota P, Wang L, Ictv Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol*. 2017 Dec;98(12):2912-2913. doi: 10.1099/jgv.0.000959. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29087278; PMCID: PMC5775899.
2. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3-38. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_1. PMID: 24362682; PMCID: PMC4794264.
3. Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol*. 1998 Sep;79 (Pt 9):2221-9. doi: 10.1099/0022-1317-79-9-2221. PMID: 9747732.
4. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis*. 1997 Apr;175(4):814-20. doi: 10.1086/513976. PMID: 9086135.
5. Gilca R, De Serres G, Tremblay M, Vachon ML, Leblanc E, Bergeron MG, Dery P, Boivin G. Distribution and clinical impact of human respiratory syncytial virus genotypes in hospitalized children over 2 winter seasons. *J Infect Dis*. 2006 Jan 1;193(1):54-8. doi: 10.1086/498526. Epub 2005 Nov 18. PMID: 16323132.
6. Yu JM, Fu YH, Peng XL, Zheng YP, He JS. Genetic diversity and molecular evolution of human respiratory syncytial virus A and B. *Sci Rep*. 2021 Jun 21;11(1):12941. doi: 10.1038/s41598-021-92435-1. PMID: 34155268; PMCID: PMC8217232.
7. Rojo-Alba S, Martínez ZP, González-Alba JM, Boga JA, Varela CO, Álvarez MAA, Fonseca CP, Clemente MMG, Rodríguez JG, García EG, Pérez MR, García SM, Álvarez-Argüelles ME. Respiratory syncytial virus incidence and typing in the last six seasons in the north of Spain (Asturias). Genetic characterization during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Med Virol*. 2024 Mar;96(3):e29499. doi: 10.1002/jmv.29499. PMID: 38469919.
8. Spence L, Barratt N. Respiratory syncytial virus associated with acute respiratory infections in Trinidadian patients. *Am J Epidemiol*. 1968 Sep;88(2):257-66. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120884. PMID: 4299816.
9. Staat MA, Henrickson K, Elhefni H, Groothuis J, Makari D. Prevalence of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory infection and apnea in infants presenting to the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug;32(8):911-4. doi: 10.1097/INF.0b013e31828d-f3e3. PMID: 23429553.
10. Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun*. 1981 Sep;33(3):779-83. doi: 10.1128/iai.33.3.779-783.1981. PMID: 7287181; PMCID: PMC350778.
11. King JC Jr, Burke AR, Clemens JD, Nair P, Farley JJ, Vink PE, Batlas SR, Rao M, Johnson JP. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Sep;12(9):733-9. doi: 10.1097/00006454-199309000-00006. PMID: 8414800.
12. 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), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.628.
13. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol*. 2007 Jan;20(1):108-19. doi: 10.1038/modpathol.3800725. Epub 2006 Nov 24. PMID: 17143259.

14. 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 Jul;6(8):767-72. doi: 10.1016/j.micinf.2004.03.010. PMID: 15207824.
15. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol.* 1970 Feb;23(1):7-18. doi: 10.1136/jcp.23.1.7. PMID: 4909103; PMCID: PMC474401.
16. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1991 Apr;163(4):693-8. doi: 10.1093/infdis/163.4.693. PMID: 2010624.
17. 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 Mar 8;300(10):530-4. doi: 10.1056/NEJM197903083001004. PMID: 763253.
18. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EA. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* 2009 Feb;154(2):296-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.053. PMID: 19150677.
19. SIVIRA. Informes anuales. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y VRS, temporada 2022-2023. España. De semana 40/2022 a semana 39/2023 https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_anual_sivira_2022-23_08012024-pdf
20. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):588-98. doi: 10.1056/NEJMoa0804877. PMID: 19196675; PMCID: PMC4829966.
21. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, Snape MD, Drysdale SB, Pollard AJ, Robinson H, Heikkinen T, Cunningham S, O'Neill T, Rizkalla B, Dacosta-Urbieta A, Martín-Torres F, van Houten MA, Bont LJ; RESCEU Investigators. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023 Apr;11(4):341-353. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00414-3. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36372082; PMCID: PMC9764871.
22. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):179-86. doi: 10.1001/jama.289.2.179. PMID: 12517228.
23. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000 Jul;13(3):371-84. doi: 10.1128/CMR.13.3.371. PMID: 10885982; PMCID: PMC88938.
24. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, Solano Z, Slezak J, Luo Y, Fischetti CA, Shinde V. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2019 Jul 2;69(2):197-203. doi: 10.1093/cid/ciy991. PMID: 30452608; PMCID: PMC6603263.
25. Belongia EA, King JP, Kieke BA, Pluta J, Al-Hilli A, Meece JK, Shinde V. Clinical Features, Severity, and Incidence of RSV Illness During 12 Consecutive Seasons in a Community Cohort of Adults ≥60 Years Old. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Nov 27;5(12):ofy316. doi: 10.1093/ofid/ofy316. PMID: 30619907; PMCID: PMC6306566.
26. Colosia AD, Yang J, Hillson E, Mauskopf J, Copley-Merriman C, Shinde V, Stoddard J. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United

- States: A systematic review. *PLoS One*. 2017 Aug 10;12(8):e0182321. doi: 10.1371/journal.pone.0182321. PMID: 28797053; PMCID: PMC5552193.
27. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Jan;17(1):e13031. doi: 10.1111/irv.13031. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369772; PMCID: PMC9835463.
 28. Hepe-Montero M, Gil-Prieto R, Del Diego Salas J, Hernández-Barrera V, Gil-de-Miguel Á. Impact of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Infection in the Adult Population in Spain between 2012 and 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 9;19(22):14680. doi: 10.3390/ijerph192214680. PMID: 36429399; PMCID: PMC9690810.
 29. Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, Heijnen E, Callendret B, Fleischhackl R, Comeaux C, Tran TMP, Weber K. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev*. 2022 Nov 15;31(166):220105. doi: 10.1183/16000617.0105-2022. PMID: 36384703; PMCID: PMC9724807.
 30. Uren EC, Williams AL, Jack I, Rees JW. Association of respiratory virus infections with sudden infant death syndrome. *Med J Aust*. 1980 May 3;1(9):417-9. doi: 10.5694/j.1326-5377.1980.tb134996.x. PMID: 6248747.
 31. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 15;33(6):792-6. doi: 10.1086/322657. Epub 2001 Aug 21. PMID: 11512084.
 32. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):791-5. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9901004. PMID: 10471598.
 33. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review. *Crit Care*. 2006;10(4):R107. doi: 10.1186/cc4984. PMID: 16859512; PMCID: PMC1751022.
 34. Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, Lu ZJ, Stern DA, Gerald LB, Carr TF, Guerra S, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. A Distinct Low Lung Function Trajectory from Childhood to the Fourth Decade of Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 1;194(5):607-12. doi: 10.1164/rccm.201604-0753OC. PMID: 27585385; PMCID: PMC5027213.
 35. Hertz MI, Englund JA, Snover D, Bitterman PB, McGlave PB. 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 Sep;68(5):269-81. doi: 10.1097/00005792-198909000-00002. PMID: 2677595.
 36. Hall WJ, Hall CB, Speers DM. Respiratory syncytial virus infection in adults: clinical, virologic, and serial pulmonary function studies. *Ann Intern Med*. 1978 Feb;88(2):203-5. doi: 10.7326/0003-4819-88-2-203. PMID: 415653.
 37. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986 Jun;140(6):543-6. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140200053026. PMID: 3706232.
 38. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, Solano Z, Slezak J, Luo Y, Fischetti CA, Shinde V. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2019 Jul 2;69(2):197-203. doi: 10.1093/cid/ciy991. PMID: 30452608; PMCID: PMC6603263.

39. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5 Suppl):S118-26. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00511-0. PMID: 14615710.
40. Houben ML, Bont L, Wilbrink B, Belderbos ME, Kimpen JL, Visser GH, Rovers MM. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):35-41. doi: 10.1542/peds.2010-0581. Epub 2010 Dec 27. PMID: 21187309.
41. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*. 2017 Mar;6(1):37-56. doi: 10.1007/s40121-016-0142-x. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28070870; PMCID: PMC5336417.
42. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, Paes B, Carbonell-Estrany X. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther*. 2017 Sep;6(3):383-411. doi: 10.1007/s40121-017-0160-3. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28653300; PMCID: PMC5595774.
43. 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 Sep;121(3):348-54. doi: 10.1016/s0022-3476(05)90000-0. PMID: 1517907.
44. El Saleeby CM, Somes GW, DeVincenzo JP, Gaur AH. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: the importance of lymphopenia and young age. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):235-43. doi: 10.1542/peds.2007-1102. PMID: 18245413.
45. Anderson NW, Binnicker MJ, Harris DM, Chirila RM, Brumble L, Mandrekar J, Hata DJ. Morbidity and mortality among patients with respiratory syncytial virus infection: a 2-year retrospective review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Jul;85(3):367-371. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.02.025. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27179369.
46. López EL, Ferolla FM, Toledano A, Yfran EW, Giordano AC, Carrizo B, Feldman F, Talarico LB, Caratozzolo A, Contrini MM, Acosta PL; GUTI Respiratory Infections Network. Genetic Susceptibility to Life-threatening Respiratory Syncytial Virus Infection in Previously Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov;39(11):1057-1061. doi: 10.1097/INF.0000000000002827. PMID: 32740454.
47. Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? *Arch Dis Child*. 2005 Jun;90(6):634-5. doi: 10.1136/adc.2004.065144. PMID: 15908632; PMCID: PMC1720448.
48. Englund JA, Piedra PA, Jewell A, Patel K, Baxter BB, Whimbey E. Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. *J Clin Microbiol*. 1996 Jul;34(7):1649-53. doi: 10.1128/JCM.34.7.1649-1653.1996. PMID: 8784563; PMCID: PMC229088.
49. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, Gonzalez MD, Jerris RC, Kehl SC, Patel R, Pritt BS, Richter SS, Robinson-Dunn B, Schwartzman JD, Snyder JW, Telford S 3rd, Theel ES, Thomson RB Jr, Weinstein MP, Yao JD. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 31;67(6):e1-e94. doi: 10.1093/cid/ciy381. PMID: 29955859; PMCID: PMC7108105.

50. 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 Dec;53(12):3738-49. doi: 10.1128/JCM.01816-15. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26354816; PMCID: PMC4652120.
51. Deming DJ, Patel N, McCarthy MP, Mishra L, Shapiro AM, Suzich JA. Potential for palivizumab interference with commercially available antibody-antigen based respiratory syncytial virus diagnostic assays. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct;32(10):1144-6. doi: 10.1097/INF.0b013e31829561dd. PMID: 23584584.
52. Puppe W, Weigl JA, Aron G, Gröndahl B, Schmitt HJ, Niesters HG, Groen J. Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. *J Clin Virol*. 2004 Jun;30(2):165-74. doi: 10.1016/j.jcv.2003.10.003. PMID: 15125873.
53. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis*. 2003 Mar;9(3):372-5. doi: 10.3201/eid0903.020289. PMID: 12643835; PMCID: PMC2958536.
54. Allen KE, Chommanard C, Haynes AK, Erdman DD, Gerber SI, Kim L. Respiratory syncytial virus testing capabilities and practices among National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System laboratories, United States, 2016. *J Clin Virol*. 2018 Oct;107:48-51. doi: 10.1016/j.jcv.2018.08.009. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30189412.
55. 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 respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):415-20. doi: 10.1542/peds.2014-1665. Erratum in: *Pediatrics*. 2014 Dec;134(6):1221. PMID: 25070315.
56. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD006602. doi: 10.1002/14651858.CD006602.pub4. PMID: 23633336.
57. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, Moldt B, Khan A, Svabek C, McAuliffe JM, Wrapp D, Patel NK, Cook KE, Richter BWM, Ryan PC, Yuan AQ, Suzich JA. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med*. 2017 May 3;9(388):eaaj1928. doi: 10.1126/scitranslmed.aaj1928. PMID: 28469033.
58. Reina J, Iglesias C. Nirsevimab: hacia la inmunización universal de la población infantil frente al virus respiratorio sincitial. *Vacunas*. 2023;24(1):68-73.
59. Recomendaciones de utilización de nirsevimab para la temporada 2024-2025 en España. <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>
60. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, Simões EAF, Esser MT, Khan AA, Dubovsky F, Villafana T, DeVincenzo JP; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMx200019. PMID: 32726528.
61. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, Muller WJ, Zar HJ, Brooks D, Grenham A, Wählby Hamrén U, Mankad VS, Ren P, Takas T, Abram ME, Leach A, Griffin MP, Villafana T; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.

62. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Garcia-Garcia ML, Grantina I, Nguyen KA, Brooks D, Chang Y, Leach A, Takas T, Yuan Y, Griffin MP, Mankad VS, Villafana T; MEDLEY Study Group. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):892-894. doi: 10.1056/NEJMc2112186. PMID: 35235733.
63. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, Hammitt LL, Llapur CJ, Novoa JM, Saez Llorens X, Grenham A, Kelly EJ, Mankad VS, Shroff M, Takas T, Leach A, Villafana T; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1533-1534. doi: 10.1056/NEJMc2214773. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018470.
64. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parrott RH. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969 Apr;89(4):422-34. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120955. PMID: 4305198.
65. Graham BS. The Journey to RSV Vaccines - Heralding an Era of Structure-Based Design. *N Engl J Med.* 2023 Feb 16;388(7):579-581. doi: 10.1056/NEJMp2216358. PMID: 36791157.
66. Jenkins VA, Hoet B, Hochrein H, De Moerlooze L. The Quest for a Respiratory Syncytial Virus Vaccine for Older Adults: Thinking beyond the F Protein. *Vaccines (Basel).* 2023 Feb 7;11(2):382. doi: 10.3390/vaccines11020382. PMID: 36851260; PMCID: PMC9963583.
67. 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>
68. ClinalTrial NCT05035212. Pfizer. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, van Zyl-Smit RN, Campora L, Dezutter N, de Schrevel N, Fissette L, David MP, Van der Wielen M, Kostanyan L, Hulstrøm V; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
73. Chandler R, Montenegro N, Llorach C, Aguirre LN, Germain S, Kuriyakose SO, Lambert A, Descamps D, Olivier A, Hulstrøm V. Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of AS01E-adjuvanted RSV Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Co-administered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3,

- Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2024 Jan 8;ciad786. doi: 10.1093/cid/ciad786. Epub ahead of print. PMID: 38189778.
74. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, van Zyl-Smit RN, Verheust C, Dezutter N, Gruselle O, Fissette L, David MP, Kostanyan L, Hulstrøm V, Olivier A, Van der Wielen M, Descamps D; AReSVi-006 Study Group. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis*. 2024 Jun 14;78(6):1732-1744. doi: 10.1093/cid/ciae010. PMID: 38253338; PMCID: PMC11175669.
 75. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, Polack FP, Llapur C, Doreski PA, Ilangovan K, Rämets M, Fukushima Y, Hussien N, Bont LJ, Cardona J, DeHaan E, Castillo Villa G, Ingilizova M, Eiras D, Mikati T, Shah RN, Schneider K, Cooper D, Koury K, Lino MM, Anderson AS, Jansen KU, Swanson KA, Gurtman A, Gruber WC, Schmoele-Thoma B; RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018468.
 76. Athan E, Baber J, Quan K, Scott RJ, Jaques A, Jiang Q, Li W, Cooper D, Cutler MW, Kallinina EV, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A, Schmoele-Thoma B; Study C3671006 Investigator Group. Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered With Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2024 May 15;78(5):1360-1368. doi: 10.1093/cid/ciad707. PMID: 37992000; PMCID: PMC11093669.
 77. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, Monroy J, Duncan CJA, Ujije M, Rämets M, Pérez-Breva L, Falsey AR, Walsh EE, Dhar R, Wilson L, Du J, Ghaswalla P, Kapoor A, Lan L, Mehta S, Mithani R, Panozzo CA, Simorellis AK, Kuter BJ, Schödel F, Huang W, Reuter C, Slobod K, Stoszek SK, Shaw CA, Miller JM, Das R, Chen GL; ConquerRSV Study Group. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079. PMID: 38091530.

10. PRINCIPALES VACUNAS Y RECOMENDACIONES PARA VIAJEROS

Guzmán Tamame González

10.1 La Medicina del Viajero ^{1,2}

En las últimas décadas, el número de viajeros internacionales ha crecido exponencialmente, alcanzando cifras sin precedentes. Esta tendencia no solo refleja una mayor accesibilidad a los viajes, sino también una interconexión global que, aunque beneficiosa en muchos aspectos, ha aumentado el riesgo de transmisión rápida de agentes patógenos.

Cada día millones de personas viajan internacionalmente por todo el mundo, a pie o en los distintos medios de transporte, y este movimiento supone un riesgo de contraer enfermedades transmisibles, especialmente para las que van a países y regiones con enfermedades endémicas, a las que no son inmunes y, además, una vez infectadas, pueden transmitir las durante el viaje o al regreso a su lugar de origen.⁽³⁾

La prevención de la salud antes, durante y después de los viajes es esencial para garantizar una experiencia segura y saludable, evitar la propagación de enfermedades infecciosas y poner en práctica medidas saludables en la comunidad viajera. Así pues, los sistemas de salud pública juegan un papel muy importante en cuanto a la prevención y el tratamiento de las enfermedades emergentes. Para atender las necesidades de este colectivo, que cada

vez es mayor, la Medicina del Viajero se ha convertido en una disciplina crucial.

El origen de la Medicina del Viajero se remonta a los primeros viajes de exploración y de comercio cuando los propios viajeros se enfrentaban a problemas de adaptación al nuevo lugar, así como a las enfermedades tropicales. Durante las últimas dos décadas, la Medicina del Viajero se ha desarrollado rápidamente en respuesta al aumento de personas que viajan por todo el mundo, ya sea por motivos profesionales, el retorno a sus países de origen o turismo. Su objetivo principal es evitar problemas de salud y garantizar que el viaje sea una experiencia positiva para todos los viajeros.

<https://uvadoc.uva.es/handle/10324/69001>

Los viajeros son especialmente propensos a contraer enfermedades agudas en los destinos donde no tienen inmunidad adquirida, a diferencia de la población autóctona. De la misma forma, los inmigrantes que regresan a sus países de origen después de haber estado un tiempo prolongado fuera de los mismos pierden la inmunidad adquirida que han conseguido tras años de exposición a los antígenos.

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000200009&lng=es

Tabla I. Las vacunas en los viajes internacionales

Rutinarias	Exigidas por ley	Recomendadas según circunstancias
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Haemophilus influenzae</i> - Hepatitis B - Poliomieltitis - Sarampión, parotiditis y rubéola - Tétanos, difteria y tosferina - Varicela 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre amarilla - Enfermedad meningocócica* - Poliomieltitis** 	<ul style="list-style-type: none"> - 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).

** Algunos países libres de poliomieltitis exigen la vacunación a viajeros procedentes de zonas endémicas de forma temporal para reducir la propagación internacional.

Antes de realizar cualquier viaje, es necesario tener una noción básica de las enfermedades más frecuentes del país o la zona geográfica a donde se desea viajar e implementar las medidas preventivas oportunas, para poder hacer frente a cualquier situación desfavorable desde el punto de vista sanitario. Por ello, es necesario solicitar una consulta previaje.

Los viajeros tienen una percepción más aguda del riesgo, lo que implica una mayor necesidad de recibir asesoramiento antes de emprender un viaje. Esto ha supuesto un aumento global en la demanda de servicios en centros especializados para prevenir las enfermedades relacionadas con los viajes. La consulta previaje se ve impulsada también por el necesario cumplimiento de las regulaciones internacionales que

requieren ciertas vacunas, como la de la fiebre amarilla, para poder entrar en determinados países.

El Reglamento Sanitario Internacional es un conjunto de normas y procedimientos diseñados para evitar la difusión de enfermedades. Es un acuerdo legalmente vinculante a nivel internacional que establece medidas que los estados deben tomar para prevenir la propagación transfronteriza de enfermedades infecciosas. Estas medidas son de cumplimiento obligatorio en 196 países, incluidos los 194 miembros de la OMS <https://www.paho.org/es/temas/reglamento-sanitario-internacional>

La evaluación médica previa a los viajes debe llevarse a cabo por un profesional especializado que considere los factores de riesgo del paciente teniendo

Tabla II. Determinación de los factores de riesgo en la consulta preparatoria

VALORACIÓN DEL ESTADO DE LA SALUD DEL VIAJERO	
Historial médico	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo y lactancia • Discapacidad • Inmunodepresión • Edad avanzada • Enfermedades psiquiátricas • Cirugía reciente • Evento cardiovascular o cerebrovascular reciente
Vacunaciones previas	<ul style="list-style-type: none"> • Rutinarias y específicas del viajero • Fechas y efectos secundarios
Problemas de salud en viajes previos	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis frente a malaria • Mal de altura, diarrea del viajero, etc.
ANÁLISIS DEL ITINERARIO Y CARACTERÍSTICAS DEL VIAJE	
Itinerario	<ul style="list-style-type: none"> • Países y regiones específicas • Entorno rural o urbano
Tiempo	<ul style="list-style-type: none"> • Duración, estación y fechas del viaje
Motivo del viaje	<ul style="list-style-type: none"> • Turismo, negocios, visita a familiares o amigos • Cooperación, voluntariado, misionero, militar, apoyo en desastres • Investigación, educación, deporte • Aventura, peregrinaje, adopción • Turismo sanitario
Estilo	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Alpinismo, buceo, cruceros, rafting, deportes extremos.

do en cuenta el itinerario y las características del viaje.

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000100012&lng=es

Los viajeros que tienen alguna enfermedad previa deben consultar para determinar qué medidas adicionales deben tener en cuenta de acuerdo con su condición. <https://www.siiusalud.com/des/insiiccompleto.php/30379>.

Los riesgos para contraer enfermedades infecciosas se deben gestionar a través de la selección y la administración de las vacunas, los medicamentos preventivos, la educación sobre enfermedades transmitidas por insectos y alimentos, así como otros riesgos para la salud relacionados con actividades específicas, como infecciones de transmisión sexual o accidentes durante el viaje.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541219303099?via%3Dihub>

Asimismo, existen diversos factores de riesgo que es importante tener en cuenta, como son:

- a) Estancia de más de 30 días en el extranjero.
- b) Participación en actividades de atención médica en situaciones de catástrofe o en áreas epidémicas.
- c) Residencia en zonas rurales.
- d) Viajes a áreas con inestabilidad social.
- e) Presencia de paludismo holoendémico.
- f) Viajeros menores de 15 años y mayores de 65 años.
- g) Presencia de enfermedades previas.

h) Inmunodepresión o incapacidad para recibir vacunas.

i) Los niños menores de 5 años y las mujeres embarazadas constituyen grupos de muy alto riesgo.

Las enfermedades infecciosas relacionadas con los viajes son frecuentes, difíciles de diagnosticar en muchas ocasiones y a menudo prevenibles. La vacunación del viajero es una de las principales actuaciones para la prevención de las enfermedades infecciosas durante un viaje internacional y en las enfermedades en las que no se dispone de una inmunización específica, son necesarias la quimioprofilaxis y las medidas preventivas oportunas.

El riesgo de contraer una determinada enfermedad infecciosa depende del área que se visite, de las características del viaje, de la idiosincrasia del viajero y de la enfermedad infecciosa.

Por estos riesgos inherentes a los viajes, 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 y, ya que los viajes y los viajeros son diferentes, 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 las vacunas o con los medicamentos, y de la fecha de partida.

10.2. La consulta preparatoria para viajeros a destinos internacionales ^(4,5)

La realización de un viaje requiere 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 certificado 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.

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)

1. Las vacunas tardan un tiempo 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.
2. 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 también por duplicado en el equipaje facturado, como precaución ante la pérdida o el robo.
3. Llevar consigo los informes médicos, con los diagnósticos y los tratamientos, y también en formato electrónico, y los certificados de las vacunas. Asimismo, es conveniente incluir un botiquín con medicamentos y material sanitario básico.
4. 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)
5. 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.
6. Algunas enfermedades tropicales no se manifiestan inmediatamente

te y pueden aparecer bastante tiempo después del regreso al lugar de origen. 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. La 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 mismo 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⁾

Los Centros de Vacunación Internacional juegan un papel crucial antes, durante y después del viaje y son los responsables de brindar asesoramiento médico a los viajeros antes de realizar un viaje internacional y, si es necesario, implementar medidas preventivas como vacunas o quimioprofilaxis.

La mayoría de estos servicios en nuestro país son de titularidad pública y operan como Centros de Vacunación de Sanidad Exterior. En España hay

101 Centros de Vacunación Internacional y, de éstos, 29 están ubicados en las Áreas Funcionales de Sanidad y Política Social (Servicios de Exterior) bajo la jurisdicción del Ministerio de Administraciones Públicas y se encuentran integrados en las Delegaciones y Subdelegaciones del Gobierno. Los 72 centros restantes pertenecen a otras Administraciones. Todos ellos dependen del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

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) <http://www.cdc.gov/travel/index.htm>

10.4. Las recomendaciones de vacunación en los viajeros mayores ^(7, 9,10)

10.4.1. El 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, hay que hacer algunas consideraciones especiales para las personas de edad avanzada que no han sido completamente inmunizados en el pasado y/o que tienen problemas de salud.

Las personas mayores a menudo no recuerdan con exactitud los antecedentes de infecciones previas y las vacunas ad-

ministradas y, además, muchas nunca han sido vacunadas en los programas rutinarios de inmunización infantil.

Algunas peculiaridades de este grupo etario son:

1. La vacuna contra el tétanos y la difteria ha sido administrada en muchos casos.
2. La inmunización contra la poliomielitis entró en vigor en la década de los años 60 del siglo pasado 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.
3. Las personas de edad avanzada en todo el mundo pueden haber adquirido inmunidad natural frente a la hepatitis A.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

10.4.2. El envejecimiento del sistema inmunológico

El sistema inmunológico sufre cambios con la edad, denominados como 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. Todo ello determina 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. Las vacunas para las 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 en las personas habitualmente se reduce por lo que se pueden acortar los intervalos de refuerzo recomendados para este grupo de edad, como sucede con las vacunas frente a la encefalitis transmitida por garrapatas.

Tabla III. Recomendaciones de vacunación en viajeros internacionales

VACUNA	RECOMENDACIÓN
Difteria, tétanos, tosferina	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • La combinada es 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros de estancia >30 días a zonas endémicas y con riesgo ocupacional a 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 enterotoxigénica, 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

10.4.4. Las vacunas de especial relevancia para las personas mayores

Las vacunas más importantes para las personas mayores son las de la difteria/tétanos/tosferina, la gripe estacional, las antineumocócicas y la del herpes zóster.

- a) La vacuna de la difteria/tétanos/tosferina se puede administrar cada 10 años e incluso después de una pauta de vacunación incompleta hay que continuar con la siguiente dosis.
- b) La de la gripe estacional es imprescindible por el riesgo de desarrollar infecciones graves y por las posibles complicaciones cardiovasculares.
- c) Las vacunas antineumocócicas (VNC13, VNC 15, VNC 20 y VNP23) en individuos sanos se aplican sólo una vez en la vida, aunque en individuos inmunocomprometidos se deben considerar 1 ó 2 refuerzos.
- d) Respecto a la varicela, la mayoría de los adultos también son inmunes tras el contacto natural, pero esta protección no se extiende al virus del herpes zóster. Alrededor de un 30% de las personas desarrollarán un herpes 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 postherpética, los datos disponibles sugieren que la inmunidad desaparece a largo plazo. La vacuna se está implantando en España paulatinamente en distintos grupos de edad, con diferencias entre la distintas Comunidades Autónomas.

10.4.5. Los viajeros con enfermedades crónicas

Los viajeros con enfermedades crónicas que determinan un deterioro de la inmunidad, como son 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. Es preciso señalar que 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. Las combinaciones y la coadministración de las 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 lugares anatómicos diferentes, con una separación mínima de 2,5 cm para cada inyección, con el fin de diferenciar cualquier posible reacción local.

10.5 Las recomendaciones generales de vacunación para viajeros internacionales

Las principales recomendaciones de vacunación para viajeros internacionales se resumen en la Tabla III.

Las vacunas principales para los viajeros internacionales son:

10.5.1. La vacuna frente al cólera

El cólera causa una diarrea acuosa aguda y la muerte si no se trata adecuadamente. Los brotes se producen en zonas con saneamiento deficiente como, por ejemplo, en los campos de refugiados. En los últimos 50 años se han desarrollado y ensayado varias vacunas.

Es importante conocer la incidencia de cólera en África en los últimos años para la toma de decisiones sobre la salud del viajero y el control de los brotes.

Cholera resurgence in Africa: assessing progress, challenges, and public health response towards the 2030 global elimination target. Infez Med. 2024 Jun 1;32(2):148-156.

Recientemente se ha publicado una actualización de una revisión Cochrane, sobre los efectos de todas las vacunas del cólera elaboradas a partir de bacterias muertas (como Dukoral® y Vaxchora®, que son las comercializadas en España), que concluye que reducen el número de casos de cólera a los 2 y a los 5 años de seguimiento y que son seguras y bien toleradas.

Oral killed cholera vaccines for preventing cholera. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Jan 10;1(1):CD014573.

El ECDC actualiza mensualmente de forma muy gráfica los datos de la incidencia del cólera en cada uno de los países.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/cholera/surveillance-and-disease-data/cholera-monthly>

10.5.2. La vacuna para la encefalitis centroeuropea

La encefalitis transmitida por garrapatas (TBE) se está extendiendo rápidamente a nuevas zonas en muchas regiones de Europa. El ECDC define un caso de TBE, como una infección por el virus TBE (TBEV) que se manifiesta clínicamente con síntomas de inflamación del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis, etc.) La vigilancia de la TBE en Europa es muy heterogénea en cada uno de los países siendo necesario normalizarla para el conocimiento de la morbilidad.

Publicly available surveillance data on tick-borne encephalitis in Europe, 2023. Ticks Tick Borne Dis. 2024 Aug 12;15(6):102388.

La vacunación sigue siendo el método más eficaz de protección contra la enfermedad, pero la aceptación de la vacuna es baja en muchos de los países endémicos.

Los datos de inmunogenicidad a largo plazo y los datos reales sobre la eficacia y las infecciones posvacunación de las dos vacunas europeas contra la TBE (Encepur® y FSME-Immun®), han demostrado que la ampliación del intervalo de refuerzo de 3-5 años a 10 años no afecta negativamente a la protección contra la TBE, independientemente de la edad. Dicha extensión no solo agiliza los calendarios de vacunación, sino que también puede aumentar la aceptación y el cumplimiento de la vacuna entre quienes viven en regiones endémicas.

(Evidence for a 10-year TBE vaccine booster interval: an evaluation of current data. Expert Rev Vaccines. 2024 Jan-Dec;23(1):226-236.)

10.5.3 La vacuna para la fiebre amarilla

La fiebre amarilla es una enfermedad hemorrágica viral aguda transmitida por mosquitos que es endémica en muchas zonas tropicales y subtropicales de África y de América Central y del Sur.

La vacuna para la fiebre amarilla (Stamaril®) se administra en una sola dosis y proporciona una efectividad del 95% a partir del 10º día y del 99% pasado un mes, siendo esa única dosis suficiente para conferir protección de por vida.

Hay una revisión sistemática en la que se quiso evaluar la necesidad de una dosis de refuerzo en base a la inmunogenicidad a los 10 años tras la primovacunación. Los autores concluyeron que la seroprotección fue suficientemente elevada para apoyar las recomendaciones internacionales de que una única dosis proporciona protección para toda la vida en los viajeros.

Sin embargo, en las personas con VIH y los niños menores de 2 años, es posible que aún se requieran dosis de refuerzo, ya que la seroprotección es menor a los 10 o más años después de la vacunación.

Long-term immunity following yellow fever vaccination: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2024 Mar;12(3):e445-e456.

La vacunación sigue siendo la estrategia de prevención más eficaz; sin embargo, dado que los repetidos brotes han agotado las reservas, es necesario mejorarlas para satisfacer la demanda mundial. Así, se encuentra en desarrollo clínico una vacuna viva atenuada de nueva generación, que tiene como objetivo asegurar un suministro global suficiente.

Next generation yellow fever vaccine induces an equivalent immune and transcriptomic profile to the current vaccine: observations from a phase I randomised clinical trial. EBioMedicine. 2024 Sep 17;108:105332.

Por último, se ha publicado recientemente un estudio de un grupo de investigación sobre el impacto de las enfermedades transmisibles con potencial epidémico, entre las que se encuentra la fiebre amarilla, en situaciones de emergencia compleja.

The epidemiological profile of incidence and mortality from epidemics in complex humanitarian emergencies from 1990 to 2022 - A scoping review. Trop Med Int Health. 2024 May;29(5):343-353.

10.5.4. La vacuna contra el Dengue

El dengue es una enfermedad tropical causada por cuatro virus estrechamente relacionados y de transmisión vectorial por la picadura del mosquito Aedes

aegypti infectado. Además, la transmisión puede ser también por vías alternativas como transfusiones de sangre, trasplantes, pinchazos y por vía sexual (esta última muy infrecuente). Los síntomas, en la mayoría de los casos, suelen ser leves y similares a los de la 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.

Se calcula que hay entre 100 y 400 millones de casos de dengue en todo el mundo cada año y que 3.800 millones de personas viven en países donde es endémico, la mayoría de los cuales se encuentran en Asia, África y las Américas. El mayor número de casos se registró en 2023, año en que la Región de las Américas de la OMS notificó 4,5 millones de casos y 2.300 muertes.

El dengue es un problema de salud pública mundial cada vez mayor, con brotes capaces de colapsar los sistemas de atención de la salud y afectar las economías. Antes de 1970, sólo nueve países habían sufrido epidemias graves, mientras que hoy en día es endémico en más de 100 países de regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo, y la expansión del área de distribución del mosquito vector, afectado en parte por el cambio climático, aumenta el riesgo en nuevas áreas como España, Portugal y el sur de los Estados Unidos, mientras que la evidencia emergente apunta a epidemias silenciosas en África.

No existe un tratamiento antiviral para la infección y la mayoría de las medidas actuales, enfocadas al control de los mosquitos, no son eficaces para la prevención de la enfermedad.

En la última década se han logrado avances sustanciales en el conocimiento del virus, las respuestas inmunitarias y la progresión de la enfermedad. Han surgido nuevas intervenciones, incluidas vacunas parcialmente eficaces y estrategias innovadoras en el control de los mosquitos, aunque establecer un correlato inmunitario fiable de la protección sigue siendo un reto para la evaluación de las vacunas. Estos avances marcan el comienzo de una nueva era en la prevención y el control del dengue, y son prometedores para abordar este acuciante problema de salud mundial.

[Live, Attenuated, Tetravalent Bivalent-Dengue Vaccine in Children and Adults. N Engl J Med. 2024 Feb 1;390\(5\):397-408.](#)

Existen tres vacunas contra el dengue aprobadas por la EMA:

Dengvaxia® es una vacuna tetravalente recombinante viva eficaz para las 4 cepas del virus del dengue y se administra en una serie de 3 dosis con 6 meses de diferencia. 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.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado la autorización de Qdenga®, una vacuna tetravalente de virus vivos atenuados de administración subcutánea. para prevenir la enfermedad provo-

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
<u>Mosquitos:</u> <i>Aedes</i>	Fiebre del Dengue Fiebre del Valle del Rift Fiebre Amarilla Chikungunya
<i>Anopheles</i>	Filariasis Linfática Paludismo
<i>Culex</i>	Encefalitis Japonesa Filariasis Linfática Fiebre del Nilo Occidental
<i>Flebotomos hembras</i>	Leishmaniasis Fiebre por Flebotomos
Garrapatas	Fiebre hemorrágica Crimea-Congo Enfermedad de <i>Lyme</i> Fiebre recurrente (Borreliosis) Enfermedades rickettsiales incluidas fiebre botonosa y fiebre Q Encefalitis por garrapatas Tularemia
Chinche <i>triatoma</i>	Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana)
Mosca <i>Tsé-Tsé</i>	Enfermedad del sueño (Tripanosomiasis africana)

cada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del 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 auto-

rización 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 zo-

nas 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 provocadas 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.

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-respalda-el-uso-de-una-nueva-vacuna-contr-el-dengue/>

Por otra parte, hay publicaciones 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011124>, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.007>

Una nueva vacuna contra el dengue ha sido precalificada por la OMS el 10 de mayo de 2024. TAK-003 es la segunda vacuna contra el dengue precalificada por este organismo y constituye un paso importante en la expansión del acceso mundial a las vacunas contra el dengue, ya que ahora puede ser adquirida por organismos de las Naciones Unidas como UNICEF.

Es una vacuna viva atenuada que contiene cepas atenuadas de los cuatro serotipos del virus del dengue y la OMS recomienda el uso de TAK-003 en niños de 6 a 16 años en entornos con alta carga de dengue y alta intensidad de transmisión. La vacuna debe administrarse con una pauta de dos dosis con un intervalo de tres meses entre dosis.

Sobre vacunas frente al dengue hay una serie de artículos importantes publicados en el último año.

Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2024 Feb;12(2):e257-e270.

Immunogenicity, Safety and Efficacy of the Dengue Vaccine TAK-003: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2024 Jul 13;12(7):770

Dengue. *Lancet.* 2024 Feb 17;403(10427):667-682.

10.5.5. La vacuna para la fiebre tifoidea

Hay una interesante revisión histórica sobre el cambio de los objetivos en el control de la fiebre tifoidea pasando una enfermedad ambiental, con medidas principalmente higiénicas e intervenciones de Salud Pública, a una enfermedad prevenible mediante la vacunación.

Shifting targets: typhoid's transformation from an environmental to a vaccine-preventable disease, 1940-2019. *Lancet Infect Dis.* 2024 Apr;24(4):e232-e244.

Una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas concluye que todas las son seguras y sin efectos adversos graves. De las comercializadas en España (Thyphim Vi (Vi-PS) ® y Vivotif (Ty21a)®. la más eficaz es Vi-PS. Todos los ensayos se realizaron en países endémicos de fiebre tifoidea y la edad de los participantes osciló entre 6 meses y 50 años.

Efficacy of typhoid vaccines against culture-confirmed Salmonella Typhi in

typhoid endemic countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2024 Apr;12(4):e589-e598.

Hay un estudio que concluye que ambas vacunas son seguras.

Safety and immunogenicity of conjugate vaccine for typhoid (Vi-DT): Finding from an observer-blind, active-controlled, randomized, non-inferiority, phase III clinical trial among healthy volunteers. Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1):2301631.

10.5.6. La vacuna para la hepatitis A

Las vacunas disponibles en España son Havrix®, Vaqta® y Avaxim®, además de Twinrix® (vacuna combinada de hepatitis A y B)

The Burden of Hepatitis A Outbreaks in the United States: Health Outcomes, Economic Costs, and Management Strategies. J Infect Dis. 2024 Jul 25;230(1):e199-e218.

Hepatitis A in Latin America: The current scenario. Rev Med Virol. 2024 Jul;34(4):e2566.

10.5.7. La vacuna para la hepatitis B

En España tenemos disponibles Engerix-B®, HVAXPRO® y Twinrix® (vacuna combinada frente a hepatitis A y B)

Hepatitis B infection and immunity in migrant children and pregnant persons in Europe: a systematic review and meta-analysis. J Travel Med. 2024 Aug 3;31(6):taae094.

10.5.8. La vacuna para la poliomielitis

La vacunación frente a la poliomielitis en viajeros se puede llevar a cabo mediante la vacuna combinada dTap-IPV (Tetraxim®), o con vacuna IPV. En Es-

paña, la única vacuna de virus de la polio inactivados es Imovax Polio®.

Hay artículos que revisan la idoneidad de la estrategia con vacuna inactivada o con vacuna oral atenuada ante los brotes de poliomielitis.

Use of inactivated poliovirus vaccine for poliovirus outbreak response. Lancet Infect Dis. 2024 May;24(5):e328-e342.

También se ha desarrollado una nueva vacuna oral para emergencias en caso de brotes de poliomielitis.

Novel Oral Polio Vaccine Type 2 Use for Polio Outbreak Response: A Global Effort for a Global Health Emergency. Pathogens. 2024 Mar 23;13(4):273.

10.5.9. La vacuna contra el ébola

La epidemia de virus de Ébola, que comenzó en 2014, se ha cobrado miles de vidas de civiles y de personal médico. Al identificar que la glicoproteína del virus y otros recombinantes pueden inducir la formación de anticuerpos, siete vacunas se evaluaron en protocolo de ensayo clínico. Hay cuatro vacunas que emplean vectores recombinantes: rAd-26, ChAd3, MVA y rVSV con sus respectivos mecanismos de acción y efectividad.

En el año 2020 la OMS aprobó rVSV-EBOV para su producción, al observar su eficacia y seguridad. Es una vacuna que ha sido desarrollada utilizando el virus de la estomatitis vesicular y genéticamente diseñada para incluir un componente de la variante del virus del ébola Zaire. 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.

<https://anahuacqro.edu.mx/escuelacienciasdelasalud/wp-content/uploads/2021/09/11page-10-21.pdf>

10.5.10. La vacuna contra el virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por VIH continúa siendo uno de los mayores desafíos desde su descubrimiento a principios de 1980, a pesar de más de 40 años de investigación. En 2020 existían unos 38 millones de pacientes infectados por VIH, pero, afortunadamente, existen tratamientos y profilaxis preexposición que han ayudado a convertir a la infección por VIH de mortal a una enfermedad crónica. Pero, aún con todo, los fármacos son costosos, requieren seguimiento, pueden desarrollar resistencias, etc., por lo que la obtención de una vacuna sigue siendo la pieza clave en el control de esta pandemia.

La clave de las vacunas contra el VIH es el desarrollo de una respuesta inmunitaria que sea capaz de inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes que pudieran proteger contra cualquier cepa de las que circulan por el mundo. Aunque no ha sido posible a pesar de cuatro décadas de estudio con diferentes tecnologías y mecanismos de acción, se sabe que algunos humanos sí que desarrollan anticuerpos capaces de neutralizar el virus, lo que quiere decir que existe esta esperanza de inducir la respuesta inmune mediante las vacunas.

Hay una gran cantidad de ensayos clínicos, con muy buenas expectativas a priori, que demostraron la efectividad en animales y no en seres humanos.

Las próximas vacunas diseñadas con inmunogenética que van dirigidos contra receptores germinales de células B podrían finalmente conseguir el propósito de inducción de anticuerpos neutralizantes y una efectividad a largo plazo.

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9706671>

10.15.11. La vacuna para la encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa es la infección vírica más importante del sudeste asiático afectando a países como Japón, Tailandia y Australia entre otros. Conocida desde 1871, se identificó por primera vez en Japón, país del que recibe su nombre. Se estima que es la responsable de más de 20.000 muertes al año y la responsable de numerosas secuelas neurológicas en personas infectadas.

El vector más importante del virus es el mosquito *Culex* que se encuentra fundamentalmente en las zonas rurales del sudeste asiático, aunque también se ha detectado su presencia en zonas periurbanas. Suele criarse en las zonas estancadas de los campos de arroz y tiene preferencia por huéspedes como aves y cerdos, donde se replica fácilmente infectando, a su vez, a otros animales, así como al ser humano. Las picaduras de este mosquito suelen producirse en las horas vespertinas del día.

Tras la picadura del mosquito, el virus se introduce en la piel donde inicia su replicación y afectación de los ganglios linfáticos adyacentes, el cerebro y la médula espinal, produciendo fiebre brusca, escalofríos, mialgias, vómitos, rigidez de nuca, confusión mental y convulsiones. La encefalitis tiene un periodo de incubación que va desde los 4 a los 14 días tras la picadura.

Las medidas preventivas más eficaces van dirigidas a evitar la picadura del mosquito y a la vacunación de los viajeros de zonas endémicas. Actualmente se usa una vacuna inactivada que se aprobó para su uso en Europa por la EMA en 2009 y que ha demostrado

una protección de hasta el 97,2% a la semana de administrar la pauta completa.

<https://www.vacunas.org/vacunas-para-el-viajero/>

10.15.12. La vacuna para la meningitis

La *Neisseria meningitidis*, es una bacteria que se distribuye en todo el mundo pero la incidencia es mayor en el “cinturón de la meningitis” del África subsahariana, como enfermedad hipendémica y con epidemias periódicas en la temporada seca (diciembre-junio) con mayor número de brotes por los serogrupos A y W, aunque se han detectado también brotes por serogrupos C y X.

Se transmite de persona a persona que pueden estar enfermas o sanas (portadores). Afecta en mayor medida a niños, adolescentes y adultos menores de 25 años, así como a personas mayores o con inmunodeficiencias por patología y/o tratamiento que afectan a la vía del complemento.

El riesgo de transmisión es mayor en viajeros de larga estancia que tienen contacto cercano con la población local, trabajadores sanitarios que van a ejercer en dichas áreas, los que visitan a amigos y familiares, los que viven o viajan de manera precaria, como mochileros, personas con asplenia o con ciertas deficiencias inmunológicas y los peregrinos que viajan para el Hajj y Umrah a Arabia Saudí que exige la certificación de la vacunación tetravalente (ACWY) a los peregrinos a la Meca.

La enfermedad meningocócica (EM) es una infección que se manifiesta de 1 a 10 días tras la exposición. Sus síntomas pueden incluir meningitis y/o septicemia. Ambas manifestaciones pueden

ser graves y dejar secuelas. La meningitis se caracteriza por un inicio repentino de dolor de cabeza, fiebre y rigidez en el cuello, a veces acompañado de náuseas, vómitos, fotofobia o alteración del estado mental. Esta enfermedad progresa rápidamente y tiene una alta tasa de mortalidad incluso con tratamiento antimicrobiano.

Algunas personas desarrollan sepsis meningocócica, que se manifiesta con fiebre brusca, escalofríos, vómitos, diarrea y una erupción petequeal o purpúrica.

El diagnóstico se hace mediante PCR o cultivo de LCR o sangre y el tratamiento debe ser urgente y basado en antibiótico.

La vacunación: que es la mejor manera de prevenir la enfermedad. Con interés para viajeros existen 5 vacunas inactivadas autorizadas frente a serogrupos A, C, W135, Y y B. y también una profilaxis postexposición con antibióticos a contactos cercanos de personas con EM.

Las vacunas frente a meningococos ACWY son Nimenrix®, Menquadfi®, Menveo® y frente a meningococo B Bexsero® y Trumenba®.

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellow-book/2024/infections-diseases/meningococcal-disease>

10.15.13. La vacuna para la rabia

La rabia es una enfermedad producida por un rhabdovirus y la transmisión se produce a través de la saliva, tras sufrir la mordedura o el arañazo de un animal infectado.

El período de incubación puede ser muy variado, entre 4 días y varios años,

pero en la mayoría de los casos se encuentra entre 20 y 90 días, y depende del lugar anatómico de la lesión, es decir, de la distancia hasta el cerebro que debe recorrer el virus, de la inmunidad de la persona y del tipo de virus de la rabia.

Los perros domésticos son los responsables de la enfermedad en los humanos en el 99% de los casos y otros mamíferos como murciélagos, zorros, mapaches, lobos o gatos, también están implicados en la transmisión.

Es necesaria la inoculación del virus en el tejido subcutáneo, existiendo también riesgo de contagio cuando la saliva del animal enfermo contacta con mucosas o con piel dañada.

La inhalación del virus de la rabia en aerosoles se considera excepcional (trabajadores de laboratorio o cuevas habitadas por murciélagos rabiosos), y también en personas trasplantadas de donante infectado de rabia y no diagnosticado.

Los animales pueden transmitir la enfermedad días antes de desarrollar los síntomas, durante el período de incubación, o poco después de que estos se hayan iniciado. Por ello se recomienda, cuando sea posible, la vigilancia del animal los 10 días siguientes al ataque. No se ha documentado transmisión de persona a persona.

La infección produce afectación del sistema nervioso central, y posteriormente del periférico. Suele haber una primera fase de encefalitis, en la que predominan la disfagia a líquidos, la agresividad, las alucinaciones, las convulsiones, y finalmente el coma y la muerte. Menos frecuentemente, hay una segunda fase de parálisis generalizada y fallo respiratorio antes de la muerte. Una vez que aparecen los síntomas clínicos, la rabia

es prácticamente mortal en el 100% de los casos.

España está considerada una zona libre de rabia, pero ocasionalmente se comunican casos importados de rabia canina y, excepcionalmente, se han declarado casos de rabia transmitida por murciélagos.

La distribución de la enfermedad es mundial, siendo África y Asia los continentes con mayor riesgo, con más del 95% de las muertes por rabia. En América, los murciélagos son ahora la principal fuente de muertes de rabia humana.

La mitad de la población mundial vive en zonas endémicas, y la gran mayoría de los fallecimientos se producen en zonas rurales sin acceso a los cuidados y a la vacunación tras una mordedura.

La rabia es prevenible mediante la vacunación. Existen vacunas que se pueden administrar como prevención antes de las exposiciones de riesgo (profilaxis preexposición) o justo tras una exposición de riesgo, como arañazos y mordeduras (profilaxis postexposición). Tras una mordedura de riesgo es necesario un lavado abundante de la herida con agua y jabón, y administrar la inmunoglobulina antirrábica además de las vacunas. Los viajeros y los residentes en zonas de riesgo deben evitar el contacto con animales.

En España disponemos de dos vacunas, ambas de virus inactivados: Antirrábica Merieux® y Rabipur®. La efectividad de ambas vacunas en la pauta de preexposición y en la de postexposición es prácticamente del 100%.

Se pueden administrar por vía intramuscular o, mejor aún, por vía intradérmica (requiere menor cantidad de va-

cuna en cada dosis). En los adultos, la vacuna siempre debe administrarse en la zona deltoidea del brazo y en los niños menores de 1 año se recomienda en el área anterolateral del muslo. Nunca se debe administrar esta vacuna en el área de los glúteos, ya que se produce una peor respuesta inmunitaria.

<https://www.andavac.es/vacunacion-viajeros-internacionales/>

10.15.14. La vacuna para el SARS-CoV19

Al respecto, hay una información muy exhaustiva y actualizada en el capítulo correspondiente de esta Guía.

10.6. La actuación frente a la malaria

Respecto a la malaria es necesario revisar la vacuna y la profilaxis antipalúdica.

10.6.1. La vacuna contra la malaria

La malaria es una enfermedad, conocida desde el siglo V a.C. que causa más de 200 millones de infecciones al año y casi medio millón de fallecimientos y es una de las pocas enfermedades infecciosas destinadas a la erradicación mundial por la OMS.

En los seres humanos es causada por varias especies de *Plasmodium*, siendo el *Plasmodium falciparum* y el *Plasmodium vivax* los que ocasionan mayor morbimortalidad.

El parásito que la provoca tiene varias etapas en su ciclo vital por lo que encontrar una vacuna efectiva para cada etapa es un complicado desafío.

La vacuna contra la malaria ha estado evolucionando desde la inoculación de esporozoitos irradiados por la pica-

dura del mosquito en 1930, hasta la infección controlada por malaria humana provocada por esporozoitos vivos, con un resultado relativamente eficaz. No obstante, se siguen desarrollando nuevas vacunas en distintos estados y fases de la enfermedad.

Una de las barreras para lograr la vacuna es la difícil comprensión de las respuestas inmunitarias específicas que confieren protección contra los patógenos. Los anticuerpos aportan un papel clave, aunque los mecanismos de estos anticuerpos no se conocen suficientemente. En los últimos años aumenta la evidencia de que los anticuerpos pueden influir en las funciones efectoras a través de la activación del sistema inmunológico complementario en múltiples etapas del ciclo vital del *Plasmodium*.

La malaria ha demostrado ser un problema a nivel global, dado la alta incidencia de infecciones en todo el mundo y las muertes causales que acarrear. Además, al ser una enfermedad que se da mayoritariamente en países de muy bajo nivel económico no ha habido un nivel investigación proporcional a su morbimortalidad hasta hace poco tiempo.

En la actualidad existen varias vacunas en fase investigación y las principales candidatas a ser utilizadas de forma segura han tenido una eficacia limitada por la complejidad de la enfermedad y los múltiples factores que regulan una respuesta inmune adecuada.

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8210470>

10.6.2. La 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 las picaduras del mosquito *Anopheles*, que produce la mayoría de los casos producidos por *Plasmodium falciparum*.

Para valorar el riesgo de infección hay que tener en cuenta varios factores:

1. El continente y las 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. El ambiente, rural o urbano, y el alojamiento: es más probable en zonas rurales o aisladas y las estancias en alojamientos sin aire acondicionado o redes mosquiteras en ventanas y puertas.
3. La temporada: el riesgo es mayor durante la estación húmeda y las semanas posteriores.
4. La altitud: no hay *Anopheles* ni transmisión de malaria en regiones por encima de 1500-2000 metros.
5. La duración del viaje: es más probable en estancias superiores a un mes.

La recomendación de quimioprofilaxis debe de ser individualizada según el riesgo del lugar y los antecedentes personales del viajero. Los fármacos más empleados actualmente son:

1. Fármacos para la quimioprofilaxis:
 - a) Primera línea: Mefloquina, Autovacuna + Proguanilo y Doxiciclina
 - b) Segunda línea: Cloroquina y Cloroquina + Proguanilo
2. Fármacos para el autotratamiento:
 - a) Autovacuna + Proguanilo
 - b) Dihidroartemisina-piperacuina
 - c) 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, acompañada o no de otros síntomas (dolor de cabeza, flojedad y dolores musculares, vómitos, diarrea o tos) aun tomando la 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:

1. Evitar salir entre el anochecer y el amanecer, pues los mosquitos pican habitualmente durante este período, y llevar ropa larga y de colores claros.
2. Aplicar repelentes de insectos en las zonas de piel expuesta y en las prendas de vestir para evitar el contacto entre la persona y el vector. El ingrediente activo de un repelente debe contener DEET, IR3535, Citrodinol o Icaridin.
3. Procurar alojamiento en un edificio bien construido y conservado, con telas metálicas en puertas y ventanas o, en su defecto, cerrarlas durante la noche.
4. 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.
5. Pulverizar insecticidas en forma de sprays en aerosol, difusores que estén provistos de pastillas

impregnadas de piretrinas o vaporizadores con un piretroide sintético como ingrediente activo.

10.7. Las medidas para la reducción del riesgo de infecciones según las vías de transmisión ⁽¹⁾

Una vez realizada la valoración inicial del viajero las medidas más importantes para la reducción de los 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 los insectos
 - Quimioprofilaxis y autotratamiento de la malaria
 - Vacunación de la fiebre amarilla y de la encefalitis japonesa
2. Agua y alimentos (diarrea del viajero, hepatitis A, brucelosis)
 - Prevención y tratamiento de la diarrea del viajero
 - Vacunación de la hepatitis A y de la fiebre tifoidea
3. Contacto con el agua y el 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 y deportes al aire libre
 - Ante mordedura, arañazo o contacto con saliva limpiar la herida con agua y jabón y aplicar antiséptico
5. Relaciones sexuales de riesgo
 - Valorar la vacuna frente la rabia
 - Planchar la ropa secada al aire libre o tenderla en el interior
6. Vía respiratoria (virus, bacterias, micobacterias, hongos)
 - Usar preservativo
 - Valorar el cribado de enfermedades de transmisión sexual
 - Evitar el contacto con fluidos corporales
 - Vacunación de la hepatitis B
7. 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. Las 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. La diarrea del viajero ^(7,11,13)

La diarrea es la enfermedad más común en las personas que viajan desde los 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 los países desarrollados, se prescriben antibióticos para el autotratamiento en caso necesario. Sin embargo, su uso como profilaxis es más discutido por el riesgo de efectos secundarios, de selección de microorganismos resistentes y de colonización por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. 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 de 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 *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* o *Shigella*. 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 y consisten en las medidas higiénico-dietéticas y la medicación profiláctica.

Las medidas preventivas más eficaces se basan en observar un cuidado extremo con la alimentación y las bebidas. Las recomendaciones habituales son:

1. Evitar alimentos crudos o poco hechos, no pasteurizados, ensaladas, salsas, frutas no peladas, o lavadas por uno mismo, 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 al 5% o tintura de yodo o hirviéndola 3 minutos y dejándola enfriar a temperatura ambiente.
4. Mantener siempre una buena higiene de las 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, como son:

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 (hay que evitarlos en pacientes que toman antiagregantes o anticoagulantes orales) limitan su uso.
2. Los diferentes prebióticos y 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 del cólera ofrece una baja protección y la de la fiebre 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 micro-

biota intestinal. No se debe de usar más de 2-3 semanas.

- Las fluorquinolonas y la azitromicina están contraindicadas.

En el caso de comenzar con la clínica durante el viaje, se debe 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 (un 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 de 16 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). Consegue 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 deba plantearse la azitromicina como fármaco de elección, así como en las mujeres embarazadas y en los 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 disintérica.

Las dosis de los antibióticos 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 tenemos que sospechar la existencia de microorganismos menos comunes o resistentes

al tratamiento empleado, como son *Giardia lamblia*, *Campylobacter* o *Entameba histolytica* entre los más frecuentes, sin olvidar la posibilidad de que esté causada por *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 antibiótico específico.

10.10. Las medidas para la reducción de los riesgos por causas no infecciosas ^(7,11)

También tienen gran importancia los consejos para evitar otros riesgos que no son los de las enfermedades de origen infeccioso.

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
 - 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 mo-

lecular 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 desde 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 un refugio con una temperatura adecuada
7. Mal de altura (> 2.500 m)
- Hay que vigilar especialmente las enfermedades que pueden dificultar la capacidad de adaptación (HTA, cardiopatía, 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 las contraindicaciones de algunos medicamentos

9. Contacto con animales

El contacto con animales puede ser por mordeduras, picaduras venenosas (ofidios, arácnidos, himenópteros), picaduras no infectivas (mosquitos, tábanos, chinches) y baños 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 los insectos
- Ante una mordedura o arañazo limpiar la herida con agua y jabón y aplicar un antiséptico
- Si se sospecha que ha sido atacado por un animal venenoso acudir a un centro sanitario
- Ante una reacción cutánea intensa usar antihistamínico oral, corticoide tópico e ibuprofeno.

10.11. 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 los viajes, 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

CSL Seqirus