RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Y MAYORES

20**21**-20**22**



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 2021-2022



Sociedad Española de Geriatría y Gerontología

Las vacunas protegen tu salud y la de los que te rodean A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias. © Sociedad Española de Geriatría y Gerontología Príncipe de Vergara, 57 · 28006 Madrid www.segg.es Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento (ya sea gráfico, electrónico, óptico, químico, mecánico, magnético, fotocopia, etc.) y el almacenamiento o transmisión de sus contenidos en soportes magnéticos, sonoros, visuales, o de cualquier otro tipo sin permiso expreso del titular del copyright. ISBN: 978-84-09-32619-8

Los contenidos de los capítulos, no reflejan necesariamente la opinión de la SEGG, y son

responsabilidad exclusiva del autor/es.



RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Y MAYORES 2021-2022

Coordinador

Dr. José Gutiérrez Rodríguez

Geriatra. Hospital Monte Naranco. Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)

AUTORES (por orden alfabético)

Dra. Lizzeth Canchucaja Gutarra

Médico especialista en Geriatría. Centro Fórum - Parc de Salut Mar

Prof. Pedro Gil Gregorio

Geriatra. Jefe de Servicio de Geriatría. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid

Dr. Gregorio Jiménez Díaz

FEA Geriatría. Servicio de Geriatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Dra. Eva M.ª López Álvarez

Médico Especialista en Geriatría. Área de Gestión Clínica de Geriatría. Hospital Monte Naranco-HUCA. Oviedo. Asturias

Dr. José Manuel Marín Carmona

Médico Especialista en Geriatría. Coordinador del Centro de Envejecimiento Saludable. Ayuntamiento de Málaga

Dra. Esther Martínez Almazán

Médico Especialista en Geriatría. Jefa de Estudios. Unidad Docente de Geriatría. Hospital de la Santa Creu. Tortosa. Tarragona

Dr. Luis Perea Unceta

Director Médico.
Albertia Servicios Sociosanitarios

Dr. Jaime Rodríguez Salazar

FEA Geriatría. Servicio de Geriatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid

Dr. Guzmán Tamame González

Médico Especialista en Geriatría y Medicina Familiar y Comunitaria. Residencia PP.MM. "Los Tres Árboles". Zamora. Gerencia de Servicios Sociales de la Junta de Castilla y León. Zamora

Dra. Raquel Vial Escolano

Especialista Geriatría y en Medicina Familiar y Comunitaria. Facultativo Especialista de Área de Geriatría. Hospital San José. Teruel

ÍNDICE

IN	TROD	JCCIÓN	9
1.		Intervalos de administración	11 11 12 14 16
	1.5.	Intercamvio de vacunas entre diferentes preparados	17
	1.6. 1.7. 1.8. 1.9. 1.10.	comerciales Contraindicaciones, precauciones Vías técnicas de administración de las vacunas Seguridad vacunal Manipulación y conservación de vacunas Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario	18 18 21 23 24
2.	RETO	OS EN LA VACUNACIÓN DE LOS ADULTOS MAYORES DE ÑOS	27
		Envejecimieno de la población en España Envejecimiento satisfactorio y mayor susceptibilidad frente a enfermedades infecciosas	27 28
	2.3.	Importancia de la vacunación como estrategia de	29
	2.4.	prevención en las personas mayores Retos de vacunación	31
3.	VACU 3.1. 3.2. 3.3. 3.4.	Características clínicas de la gripe	33 33 34 35 37
4.	VACI	JNA FRENTE A NEUMOCOCO	53
	4.1. 4.2. 4.3. 4.4. 4.5. 4.6. 4.7. 4.8.	Manifestaciones clínicas Factores de riesgo de enfermedad neumocócica Vacunas antineumocócicas Contraindicaciones Efectos adversos. Recomendaciones de vacunación Recomendaciones en EE.UU. CDC (ACIP) Factores individuales que aumentan el riesgo de padecer enfermedad invasiva	54 55 55 58 58 58 61 62
	4.9.	Situaciones inmunocomprometidas	63

5.	VACU 5.1. 5.2. 5.3.	NA FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS Y TOSFERINA Epidemiología Vacunas disponibles para la inmunización del adulto Vacunación frente a difteria, tétanos y tosferina: recomendaciones de la SEGG	65 65 69 71
6.	VACU 6.1. 6.2. 6.3. 6.4. 6.5. 6.6. 6.7. 6.8. 6.9.	Epidemiología Impacto en la calidad de vida Patogenia y clínica del herpes zóster Morbilidad y mortalidad del herpes zóster Tratamiento del herpes zóster Prevención del herpes zóster Vacuna ZVL Vacuna HZ/su Recomendaciones	77 77 77 78 78 80 80 81 82 84
7.		3	89 91 94 94
8.	VACU 8.1. 8.2. 8.3. 8.4. 8.5. 8.6. 8.7.	NA FRENTE AL SARS-CoV-2 Epidemiolgía del SARS-CoV-2 Características clínicas del SARS-CoV-2 Impacto sanitario, social y económico del SARS-CoV-2 La vacunación, clave para el control del SARS-CoV-2 Vacunación y COVID-19 Nueva evidencia sobre la vacunación para SARS-CoV-2 Otras vacunas frente a SARS-CoV-2	103 103 104 105 107 124 125 127
9.	9.1. 9.2. 9.3. 9.4. 9.5. 9.6. 9.7.	Introducción Consulta preparatoria para viajeros a destinos internacionales Valoración especializada Remondaciones de vacunación en viajeros mayores Vacunas en desarrollo Profilaxis antipalúdica Medidas de reducción del riesgo de infecciones según las vías de transmisión	135 135 136 138 138 141 144 145
	9.8. 9.9.	Enfermedades transmitidas por vectores Diarrea del viajero	146 146
	9 10	Medidas de reducción de riesgos no infecciosos	149

INTRODUCCIÓN

José Gutiérrez

Coordinador del Grupo de Trabajo de Infecciones y Vacunas de la SEGG

En el año 2011 la Junta Directiva de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología reunió un grupo de expertos en vacunas con el objetivo de profundizar en el estudio de las enfermedades infecciosas inmunoprevenibles de mayor incidencia a partir de los 60 años de edad, así como la adopción de medidas y recomendaciones de actuación preventivas para contribuir al bienestar de las personas mayores mediante la implementación de buenas prácticas de vacunación.

Ese mismo año, el grupo de expertos publicó 3 referencias bibliográficas: "Recomendaciones de vacunación frente a la gripe 2011/2012. Monográfico del Grupo de Vacunas de la SEGG. IMC 2011", "Recomendaciones de vacunación para adultos mayores de 60 años. Vacunas. 2011:12(2):56-67" y "Guía Práctica y protocolos de Actuación: Vacunación en adultos mayores. Monográfico del Grupo de Vacunas de la SEGG. IMC 2011".

El monográfico sobre las recomendaciones de vacunación para adultos y mayores continuó actualizándose todos los años hasta la edición 2019/2020, suspendiéndose su actualización temporalmente el pasado año debido a circunstancias condicionadas por la pandemia por el SARS-CoV-2.

Hace unos meses se constituyó oficialmente el Grupo de Trabajo de Infecciones y Vacunas de la SEGG. Como no podía ser de otra manera, una de las primeras líneas de trabajo ha sido la actualización de las "Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores y calendarios vacunales 2021/2022".

El impacto sobre nuestro sistema de salud de la pandemia por SARS-CoV-2 condicionado por las altas tasas de contagio, hospitalización y mortalidad, sumado al hito histórico de la obtención en tiempo record de vacunas para este agente infeccioso, ha vuelto a poner de manifiesto que la vacunación es una de las estrategias de salud pública que más contribuye a prevenir enfermedades infecciosas, disminuir las tasas de mortalidad y prolongar la esperanza de vida en la población.

En las personas mayores la vacunación adquiere mayor importancia ya que al presentar un sistema inmunológico envejecido se ve disminuida su capacidad de respuesta ante los procesos infecciosos condicionando más riesgo para desarrollar complicaciones graves tras las infecciones.

En las recomendaciones publicadas en años anteriores, la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología recomendaba la vacunación sistemática de personas mayores frente a gripe, neumococo y tétanos. Así mismo, en función de los antecedentes personales y los factores de riesgo

individual, también podría estar indi cada la vacunación frente a tosferina y herpes-zóster.

En esta edición, además de profundizar en el estudio de esas y otras vacunas, se incluyen las recomendaciones de vacunar de forma sistemática a las personas mayores frente al SARS-CoV-2 y, a partir del año 2022, frente al herpes-zóster. Todo ello con el objetivo de prevenir las enfermedades infecciosas y mejorar el estado de salud de nuestros mayores.

FUNDAMENTOS GENERALESDE 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 dos y tres millones de vidas cada año; sin embargo, reducir las bajas dosis de vacunación en adultos supone una multitud de desafíos en la implementación de las recomendaciones de vacunación en este grupo de edad⁽¹⁾. El objetivo de la vacunación es inducir una respuesta inmunitaria protectora al patógeno diana sin el riesgo de contraer la enfermedad y sus posibles complicaciones (2). Las vacunas se componen de un extracto del patógeno inactivado, atenuado, proteína(s) 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 (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 persona y el estado de salud de su sistema inmunitario (3).

1.1. Edad de administración

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

de dicho grupo donde haya podido constatarse la eficacia y la seguridad de la vacuna apropiada.

1.2. Tipos de vacunas

Según su integrante antigénico, las vacunas se clasifican en víricas y bacterianas. Según la tecnología de producción, pueden ser vivas atenuadas, inactivadas, sintéticas o recombinantes y según su composición pueden ser monovalentes, polivalentes o combinadas.

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

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

Muchas de las vacunas que estimulan tanto la inmunidad celular como la producción de anticuerpos neutralizantes (por ejemplo, las vacunas de virus vivos) suelen inducir inmunidad duradera, incluso si las concentraciones de anticuerpos decaen con el tiempo tras la vacunación. La exposición posterior al virus salvaje provoca habitualmente una respuesta anamnésica rápida que impide la viremia (4).

Algunas vacunas pueden mejorar

tanto su eficacia como su efectividad v eficiencia mediante la utilización de 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 va 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 la misma hacia uno o varios de los componentes v/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 (disponibilidad de un mayor número de vacunas y 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 (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 (personas mayores, inmunodeprimidos, etc.), 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) estabilidad por un periodo de tiempo razonable (18-24 meses): c) la misma edad de administración para cada uno de ellos: d) mínima reactogenicidad local y general; e) no interferencia inmunológica entre los antígenos que contiene; f) posibilidad de integrarse en el calendario de vacunación, y g) un volumen de invección aceptable (4.6).

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 ...

A raíz de la reciente pandemia originada por el SARS-CoV-2, han obtenido marcada relevancia las vacunas basadas en ARN mensaiero. A pesar de resultar una aparente novedad, se trabaia en este tipo de vacunas desde hace décadas, ya que se han estudiado diferentes versiones de vacunas de ARNm contra la influenza, el zika, la rabia y el citomegalovirus. El interés en estas vacunas aumentó porque tienen la ventaja de que son fáciles de producir y desarrollar en un laboratorio con materiales que están disponibles fácilmente, lo que significa que el procedimiento se puede estandarizar y ampliar para que el desarrollo de la vacuna sea más veloz que los métodos tradicionales de producción de vacunas. Las vacunas ARNm actúan rápidamente una vez en el interior de la célula, facilitado por su acoplamiento y estabilidad en nanopartículas o emulsiones, produciendo la proteína del patógeno y una respuesta inmune humoral y celular dirigida sólo frente a este antígeno. Como desventajas, estas vacunas son poco estables y su almacenamiento requiere de temperaturas muy bajas. Otra posible desventaja es que, al tratarse de un producto nuevo de ARNm, no se conocen con certeza los efectos a largo plazo. Para incrementar su duración en el entorno celular se están evaluando también vacunas de ARNm autoreplicativo, con la capacidad de producir miles de copias del ARNm inicial dentro de la célula con un considerable aumento en la cantidad del antígeno por célula(7,8).

1.3. Intervalos de administración

La correcta aplicación de los intervalos recomendados entre dosis asegura la óptima respuesta inmunológica y una mínima reactogenicidad en el receptor (3.5).

1.3.1. Intervalos de administración entre diferentes dosis de una misma vacuna

La administración de dosis a intervalos menores del mínimo recomendado puede disminuir la respuesta inmune (por este motivo las dosis administradas mucho antes del intervalo recomendado deben considerarse no válidas). Sin embargo, algunas circunstancias, 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 23valente VNP 23 en inmunodeprimidos y asplénicos haya sido inferior a 5 años; tampoco 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.
- Puede aceptarse un "periodo de gracia" de cuatro días en los

intervalos mínimos aceptados entre dosis (las administradas a ≤ 4 días del término del intervalo mínimo estándar se consideran válidas). Las administradas ≥5 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

- El periodo de gracia no es aplicable:
 - 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).
- Algunas vacunas (Td y antineumocócica) pueden dar lugar a un aumento de las reacciones adversas, incluso sistémicas.

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 (completar la serie establecida continuando con las dosis pendientes).

Son 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 posexposición frente a la rabia: Un retraso en la administración de alguna dosis de la serie de vacunación no obliga a repetirla, pero en caso de desviaciones importantes deberá practicarse una serología específica a los 7-14 días de su finalización, para asegurar la efectividad de la inmunización.

1.3.2. Intervalos de administración entre dosis de diferentes vacunas

Es frecuente que a un mismo individuo se le tenga que proteger frente a diversas enfermedades inmunoprevenibles a la vez. Los intervalos de administración mínimos en estos casos dependen del tipo de antígeno que contenga la vacuna que se vaya a administrar (Tabla 1) (3.9).

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

En la vacunación frente al neumoco-

co, si tanto la vacuna conjugada (PCV13) como la polisacarídica (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 (Menactra®) 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, va sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b, poliomelitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela y conjugado meningocócico de los grupos A, C, W,Y (https://cima.aemps.es/cima/ docht I/ft/112812001/FT 112812001. html).

Aunque se admite que la vacuna oral frente al cólera puede administrarse conjuntamente con las restantes vacunas orales, el laboratorio productor recomienda que se tomen una hora antes o después de la del cólera.

Las vacunas vivas orales pueden administrarse simultáneamente o con

cualquier intervalo antes o después de las vacunas inactivadas o vivas parenterales.

La vacuna oral frente al cólera debe administrarse antes de la vacuna atenuada oral frente a la fiebre tifoidea Ty21a (al menos ocho horas antes de la primera dosis de la Ty21a).

La vacuna frente a la fiebre amarilla puede administrarse en cualquier momento tras la vacuna frente al sarampión individual. Si las vacunas vivas parenterales (triple vírica y/o varicela y/o 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.

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⁽¹⁰⁾, por lo que la administración simultánea está muy recomendada en aquellas personas en las que ambas vacunas estén indicadas. También pueden administrarse simultáneamente la vacuna frente a tétanos, difteria y tos ferina acelular (dTpa) con la vacuna trivalente inactivada antigripal.

1.4. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos

Las vacunas inactivadas, las atenuadas orales y la antigripal atenuada intranasal no muestran interferencias con otros productos inmunobiológicos, pues no se inhiben por la recepción previa de estos preparados y, a su vez, la recepción previa de estas vacunas no obliga a demoras en la

T. L. L. 4	1 1 1		1 1 1 1 1/		1 116 1	
Iania I	Intorvaloc	do 20	dministración	antra dacie a	na ditarantae	Machinac

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.

administración de preparados hemáticos o inmunoglobulinas para que estas resulten eficaces (3.9).

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:http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf⁽¹⁷⁾. 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 (3.9).

1.5. Intercambio de vacunas entre diferentes preparados comerciales

La intercambiabilidad de las vacunas de distintos fabricantes para una misma enfermedad no se recomienda, salvo casos excepcionales en los que no se pueda usar la misma vacuna para completar la vacunación, siempre v 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 virus [®].

1.6. Contraindicaciones 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/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/home.htm).
- 2. Revisar la historia clínica y los registros (individual o poblacional) de vacunación del paciente.
- 3. Realizar una anamnesis para identificar la existencia de: a) contraindicaciones, b) interacciones con otros tratamientos, c) situaciones especiales y d) intervalos de administración con otras vacunas, productos hemáticos y gammaglobulinas (4.9).

1.6.1. Contraindicaciones

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

1.6.2. Precauciones

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

1.6.3. Falsas contraindicaciones

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

1.7. Vías técnica de administración de las vacunas

1.7.1. Vía inyectable

Las técnicas y los procedimientos empleados en la administración de las vacunas se encuentran muy estandarizadas y disponibles en la información proporcionada por las diferentes agencias sanitarias y guías (12,13). El paciente deberá estar sentado o tumbado en la camilla (por precaución si presenta un síncope vasovagal). La vacuna se debe a dministrar siguiendo las

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

Verdaderas contraindicaciones de las vacunas

- Vacunas de virus vivos en inmunocomprometidos.
- Vacunas de virus vivos en embarazadas.
- Vacuna frente a polio oral en convivientescon 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 antitosferina (permanente).
- Rango de edad fuera de lo establecido en ficha técnica.
- Cualquier otra contraindicación que se especifique como tal en la ficha técnica de cada vacuna.

Limitaciones y precauciones de la vacunación

- Vacunas inactivadas en inmunocomprometidos (posibilidad de respuesta subóptima).
- Reacción adversa grave a una dosis previa de la vacuna de la tosferina (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: recepciónen los últimos 11 meses de inmunoglobulinas.
- Historia de Guillain-Barré en las seis semanas posteriores a la administración de una vacuna.

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 (IM) frente a subcutánea (SC).
- Agujas más largas frente a más cortas.
- Angulo de 90° frente a un ángulo menor en inyección IM.

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 IM.
- La aguja debe tener la suficiente longitud para penetrar el músculo, pero no tan excesiva que pueda interesar nervios, vasos o hueso (14).
 El personal a cargo de las vacunaciones debe estar entrenado y familiarizado con la anatomía de las áreas donde se inyecten las vacunas
- Requiere de un ángulo de 90° con la piel, preferentemente en el músculo deltoides o en el recto del muslo. Nunca debe administrarse en el glúteo. La aguja sería de calibre 21-23 G y longitud 25-38 mm según la masa muscular.

Administración subcutánea

Requiere aplicar un ángulo de 45° entre la piel y la jeringa; en el adulto, en 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 (3,6).

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 deltoides, perpendicular a la piel (90°).

Administración simultánea

Se pueden poner 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:

- Usar 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 si se producen.
- Distancia entre dos administraciones en el mismo miembro: entre 2,5-5 cm.
- Si dos de las vacunas que se van a administrar son muy reactógenas, administrar en miembros anatómicos diferentes para diferenciar mejor los efectos locales en caso de producirse.
- En el adulto se pueden utilizar

ambas regiones deltoideas (si la masa muscular es adecuada, se pueden administrar dos inyecciones en el mismo deltoides) o utilizar el muslo anterolateral como alternativa.

- Cuando se administren varias vacunas, dejar para el final la vacuna más dolorosa.
- Cuando se deba administrar una vacuna y una gammaglobulina, se deberán inyectar en extremidades diferentes.

1.7.2. Vía oral

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

1.7.3. Higiene y seguridad en la administración de las vacunas

- Se deben utilizar agujas de bioseguridad (con mecanismo de protección) estériles y de un solo uso, para evitar los pinchazos accidentales (14).
- Antes de la administración se realizará la higiene de manos (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 reutilizar para la limpieza de la piel el material

- utilizado para la limpieza del tapón del vial. Se debe evitar el uso de alcohol o desinfectantes que lo contengan, con el fin de no inactivar las vacunas de virus vivos y para reducir la probabilidad de irritar el sitio de la invección.
- Eliminar inmediatamente el conjunto jeringa-aguja (sin separarlos) en un contenedor de residuos biopeligrosos. Nunca se debe 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, retirar los guantes y volver a realizar la higiene de las manos.

1.8. Seguridad vacunal

Todas las vacunas antes de ser comercializadas pasan por una serie de fases que incluyen a gran número de individuos para conocer su seguridad, el tipo de reacciones que producen v su frecuencia (12,13). 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 10 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 poscomercialización (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 beneficio/riesgo. Además, del mismo modo que con el resto de medicamentos, las agencias reguladoras ponen en marcha sistemas de farmacovigilancia que permiten identificar reacciones adversas que sean muy poco frecuentes o que excepcionalmente puedan ocurrir tras un tiempo de haber recibido la vacuna (15).

1.8.1. Sistemas de vigilancia de la seguridad vacunal

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

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se ocupa de la seguridad de las vacunas a través de su Comité Asesor Global sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS).

Existen instituciones independientes que trabajan en seguridad vacunal, muy especialmente la Brighton Collaboration (https://brightoncollaboration.us/), que ha desarrollado un grupo de trabajo multidisciplinar internacional en concordancia con la OMS, los CDC y el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

En España, los efectos adversos a

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

1.8.2. Reacciones adversas y su prevención

Como con cualquier medicamento o procedimiento médico, las vacunas pueden tener el riesgo de una reacción adversa. Una reacción adversa es un efecto no deseado que se produce tras la administración de una dosis de vacuna. También. cada persona es única y puede reaccionar de manera diferente. Las reacciones adversas posvacunación 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 (revisión de ficha técnica).
- Revisar la historia clínica y los antecedentes de vacunación (registros vacunales, etc.).
- Realizar un listado de comprobación de contraindicaciones, precauciones e interacciones.
- Tras una vacunación puede sobrevenir un síncope (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 aparición de posibles efectos adversos ^(3,6).

1.9. Manipulación y conservación de vacunas

La incorrecta manipulación o conservación de una vacuna puede reducir o anular su potencia biológica, afectando a la robustez de la respuesta inmunológica perseguida (16). 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.
- Registro diario de temperaturas máximas y mínimas, 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 (liofilizado), varicela (liofilizado) 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.

1.10. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario

En los pacientes inmunocomprometidos, la inmunización tiene especial interés, ya que presentan una mayor frecuencia y gravedad de infecciones prevenibles mediante vacunación⁽¹⁷⁾.

1.10.1. Antes de la situación de inmunocompromiso

Todas las personas susceptibles en las que se prevea un inmunocompromiso deben completar antes los calendarios vacunales utilizando, si es necesario, pautas aceleradas o abreviadas. En caso de que se utilicen vacunas vivas, se tendrá en cuenta:

- Administrar, al menos, un mes antes del inmunocompromiso.
- Si el paciente está 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.

En el caso de las vacunas inactivadas, estas se administrarán, al menos dos semanas antes del inmunocompromiso.

1.10.2. Durante la situación de inmunocompromiso

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

Vacunas vivas

En general, y salvo excepciones (si la inmunosupresión es leve y el riesgo de infección natural es 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 (un mes en el caso de corticoides) después de finalizar el tratamiento inmunosupresor (para algunos fármacos este periodo puede prolongarse hasta doce meses en función de su vida media).

Vacunas inactivadas

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 posexposición. Siempre que sea posible y seguro para el paciente, se debe vacunar cuando se pueda conseguir la máxima respuesta inmune, bien retrasando la vacunación, si la inmunosupresión es

transitoria, o aplazando el inicio del tratamiento).

1.10.3. Considerar la vacunación del entorno del paciente

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

Tabla 3. Niveles de inmunocompromiso (IDSA)

Alto nivel de inmunocompromiso

- Inmunodeficiencia primaria combinada de linfocitos B y T (por ejemplo, inmunodeficiencia combinada grave).
- · Quimioterapia oncológica.
- Recepción de agentes quimioterápicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato) y combinaciones de fármacos inmunosupresores para enfermedades reumatológicas.
- Infección por VIH y recuento de linfocitos T-CD4 < 200 células/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

- Infección con VIH sin síntomas y un recuento de linfocitos TCD4 ≥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.
- Recepciónde metotrexato a dosis de ≤0,4 mg/kg/semana, azatioprina a dosis de ≤3mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis de ≤1,5 mg/kg/día.

Bibliografía

- 1. Hunter P, Fryhofer SA, Szilagyi PG. Vaccination of Adults in General Medical Practice. Mayo Clin Proc. 2020: 95: 169-83.
- 2. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. EMBO Mol Med. 2014; 6: 708–20.
- 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: www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general recs.pdf. (Acceso el 11 de mayo de 2021).
- 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 11 de mayo de 2021).
- 5. 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J (eds.). Chapter 2 General Recommendations on Immunization. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2012. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf. (Acceso el 12 de mayo de 2021).
- 7. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020; 586: 516–27.
- 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/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/VACUNAS_GTM_COVID1 9.pdf. (Acceso el 14 de mayo de 2021).
- 9. DeStefano F, Goodman RA, Noble GR, McClary GD, Smith SJ, Broome CV. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. JAMA. 1982; 247: 2551-4.
- 10. Centers for Disease Control and Prevention. Guide to Vaccine Contraindications and Precautions. 2008. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/ downloads/contraindications-guide-508.pdf. (Acceso el 13 de mayo de 2021).
- 11. General Recommendations on Immunization. MMWR. Recommendations and reports 2011 January 28;60(RR02):1-60.
- 12. Vaccination Procedures. The Australian Immunisation Handbook. 10th Ed. Disponible en https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-procedures/preparing-for-vaccination. (Acceso el 14 de mayo de 2021).
- 13. Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: Adjuvants to improve the immune response. Vaccine. 2010;28S:C25-36.
- 14. Guía de Bioseguridad para los profesionales sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. 2015. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/salud AmbLaboral/docs/guiabioseg1.pdf. (Acceso el 14 de mayo de 2021).
- 15. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J (eds.). Chapter 3. Vaccine safety. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2012. Disponible en: _https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html. (Acceso el 14 de mayo de 2021).
- 16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Storage and Handling Tokit. Actualizado en marzo de 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf. (Acceso el 14 de mayo de 2021).
- 17. 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 Feb;58(3):309-18.

2 RETOS EN LA VACUNACIÓN DE LOS ADULTOS MAYORES DE 60 AÑOS

Jaime Rodríguez Salazar

2.1. Envejecimiento de la población en España¹³

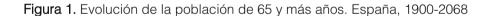
La pirámide de población en España continúa en proceso de envejecimiento. Según el INE el 1 de enero de 2019, un 19.3% tenían 65 o más años. La esperanza de vida a los 65 años en 2018 se estimaba en 23.5 años para mujeres y 19,5 años para hombres. Según las proyecciones del INE, en 2068 podría haber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

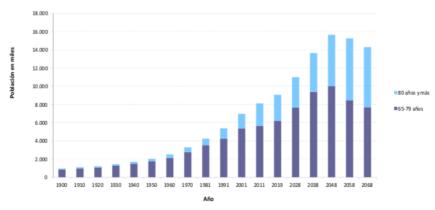
En relación con Europa con personas mayores (>65 años), España se

encuentra ligeramente por debajo de la media de la UE-27 que alcanza el 20.3%.

En el momento actual, un 6.1% son octogenarios; el grupo de centenarios comienzan 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.¹





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.

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. El aumento, con la edad, de la frecuencia y severidad de dichas enfermedades representa un reto de considerables dimensiones para los Servicios de Salud Pública y son un motivo para no conseguir un envejecimiento saludable. No olvidemos que 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 presentan un mal balance entre la inflamación y los procesos antiinflamatorios, lo que contribuye al estado de prefragilidad y fragilidad.

La principal causa de la mayor tasa de infección en las personas mayores se debe al envejecimiento del propio sistema inmunitario que se desarrolla en forma de curva J inversa, alcanzando su máximo a los 50 años, para después comenzar a disminuir.²

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.

La inmunosenescencia 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.³

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

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

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

En nuestro entorno sanitario, la vacunación del adulto no recibe las mismas prioridades que la vacunación infantil. Esta debería ser una práctica de rutina en la atención sanitaria, y su integración en la práctica asistencial cotidiana, tanto en Atención Primaria como en Especializada, supondría una 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 importante de los adultos y mayores no está adecuadamente inmunizada de acuerdo con las recomendaciones actuales, obteniéndose bajas coberturas vacunales.

En España, en personas de 65 o más años, la vacunación antigripal en la temporada 2019-2020 fue del 54,7%, una cifra similar a la de la anterior campaña (54,3%), lo que confirma la tendencia descendente desde la temporada 2009-2010, donde se alcanzó un 65,7% de cobertura, y lejos de la temporada 2005-2006, donde se alcanzó un 70,1%.⁴

Respecto a la vacunación antineumocócica en la población adulta, el Ministerio de Sanidad no ofrece datos de cobertura. En la Comunidad de Murcia, durante la temporada 2017-2018: la cobertura en personas que cumplen 60 años fue de un 11.5 %. No es fácil el cálculo de coberturas en mayores de 60 años, puesto que la recomendación de vacunarse va se había producido en temporadas anteriores, pero la comparación en la cohorte que se incorpora a la vacunación sigue otorgando un margen de mejora del 42,8 % respecto a los que se vacunan de gripe, y de un 88,5 % respecto al total de la población.⁵

En la Comunidad de Madrid, en el año 2005 se incluyó la vacuna de polisacáridos 23-valente en las recomendaciones de vacunación de adultos mayores de 59 años, administrándose junto a la vacuna antigripal. Previamente se había reforzado su administración a las personas mayores institucionalizadas. La cobertura acumulada de esta vacuna en mayores de 59 años en el año 2016 fue del 62,2%. En 2018 se indicó la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en mayores de 60 años no pertenecientes a grupos de riesgo.⁶

En España, el estudio de investigación auspiciado por SEGG denominado "Neumometro", con una metodología de encuesta telefónica en nueve oleadas entre el 8 de octubre y el 14 de diciembre de 2012 a una muestra de 6.600 personas mayores de 18 años, proporcionaba unos resultados desalentadores, con una cobertura del 3,4 % en el conjunto de España.⁷

En los Estados Unidos, datos analizados de la Encuesta Nacional de Salud del año 2018 (enero-septiembre) señalan que la cobertura de vacuna antineumocócica en mayores de 65 años fue del 68.7 % (IC95%: 67,22-70,10), similar al 69,1% de 2017 v manteniendo el incremento progresivo desde 1997 (42.4%), entendiendo como cobertura las personas de esa edad o mayores que hubiesen recibido 1 dosis de vacuna en cualquier momento de su vida. Los autores señalan la escasa satisfacción en general con las coberturas obtenidas en los adultos con las diferentes vacunas, a pesar de los esfuerzos realizados en la última década, lejos de los objetivos de salud establecidos en el informe Healthy People 2020, que se marcó, 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

Estas bajas coberturas vacunales determinan un elevado impacto sanitario (morbi-mortalidad evitable) y económico.

En Estados Unidos, el número de adultos que fallecen anualmente a consecuencia de una enfermedad inmunoprevenible es 350 veces mayor que en niños.

En EEUU se publicó en un indicador de salud que en 2019 un 46.8 (46.0-

47.7) de los mayores de 18 años recibió vacuna antigripal.^{9,10}

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).¹¹

En Europa, se estima que unas 40.000 personas fallecen cada año prematuramente por gripe.

De los pacientes que ingresaron en UCI por gripe, se serotipó una muestra, siendo un 99% gripe A. El exceso de mortalidad se observó sobretodo en mayores de 65 años (aunque también se observo en gente más joven. 12

Existen patrones epidemiológicos que asocian el exceso de mortalidad sobre lo esperado en mayores de 65 años con el periodo de máxima actividad gripal. 13

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.¹⁴

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

Es cierto que 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 la persona que debe recibir una vacuna o de su entorno familiar).

También es cierto que los adultos suelen restar importancia a un acto vacunal, o tener mayor temor a los posibles efectos adversos, pero no deia de ser menos cierto, como se describe en las conclusiones de un estudio promovido por el Grupo de Estudio de Vacunación en el Adulto en 2007, que la labor del médico como mediador e informador de la existencia de las vacunas y de sus beneficios sique siendo el principal eje en la comunicación con el paciente, con independencia de la tipología de la población v de sus características sociodemográficas.15

Es decir, si las coberturas de vacunación de los propios trabajadores sanitarios son tan bajas (31,1% durante la temporada gripal 2017-2018), será difícil de transmitir el firme compromiso de los profesionales sanitarios en educar a la población sobre los beneficios de las vacunas y fomentar la necesidad de su uso. En contraste, en la evaluación posterior de una campaña de concienciación sobre vacunación antigripal auspiciada por SEGG y llevada a cabo entre personal sanitario y personas mayores en el invierno de 2011, los profesionales de Medicina y Enfermería de los Centros de Salud donde se realizó la campaña afirman haberse vacunado en un porcentaje en torno al 60%. ¹⁶

2.4. Retos de vacunación¹⁷

- Aumentar la concienciación e importancia de la vacunación, estableciendo un soporte científico sólido.
- Aumentar la tasa de vacunación; Healthy people 2030: objetivo 70% de vacunación de la gripe.
- 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...
- Preveer la capacidad de vacunación con personal sanitario suficiente.

Bibliografía

- 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].
- 2. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. Lancet Infect Dis. 2002;2:659-66.
- 3. Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstein B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. Immun Ageing. 2007;4:9.
- 4. Ministerio de Sanidad y Política Social. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/ saludPublica/prevPromocion/ vacunaciones/coberturas.htm# decimo.
- Vacunación antigripal y antineumocócica. Evaluación de la temporada 2017/2018.
 Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.
- Dirección General de Salud Pública. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad. Madrid. Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2016. Sistema de Vigilancia de EDO. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. N.o 6. Volumen 23. Junio 2017.
- 7. Reporte interno Nielsen: Análisis campaña gripe SEGG, 2012 (datos no publicados).
- 8. Clark TC, Ward BW, Norris T, Schiller JS. Early Release of Selected Estimates Based on Data from the National Health Interview Survey, January-September 2017. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics vaccination. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/early release201702 about.pdf.
- National Center for Health Statistics. Percentage of receipt of influenza vaccination in the past 12 months for adults aged 18 and over (95% confidence intervals), United States, 2019 Q1, Jan-Mar—2020 Q2, Apr-Jun. National Health Interview Survey. Generated interactively: Apr 05 2021 from https://wwwn.cdc.gov/NHISDataQueryTool/ER_Quarterly/index_ quarterly.html
- Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the anti-vaccine movement, and vaccinomics. Vaccine. 2009;27:3240-4.
- 11. National Foundation for Infectious Diseases. Call to Action: Integrating Vaccines for Adults into Routine Care. Disponible en: www.nfid.org/pdf/publications/adultimmcta.pdf.
- 12. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza 2018-2019. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
- Nielsen J Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European allcause excess and infuenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should theburden of infuenza B be reconsidered? Clin Microbiol Infect. 2019 Feb 18. doi: 10.1016/j. cmi 2019 02 011
- 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/docsInclaSNS/P_ESPANNA_2008_2012_SF.xls.
- 15. Estudio de Conocimiento y Actitudes en la Vacunación del Adulto. The Nielsen Company para GEsVA, 2007. Disponible en: www.vacunacionadulto.org.
- 16. Reporte interno Nielsen: Análisis campaña gripe SEGG, 2012 (datos no publicados).
- 17. Healthy people 2020. Disponible en: https://health.gov/sites/default/files/2020-12/HP2020 EndofDecadeSnapshot.pdf

3 VACUNA ANTIGRIPAL

Esther Martínez Almazán

3.1. Epidemiología de la gripe

La gripe está causada por un virus perteneciente a la familia *Orthomy-xoviridae*—en humanos por los tipos A y B— que 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 determinado subtipo confiere escasa o nula protección frente a infecciones subsiguientes, a menudo causadas por diferentes variantes antigénicas.

La gripe estacional cursa en forma de brotes epidémicos de intensidad variable, que duran entre 5 y 7 semanas en la estación fría (diciembremarzo en el hemisferio norte).

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 antigénicos¹. Estas variaciones menores en virus humanos preexistentes de tipo A hacen necesaria la revisión y la actualización anual de las cepas vacunales que componen la vacuna antigripal.

Las pandemias se deben a variaciones mayores *shift*, que se producen por mecanismos de recombinación genética entre cepas humanas y cepas animales (aviar, porcina, etc.), dando lugar a una nueva cepa muy diferente a las que hasta ese momento habían circulado entre la población.

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

La gripe es una grave amenaza para la salud mundial que afecta a todos los países: según los cálculos de la OMS, cada año se registran en el mundo 1000 millones de casos, de los cuales entre 3 y 5 millones son graves, y entre 290.000 y 650.000 personas fallecen por causas respiratorias relacionadas con la gripe².

En España, la tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad en la temporada 2019-2020 fue de 2.160,8 casos

(IC 95%: 2.126,1-2.195,5) por 100.000 habitantes. Por grupos de edad, las mayores tasas de incidencia acu-mulada de gripe se observaron en el grupo de 0-4 años (6.244,7 casos/100.000 habitantes, seguido del grupo de 5-14 años (4.995,6 casos/100.000 habitantes). En los grupos de 15-64 años y mayores de 64 años, las tasas de incidencia acumulada de gripe fueron 1.640,2 y 545,4 casos/100.000 habitantes respectivamente.¹

De las 2.579 detecciones centinela identificadas a lo largo de la temporada 2019-20, el 57,4% fueron virus de la gripe A, el 42,4% virus tipo B y el 0,1% virus C. De los virus de la gripe A subtipados (93%), el 84% fueron A(H1N1)pdm09 y 16% A(H3N2). Respecto a los virus A, se caracterizaron 250 virus A(H1N1) y 58 A(H3N2), y respecto a los virus B se caracterizaron 84 virus del linaje Victoria y 1 del linaje Yamagata. Aún no se ha determinado la concordancia a de estos grupos con las cepas vacunales de la temporada 2019-20¹.

En la temporada 2020/21, a pesar de la realización regular y generalizada de pruebas para la detección del virus de la gripe, la actividad gripal notificada se ha mantenido en un nivel muy bajo, probablemente debido al im-pacto que las medidas de salud pública implementadas para la reducción de la transmisión de SARS-CoV-2 han tenido en la transmisión de la gripe³. En el contexto de la pandemia de COVID-19, los datos de gripe presentados deben interpretarse con cautela, especialmente en términos de patrones estacionales⁴.

3.2. Características clínicas de la gripe

El virus ataca el epitelio respiratorio y se adueña de la maquinaria de replicación de la célula hospedadora para producir una nueva progenie de partículas virales. Salvo en circunstancias excepcionales, el virus permanece restringido al epitelio respiratorio. Es la propia respuesta inmune del organismo infectado la que produce un número de citocinas proinflamatorias circulantes⁵, que son, en realidad, las encargadas de la mayor parte de los síntomas gripales sistémicos (fiebre, mialgia, malestar).

La infección por gripe en individuos sanos normalmente es un proceso no complicado de vías altas respiratorias que suele resolverse espontáneamente en un plazo de 1-2 semanas. Sus síntomas aparecen súbitamente tras 1-3 días de incubación, siendo los más frecuentes la fiebre y los escalofríos, mialgia, fatiga, cefalea, acompañados frecuentemente de tos seca, rinitis y odinofagia. No es infrecuente que las personas infectadas estén asintomáticas, aunque no por ello pierden la capacidad de infectar. La mavoría de las ocasiones, los pacientes mayores presentan una sintomatología más intensa que otros grupos de edad en el tracto respiratorio inferior, incluida tos productiva, dificultad respiratoria, respiración jadeante v dolor torácico. La presencia de fiebre no es tan común como en adultos jóvenes.

Sin embargo, una respuesta inmune inadecuada, como la que a menudo ocurre en las personas mayores, puede derivar bien en una neumonía vírica primaria, bien en una infección bacteriana secundaria⁶.

La neumonía es una complicación relativamente frecuente, predominantemente en los pacientes mayores con enfermedad cardiorrespiratoria crónica, mujeres embarazadas e individuos con algún tipo de inmunodepresión.

Las bacterias están presentes en un 75 % de los pacientes que presentan neumonía grave. En estos casos, cuando el paciente parece estar recuperándose de los síntomas gripales, se produce la recurrencia de los síntomas respiratorios. Las bacterias implicadas de forma más frecuente en estos procesos son Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae y, en menor medida. *Haemophilus influenzae*. Hav evidencias científicas que demuestran que la infección por el virus de la gripe provoca inmunodepresión y promueve activamente la patogenicidad de estas bacterias, con el incremento del impacto de la enfermedad. La edad avanzada es un importante factor de riesgo añadido en la enfermedad gripal, incluso en ausencia de otras afecciones subvacentes, a consecuencia del declive de la inmunidad celular. Si a ello unimos la mayor incidencia con la edad de otras condiciones médicas de carácter crónico, entenderemos que las muertes por gripe se incrementan con la edad, y alcanzan su mayor expresión en los mayores con enfermedad crónica asociada.

Otras complicaciones frecuentes de la gripe son las exacerbaciones de asma, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y de otros procesos pulmonares, como la fibrosis quística, neumonía criptogénica⁷.

La gripe aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares⁸ y de ictus⁹... En un reciente estudio, aproximadamente el 19% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en temporada son atribuibles a la gripe¹⁰. 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 por laboratorio de infección por gripe que durante el intervalo de control (20 ingresos/semana vs 3,3 ingresos/semana)¹¹.

3.3. Impacto sanitario y social de la gripe

Las epidemias de gripe se han identificado como causa mayor de morbilidad y de incremento de la mortalidad. Se estima que cada año, entre un 5 y un 15 % de la población del hemisferio norte contrae la gripe ².

El impacto económico total de una epidemia de gripe en los países industrializados puede llegar a 56,7 millones de euros por millón de habitantes. En la Unión Europea el coste directo de la gripe se estimó en 11.800 millones de euros. En España, se calcula que entre el 10 y el 14,8% de las incapacidades transitorias anuales son producto de la gripe¹².

Si consideramos que las personas mayores pueden llegar a perder el 2-3 % de la masa muscular por día de reposo encamado, se entiende la incapacidad que una infección gripal puede llegar a causar. De hecho, en Estados Unidos, la gripe y la neumonía se hallan entre las seis principales causas de incapacidad permanente en mayores de 65 años ¹³.

Un estudio realizado en nuestro país mostró que los pacientes vacunados contra la gripe presentaban una protección frente a la necesidad de ingreso en UCI o de ventilación mecánica, frente a neumonía bacteriana secundaria y al aumento de la dependencia. No ocasionó grandes ahorros en costes hospitalarios (o directos) pero si una significativa reducción del grado de severidad y de las complicaciones. Sería por tanto de interés, llevar a cabo más investigación sobre los costes indirectos de la vacunación 14.

En nuestra sociedad hay cierta tendencia a minusvalorar el impacto sanitario real que presentan las epidemias estacionales. Sin embargo, se ha estimado que la mortalidad acumulada de las epidemias estacionales del pasado siglo excedió a aquella provocada por las tres grandes pandemias que se produjeron en dicho siglo. Este hecho debe hacernos reflexionar acerca de que no solo las grandes pandemias, sino también los brotes anuales, deben considerarse como grandes amenazas a la salud pública. Las Autoridades Sanitarias son una pieza importante de la prevención de la gripe, pero la vigilancia epidemiológica y la efectividad de las medidas preventivas pasan por la actuación de todos los profesionales dedicados a la preservación y promoción de la salud¹².

3.3.1. Brotes

Los brotes de gripe estacional conllevan un incremento de la demanda asistencial, que supone un aumento espectacular de las visitas ambulatorias y de sobrecarga de los servicios de urgencia y la capacidad hospitalaria. En la temporada 2019/20 se notificaron 10 brotes confirmados de gripe en cuatro CCAA. Cinco de ellos tuvieron lugar en instituciones geriátricas y los otros cinco en instituciones sanitarias. En ocho brotes (80%) se identificó como agente causal el virus de la gripe tipo A no subtipado, y en 2 (20%) A(H1N1)pdm09¹.

3.3.2. Hospitalización

Las tasas de hospitalización asociadas con la gripe son máximas en el grupo etario por encima de 65 años, seguido del de 50-64 años, donde la prevalencia de personas con factores de riesgo es ya muy elevada (en torno al 40 %) y explica el incremento en las hospitalizaciones¹³ que además son más largas¹⁵. La gripe puede causar enfermedad grave a aquellos con mayor riesgo, que, junto con las personas de mayor edad, son los menores de 2 años. las embarazadas y las personas de cualquier edad que presenten una condición médica crónica en su salud.

Con datos del Sistema de Vigilancia de la gripe en España, se estima que los casos de hospitalización grave son del 18,9% en personas de 65 años y más y que la mortalidad de éstos en la hospitalización es del 18% ¹⁶.

Durante la temporada 2019-20 la tasa acumulada de casos hospitalizados confirmados de gripe independientemente de su gravedad (Chosp) fue de 59,9 casos/100.000 habitantes (IC 95%: 45,9-78,1), por lo que se estima que en la temporada 2019-20 se produjeron en España 27.657 hospitalizaciones con gripe confirmada. La tasa acumulada de casos

graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG) fue de 17.7 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 13.7 - 23.0), la tercera más elevada desde la temporada 2013-14. La mediana de edad fue de 63 años (RIC: 44-77), concentrándose la mayor proporción de casos en los mayores de 64 años (47%). En el 89.7% se identificó el virus A. siendo el 87% A(H1N1) pdm09, entre los subtipados. Un 80% de pacientes presentaba factores de riesgo de complicaciones de gripe. La gravedad clínica en términos de porcentaje de admisión en UCI (24,7%) y tasa de letalidad (13,1%) similar a la de la temporada 2014-15¹.

3.3.3. Mortalidad

Estudios recientes han consequido relacionar los brotes anuales de gripe con un exceso de mortalidad durante los meses invernales en población de avanzada edad debido a cardiopatía isquémica, infarto, exacerbaciones diabéticas e insuficiencia cardiaca congestiva^{17,18}. En uno realizado en nuestro país, el diagnostico de gripe (con el código de ICD 9 CM 488), el sexo masculino, la edad y las condiciones clínicas de riesgo asociados, mostraron una relación directa con la mortalidad intrahospitalaria¹⁵. Más del 90% del exceso de mortalidad atribuible a la gripe se produce en población por encima de los 65 años, por lo que la prevención, el diagnóstico y un abordaje terapéutico adecuado de la enfermedad repercuten significativamente en el bienestar de estas personas¹⁹.

En la temporada 2019/20 en España, las defunciones en CGHCG se concentraron fundamentalmente en los mayores de 64 años (76%), siendo

la mediana de edad de 77 años (RIC: 65-85). El 95% de los casos fatales presentó algún factor de riesgo de complicaciones¹. El sistema MOMO (Monitorización de la mortalidad diaria) estimó un exceso de mortalidad por todas las causas que se concentró en los mayores de 64 años. coincidiendo con el desarrollo de la onda epidémica gripal²⁰. Y posteriormente, un exceso de mortalidad mucho mayor, coincidiendo con la pandemia de COVID-19, que se concentró principalmente en los mayores de 64 años, aunque también se observó excesos en el grupo de 15-64 años. Datos similares se han informado en varios países europeos²¹.

3.4. La vacunación, clave para el control de la gripe

La vacunación es un componente principal de la salud primaria y un derecho de los ciudadanos, siendo una pieza clave y esencial en la prevención y control de las enfermedades infecciosas.

Es el método con una mejor relación coste-efectividad de prevención primaria de la gripe. La vacuna de la gripe (VG) reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, obteniendo mayor beneficio los pacientes de alto riesgo y con síndrome coronario agudo²². En un subestudio del PARADIGM-HF, disminuyó el riesgo de muerte por insuficiencia cardiaca²³.

El beneficio de la vacunación en mayores que viven en la comunidad redujo un 27% el riesgo de hospitalización, y un 48% el riesgo de muerte²⁴. Y también en ancianos institucionalizados²⁵ además de los anteriores

beneficios clínicos, la vacuna se ha asociado a una reducción de costes relacionados con la hospitalización. En un estudio realizado en nuestro país en las temporadas 2013-2014 y 2015-2016, se obtuvo una reducción del 2,5% en costes directos de hospitalización por gripe, sobre todo debida a menos ingresos en la UCI, y en costes indirectos, con una diferencia del 50% de años de vida perdidos por muertes relacionadas con gripe¹⁴.

La intención de cualquier inmunización frente a un agente infeccioso es replicar la respuesta inmune que se produciría tras una infección natural. En la gripe se ha venido considerando que el parámetro adecuado sobre el que se sustenta la eficacia vacunal es la inducción y la presencia en suero de anticuerpos neutralizantes del virus. Estos anticuerpos encuentran su diana en las glicoproteínas de la cubierta viral, la neuraminidasa (NA) y la hemaglutinina (HA), fundamentalmente esta última. Se ha establecido que la presencia de anticuerpos circulantes específicos anti-HA protege frente a la gripe, y específicamente frente al desarrollo de neumonía grave, va que estos anticuerpos tienen capacidad de pasar desde la sangre al tejido pulmonar.

La mayor parte de los adultos desarrollan altos títulos de anticuerpos tras una dosis de vacuna. Estos anticuerpos únicamente son protectores frente a los virus de la gripe similares a los incluidos en la vacuna. Aunque la capacidad protectora de la vacuna estándar es mayor en personas más jóvenes y con mejor estado de salud, en los mayores de 65 años es menos efectiva en la prevención de la enfermedad, pero muy efectiva en prevenir las complicaciones asociadas^{26,27}.

Las vacunas antigripales actuales se formulan de acuerdo con las recomendaciones que anualmente emite la OMS (en febrero para el hemisferio norte) para la composición de la vacuna que será utilizada en la temporada siguiente, a tenor del análisis de las cepas más prevalentes en la temporada inmediatamente anterior.

Estas recomendaciones se construven a partir de las siguientes fuentes de información: vigilancia epidemiológica de la gripe, caracterización antigénica y genética de los virus detectados, estudios serológicos, efectividad vacunal, resistencia a antivirales, y otros²¹. Hay que tener en consideración que la actividad gripal casi ha desaparecido desde mediados de marzo de 2020 y por tanto, en la última temporada las predicciones se han realizado con escasos aislados virales en la temporada previa, en plena pandemia de COVID. Se han podido estudiar y caracterizar genética v antigénicamente bastantes menos muestras que otros años, por lo que la incertidumbre respecto a la circulación de virus gripales en la próxima temporada es más elevada que en las anteriores temporadas.

3.4.1. Composición de la vacuna antigripal para la temporada 21/22 en el hemisferio norte

La composición recomendada de las vacunas tetra y trivalente, según el modo de producción incluyen cambios mayores respecto a las vacunas usadas en la temporada anterior con

sustitución de las cepas del virus A (en rojo las nuevas, con la cepa cambiada para la temporada 21/22), e incluyen solo el componente Victoria del virus B, además de ambos virus A². Ver tabla 1.

3.4.2. Vacuna antigripal trivalente de altas dosis (IIV3-HD)

Una reciente revisión sobre la eficacia y efectividad de la vacuna antigripal de altas dosis comparada con la vacuna a dosis estándar (con estudios realizados en distintas temporadas gripales) mostró de manera consistente una mayor eficacia de la vacuna de altas dosis en la prevención de hospitalizaciones por enfer-

medad cardiorrespiratoria, neumonía y por todas las causas, previniendo la gripe y sus compli-caciones graves en sujetos de 65 y más años, siendo superior frente a la estándar en un 40% para prevención de neumonía, 18% para eventos cardiorrespiratorios y alrededor del 7% para evitar ingresos por cualquier causa. La eficacia de la vacuna de alta dosis fue independiente de la edad, la comorbilidad o la fragilidad de los receptores y del tipo de vacuna recibida en la temporada previa ²⁸.

Un estudio observacional mostró una mayor efectividad de la vacuna trivalente de altas dosis reduciendo un 27% las hospitalizaciones o visitas a urgencias entre los sujetos de entre 75 y 84 años, y hasta en el 35,6% entre

Tabla 1. Composición de la vacuna antigripal para la temporada 21/22 en el hemisferio norte

Vacunas antigripales tetravalentes, producidas en huevo

Cepa análoga a A / Victoria / 2570/2019 (H1N1)pdm09, (nueva)

Cepa análoga a A / Cambodia / e0826360 / 2020 (H3N2), (nueva

Cepa análoga a B / Washington / 02/2019 (linaje B / Victoria)

Cepa análoga a B / Phuket / 3073/2013 (linaje B / Yamagata)

Vacunas antigripales, producidas en cultivos celulares o recombinantes

Cepa análoga a A / Wisconsin / 588/2019 (H1N1) pdm09, (nueva)

Cepa análoga a A / Cambodia / e0826360 / 2020 (H3N2), (nueva)

Cepa análoga a B / Washington / 02/2019 (linaje B / Victoria)

Cepa análoga a B / Phuket / 3073/2013 (linaje B / Yamagata)

Vacunas antigripales trivalentes, producidas en huevo

Cepa análoga a A / Victoria / 2570/2019 (H1N1)pdm09, (nueva)

Cepa análoga a A / Cambodia / e0826360 / 2020 (H3N2), (nueva)

Cepa análoga a B / Washington / 02/2019 (linaje B / Victoria)

Vacunas antigripales trivalentes producidas en cultivos celulares o recombinantes

Cepa análoga a A / Wisconsin / 588/2019 (H1N1)pdm09, (nueva)

Cepa análoga a A / Cambodia / e0826360 / 2020 (H3N2), (nueva)

Cepa análoga a B / Washington / 02/2019 (linaje B / Victoria)

los sujetos de 85 años y más, debido a que en estos grupos etarios la vacuna de dosis estándar (DS) es menos efectiva comparativamente²⁹.

Recientes estudios de laboratorio han demostrado que algunos virus de la gripe presentan cambios cuando se cultivan en huevos, pudiendo repercutir en la efectividad de las vacunas tradicionalmente basadas en este método. Izurieta 2019 et al comparó la efectividad de la vacuna antigripal producida en cultivos celulares, frente a las producidas en huevos embrionarios en mavores de 65 años del programa Medicare de E.E.U.U. y observó 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%) siendo este último dato bastante significativo, va que esta última es una de las vacunas específicamente dirigidas al grupo de edad de mayores de 65 años³⁰.

En otro estudio realizado en ancianos institucionalizados, la vacuna de HD también resultó ser más eficaz que la de dosis estándar, y disminuyó el riesgo de hospitalización por causa respiratoria²⁵.

3.4.3 Necesidad de vacunas tetravalentes

Desde 2004 se hizo evidente la dificultad de predecir la dominancia de uno de los dos linajes existentes de virus B (Yamagata y Victoria) que aparecieron a finales de los 80.

 La diferencia antigénica es tal que la inmunización frente a una cepa de uno de los dos linajes no produce suficiente respuesta cruzada frente al otro y su deriva antigénica es distinta.

- Además, la prevalencia de estos dos linajes varía anualmente de una región geográfica a otra y hay años que circulan los dos linajes en la misma estación gripal.
- Estos factores hacen que algunos años la cepa estacional B dominante no coincida con la incluida en la vacuna. Dicho fenómeno se conoce como discordancia o mismatch antigénico y es el principal responsable de la disminución de efectividad de la vacuna (del 86 al 31 %).

En España, en cinco de las últimas 10 temporadas ha existido discordancia entre las cepas de gripe contenidas en la vacuna y las circulantes, lo que incide en una disminución de la efectividad de la vacuna. La vacuna tetravalente incluye las mismas cepas que las trivalentes más una cepa B adicional de los otros linajes de B.

Las ventajas de las vacunas tetravalentes frente a las trivalentes son:

 Mejora de la prevención de la gripe al evitar la falta de concordancia del virus B (al obtenerse una protección inmunológica frente al segundo linaje de la gripe B), especialmente en aquellas temporadas en las que este tipo de gripe predomina en la población general. En aquellas temporadas en las que la circulación de cepas B sea escasa, la vacuna tetravalente actuaría preparando al sistema inmunológico para hacer frente a la posible aparición de los nuevos linajes en la siguiente temporada gripal. Además, en comparación con las vacunas trivalentes, las vacunas tetravalentes permiten aumentar el nivel de protección sin modificar el perfil de seguridad o inmunogenicidad.

- Incremento de la confianza y la aceptabilidad de la vacuna antigripal entre la población general: al utilizar la vacuna trivalente y producirse discordancia antigénica, parte de la población vacunada puede infectarse por esta cepa y percibir la escasa eficacia de la vacuna administrada, disminuyendo la percepción global del valor epidemiológico de su utilización.
- 3. La vacuna tetravalente es una intervención coste-efectiva (ahorro en los costes de asistencia y hospitalización de los pacientes no protegidos por la vacuna trivalente) como lo demuestran diferentes estudios³¹. En uno de ellos, realizado en España, la razón costeefectividad incremental (ICER) fue de 8.748 €/año de vida ajustado por calidad (AVAC)³². Otro estudio más reciente ha analizado el impacto en salud y económico que hubiera supuesto reemplazar la trivalente por la tetravalente y concluye que el cambio de la QIV especialmente en población de 65 y más es una medida coste efectiva para el sistema de salud español (con un ahorro superior a 21.5 millones de euros por año en términos de prevención de casos de influenza, consultas externas, hospitalizaciones y muertes, con los costes directos, así como en perdidas productivas) 33.

Estas ventajas están posicionando a

la vacuna tetravalente de altas dosis en el estándar de prevención frente a la gripe en población mayor. Desde mayo de 2020 está autorizada y comercializada en España por lo que se debería ir incrementando su disponibilidad y uso en las próximas temporadas.

3.4.4. Vacunas autorizadas en España

Para la inmunización de las personas mayores suelen usarse vacunas inactivadas que pueden ser:

Vacunas con virus enteros inactivados.

Vacunas con virus inactivados y fraccionados de administración intradérmica y/o SC.

- Vacunas con virus inactivados y fraccionados de administración intradérmica.
- Vacunas con antígenos de superficie o subunidades de la envoltura viral (NA y HA).
- Vacunas con antígenos de superficie y adyuvante.
- Vacunas con antígenos de superficie en virosoma.

Las vacunas autorizadas y/o comercializadas en España cada temporada se pueden consultar en la página del Ministerio de Sanidad y de la Agencia Española de Medicamentos y Producto Sanitarios (AEMPS) en https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html³⁴. Ver Tabla 2.

3.4.5 Pauta de vacunación

Se recomienda la administración

anual de 1 dosis de vacuna antigripal, vía IM en deltoides, durante la campaña de vacunación o en cualquier momento posterior, si no se ha podido practicar la vacunación en las fechas previstas.

El porcentaje de población protegida tras la vacunación anual disminuye con el tiempo, por lo que se recomienda la vacunación anual incluso en los supuestos en que la formulación de los virus que componen la vacuna sea igual a la del año anterior.

El retraso en alcanzar el pico epidémico puede justificar prolongar la campaña de vacunación o utilizar aquellas vacunas que proporcionen una respuesta inmunológica más robusta.

3.4.6. Efectividad vacunal

La efectividad vacunal (EV) de la vacuna antigripal tiene una alta

variabilidad en función de aspectos relacionados con la vacuna (similitud entre las cepas vacunales y las circulantes salvaies, el tipo de vacuna atenuada o inactivada, la presencia de advuvantes o la vía de administración). Además, existen también tres aspectos fundamentales no directamente relacionados con la vacuna en sí: el virus (su transmisibilidad, su virulencia, su comportamiento epidemiológico), el individuo (edad, comorbilidad, riesgo de exposición) y el objetivo de prevención perseguido (diagnóstico confirmado, enfermedad clínica, complicaciones o fallecimientos).

La mayor parte de los adultos desarrollan altos títulos de anticuerpos tras una dosis de vacuna. Estos anticuerpos únicamente son protectores frente a los virus de la gripe similares a los incluidos en la vacuna.

Aunque la capacidad protectora de la

Tabla 2. Vacunas antigripales autorizadas en España

Nombre comercial	Componentes	Vía de administración	Tipo de vacuna	Compañía
Chiroflu	Gripe	IM	Proteinas	Novartis
Chiromas	Gripe	IM	Proteinas	Novartis
Fluad Tetra	Gripe	IM	Virus inactivados	Seqirus
Fluarix Tetra	Gripe	IM	Virus inactivados	GSK
Flucelvax Tetra	Gripe	IM	Proteinas	Seqirus
Influvac Tetra	Gripe	IM/SC	Proteinas	Mylan
(Fluenz Tetra)	Gripe	NS	Virus inactivados	AstraZeneca
Vaxigrip Tetra	Gripe	IM	Virus inactivados	Sanofi Pasteur
Efluelda	Gripe	IM/SC	Virus inactivados	Sanofi Pasteur
(Supemtek)	Gripe	IM	ADN Recombinante	Sanofi Pasteur

Vía de administración: IM intramuscular, IN intranasal, SC subcutánea

Vacunas autorizadas en España. Entre paréntesis las que no están comercializadas a 8 junio de 2021. Modificado de : https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html vacuna es mayor en personas más jóvenes y con mejor estado de salud, en los mayores de 65 años es menos efectiva en la prevención de la enfermedad, pero muy efectiva en prevenir las complicaciones asociadas^{26,27}.

En la última revisión de la Cochrane 35 se resumen los estudios que examinan los efectos de la inmunización de las personas a partir de los 65 años de edad con la VG. Las vacunas inactivadas pueden reducir la proporción de personas de edad avanzada que tienen gripe y enfermedad similar a la gripe (ESG). Los adultos mayores que reciben la VG pueden presentar un riesgo menor de gripe (del 6% al 2.4%) y probablemente de ESG en comparación con los que no la reciben en el curso de una única estación de gripe (del 6% al 3,5%). La evidencia sobre el riesgo menor de gripe v ESG con la vacunación es limitada por los sesgos en el diseño o la realización de los estudios. La falta de detalles con respecto a los métodos utilizados para confirmar el diagnóstico de la gripe limita la aplicabilidad de este resultado.

La EV de las vacunas inactivadas en adultos sanos, con edades entre 16-18 y 59-65 años, oscila en función de la existencia de *mismatch* en la temporada. La EV para prevenir gripe confirmada por laboratorio fue del 62-75% en temporadas con buena concordancia entre cepas vacunales y circulantes e inferior (50-51%) en temporadas con discordancia³⁵. Para facilitar la medición del resultado (padecer la gripe) que se persigue prevenir, se utilizan aproximaciones que introducen, en mayor o menor medida, un sesgo de información

(que disminuye la estimación de la EV v aumenta la probabilidad de no encontrar un efecto beneficioso de la vacunación aun cuando este sí existe). A pesar de esta dilución del efecto que dificulta encontrar beneficios de la vacunación para prevenir complicaciones, cuando se analizan casos hospitalizados de gripe, el hecho de estar vacunado es un signo independiente de buen pronóstico, con una EV del 58 % para prevenir la gravedad en los hospitalizados (ingreso en UCI o muerte). En el grupo de mayores de 65 años. la EV para prevenir la gravedad es aún mayor (85%)⁴⁰. Varios estudios concluyen que la vacunación es eficaz para reducir las tasas de consultas, hospitalización y mortalidad, tanto en poblaciones de personas mayores que viven en la comunidad como en institucionalizados 25,28.

Datos de la temporada 2019/20 en España muestran que la EV frente a infección confirmada por laboratorio fue moderada (entre 50-60%) frente a los virus A(H1N1)pdm09 y B, y baja o nula, dependiendo del grupo de edad, frente al virus A(H3N2). Y aun así el impacto del programa de VG entre mayores de 64 años fue muy positivo, siendo capaz de prevenir un 26% de hospitalizaciones con gripe, 40% de las admisiones en UCI y un 37% de las defunciones por todas las causas atribuibles a gripe que se estima ocurren en hospitales 1.

En los últimos años se han desarrollado distintas estrategias para solventar el problema de la peor respuesta en la vacunación de las personas mayores, como por ejemplo:

a. Incluir adyuvantes en la formulación de las vacunas para incrementar la respuesta inmune tras la vacunación de gripe. El más experimentado y de seguridad probada en vacunas de gripe es el MF59. El MF59 contiene también dos surfactantes no iónicos. Tween 80 y Span 85, que sirven para estabilizar de manera óptima las gotas de la emulsión del MF59. Este adyuvante induce la secreción de citocinas, aumentando el reclutamiento de células inmunitarias en el lugar de invección, lo cual permite una mayor captación del antígeno por los monocitos en el sitio de invección y finalmente su diferenciación hacia células dendríticas, que constituyen el tipo celular de referencia para el cebado de los linfocitos T sin activación. previa. La vacuna advuvada induce una respuesta inmune de larga duración de las células de memoria, niveles elevados de anticuerpos protectores y un mayor grado de reactividad cruzada³⁶.

- b. Las vacunas virosómicas incorporan los antígenos en virosomas (pequeñas vesículas fosfolipídicas que imitan al virión), con la intención de mejorar la exposición del antígeno al sistema inmune. Esta formulación permite tener vacunas que imitan la estructura y disposición de las de virus enteros sin el componente reactógeno de las proteínas internas del virus, pero simulando viriones completos que modifican la vía de procesamiento del antígeno, lo cual se traduce en una inmunogenicidad reforzada.
- c. Incrementar la dosis de antígeno hasta 4 veces la de las vacunas convencionales ³⁷.
- d. Utilizar la vía intradérmica: se ha demostrado una mayor respuesta

inmune de las vacunas de administración intradérmica cuando se comparan con las vacunas clásicas, beneficio que se produce especialmente en las personas mayores ³⁸.

3.4.7. Seguridad vacunal

La seguridad de VG inactivadas es, en general, excelente, y en ningún caso pueden provocar la gripe. Los profesionales sanitarios deben conocer el bajo riesgo y el importante beneficio esperado de la VG para evitar así inseguridad en su indicación a pacientes con patologías severas y disipar reticencias en los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes que se producen son locales, 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 ³⁹.

Cada año se distribuyen más de 300 millones de dosis, y los efectos adversos graves son extremadamente raros. Se han descrito casos de Síndrome de *Guillain-Barré* en vacunas con cepas que contienen hemaglutinina porcina.

No se ha observado ningún incremento o recrudecimiento de enfermedades autoinmunes asociado a la vacunación antigripal. Tras la vacunación pueden producirse falsos positivos en la serología del VIH, el HTLV-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Respecto al tipo de vacuna:

En un metaanálisis que evalúa 64 ensayos clínicos, con más de 20.000

adultos vacunados con vacunas antigripales adyuvadas con MF59, se ha observado que estas presentan una mayor tasa de reacciones locales y sistémicas que las vacunas no adyuvadas en los 3 días siguientes a la administración de la vacuna.

La tasa de acontecimientos adversos observados en los receptores de vacunas tetravalentes y trivalentes son similares.

Con la vacunación intradérmica se observa una reactogenicidad diferente a la de la administración clásica SC o IM, con mayor proporción de reacciones eritematosas mayores de 5 cm de diámetro durante más de 3 días y fiebre mayor de 24 h (0,2 % vs. 0 % y 1,5 % vs. 0 %, respectivamente).

Las vacunas antigripales inactivadas están contraindicadas en pacientes con anafilaxia a las proteínas del huevo, o en aquellos con historial de reacciones alérgicas subsiguientes a un acto vacunal. En estos pacientes están indicadas las vacunas de cultivos celulares. Pueden contener trazas de antibióticos aminoglicósidos.

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

3.4.8 Coberturas de vacunación

En diciembre de 2009, el Consejo de la Unión Europea adoptó la recomendación de estimular a los países miembros a ejecutar los planes y acciones necesarios para conseguir elevar las tasas de cobertura de vacunación antigripal en los grupos de riesgo (incluidos los mayores de 65 años) de forma inmediata, con el propósito de alcanzar el objetivo del 75% en la temporada invernal de 2014-2015. Igualmente, se fomenta la recomendación de vacunación para todos los trabajadores sanitarios, actualmente con coberturas muy bajas de vacunación.

A pesar de que existen variaciones importantes entre las diferentes comunidades autónomas españolas con políticas vacunales propias, España es uno de los países de Europa con coberturas de vacunación gripal más elevadas en los mayores, solo por detrás de Holanda y Reino Unido, y en niveles similares a Irlanda, Italia y Francia⁴⁰.

En España, los objetivos del Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) para la temporada 2019-2020 se estipuló en lograr un 65% de cobertura en los mayores de 65 años y en la población con patología crónica de riesgo, así como alcanzar un 40% de cobertura entre el personal sanitario. Finalmente, se alcanzó una cobertura del 53,5% en mayores de 65 años, del 40,5% en personal sanitario y el 48,5% en embarazadas. A pesar de ser unos resultados por debajo de lo deseado, se evitaron un 26% de las hospitalizaciones, un 40% de ingresos en UCI y un 37% de muertes atribuibles a la gripe. Estos datos confirman coberturas de vacunación lejos de los obietivos, con una tendencia descendente desde la temporada 2009-2010, con un 65,7 % de cobertura, y

lejos de la temporada 2005-2006, donde se alcanzó un 70.1 % ¹.

En la campaña 2020/2021, los objetivos de cobertura vacunal propuestos en nuestro país han sido más ambiciosos y en concordancia con los propuestos por la OMS de alcanzar al menos un 75% para mayores de 65 años y personal sanitario, ante el desafío de la coexistencia de la epidemia de la gripe con la pandemia de COVID-19. El hecho de que la actividad gripal notificada se haya mantenido a un nivel muy bajo nos debe hacer reflexionar sobre el gran impacto que las medidas de salud pública implementadas para la reducción de la transmisión de SARS-CoV-2 han tenido en la transmisión de la gripe, entre las que se encontraron las coberturas vacunales masivas de la población vulnerable y profesionales sanitarios49

Por lo tanto, mejorar la cobertura y efectividad de vacunación continúa siendo un objetivo fundamental de salud pública. La información es escasa sobre los factores que contribuyen a las bajas coberturas de vacunación antigripal en los distintos países o regiones, pero algunas intervenciones sí que parecen ser capaces de incrementar las ratios de vacunación. En primer lugar, es fundamental que exista disponibilidad de la vacuna pues no han sido infrecuentes las brechas en el sumi-

nistro de los preparados.

La publicitación por parte de las instituciones públicas de las campañas es un factor importante.

Una buena estrategia para modificar de manera eficaz las frecuentes actitudes negativas de las personas mayores frente a la vacunación es informarles sobre el significativo aumento de riesgo de eventos vasculares (infarto de miocardio e ictus isquémico) que suceden a la gripe y como el aumento de la tasa de vacunación en ancianos vulnerables puede mejorar la morbimortalidad asociada a la gripe 43.

En la tabla 3 se relacionan algunas estrategias diseñadas para la consecución de coberturas vacunales elevadas. Igualmente importante es el adecuado registro (individual y poblacional) de las dosis de VG administradas en cualquier dispositivo sanitario o social que permitiera un correcto cálculo de la cobertura vacunal alcanzada cada temporada.

3.4.9 Vacunación antigripal. Recomendaciones de la SEGG

Finalmente, y para concluir, de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales, la SEGG recomienda la VG en las situaciones indicadas en la tabla 4.

Tabla 3. Estrategias para mejorar la cobertura de vacunación antigripal

Lugar/Grupo	Estrategia
Lugai/Grupo	a) Vacunación oportunista: 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:
	Desde las sociedades científicas,
	colegios de médicos/enfermería y
	asociaciones de pacientes
	2. Divulgación de la campaña en medios
	de comunicación
	3. Educación sanitaria individualizada
Centros sanitarios	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
Ocataca anno actions de constitue a	convivientes de población de riesgo
Centros proveedores de servicios a	Ofertar la vacunación a los servicios sociales
poblaciones de riesgo	que trabajan con colectivos de riesgo
	(residencias, centros de día, hemodiálisis y
Personal sanitario	centros recreativos).
reisonai sanitano	a) Ofrecimiento de la vacuna y
	programación en el centro de trabajo
	b) Campañas de formación y
	sensibilización específicas para personal sanitario
	c) Incentivos

Tabla 4. Recomendaciones sobre vacunación antigripal de la SEGG

Personas con alto riesgo de padecer complicaciones

- 1. Universal a todas las personas de 60 años o más, recomendándose la incorporación progresiva a partir de los 50 años
- 2. Residentes en las instituciones cerradas
- 3. Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión arterial aislada) o respiratorias (incluyendo asma, displasia broncoplulmonar 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 cróñnicas y otras que comprometen el aparato respiratorio por aumento de secreciones o disfunción neuromuscular (lesión medular, disfunción cognitiva, enfermedades neuromusculares).

Personas que pueden transmitir la gripe a individuos de alto riesgo de complicaciones

- 1. Personal sanitario y estudiantes en prácticas de cualquier servicio asistencial, tanto hospitalario como ambulatorio
- 2. Personal de instituciones donde residen individuos de alto riesgo (centros geriátricos, de crónicos, discapacitados)
- Cuidadores y voluntariado de sujetos de alto riesgo en instituciones, hospitales o domicilio
- 4. Visitadores médicos
- Contactos domiciliarios de individuos de alto riesgo (incluidos niños mayores de 6 meses)

Colectivos que realizan servicios esenciales para la comunidad

- Policía, Bomberos, Protección Civil, Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado nacionales, autonómicos o locales
- 2. Traba jadores 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

Bibliografía

- 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
- Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021 2022 northern hemisphere influenza season [Internet]. [cited 2021 Mar 25]. Available from: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/202102_recommendation. pdf?ua=1
- Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. [cited 2021 Mar 25]. Available from: https://vgripe.isciii.es/inicio.do;jsessionid= 4AF7FB74A7AEDEB19BF7F6ECDB342EC5
- 4. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal Influenza Activity during the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. Vol. 323, JAMA Journal of the American Medical Association. 2020.
- Lamb RA KRM. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In Knipe DM, Howley PM, Fields BN, editors, Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Press. 1996e.
- Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. The American Journal of Medicine. 1987;82(6 SUPPL. 1).
- 7. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, Mushtaq A, Soubani AO. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. Vol. 131, Postgraduate Medicine. 2019.
- 8. 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;51(3).
- 9. Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H, Elkind MSV. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2018;5(4).
- 10. 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 Cardiology. 2019;4(4).
- 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
- 12. 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. 2013. 1–39.
- 13. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. Journal of Infectious Diseases. 2000;181(3).
- Torner N, Navas E, Soldevila N, Toledo D, Navarro G, Morillo A, et al. Costs associated with influenza-related hospitalization in the elderly. Human Vaccines & Immunotherapeutics [Internet]. 2017 Feb 7;13(2):412–6. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/ 10.1080/21645515.2017.1264829
- 15. San-Román-Montero JM, Gil Prieto R, Gallardo Pino C, Hinojosa Mena J, Zapatero Gaviria A, Gil De Miguel A. Inpatient hospital fatality related to coding (ICD-9-CM) of the influenza diagnosis in Spain (2009-2015). BMC Infectious Diseases. 2019;19(1).

- Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A, System S, Moreno A. Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010-2016. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2018 Jan 1;12:161–70.
- 17. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. Epidemiology and Infection. 2005;133(2).
- 18. Wong JY, Goldstein E, Fang VJ, Cowling BJ, Wu P. Real-time estimation of the influenza-associated excess mortality in hong kong. Epidemiology and Infection. 2019;147.
- 19. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. Vol. 4, Lancet Infectious Diseases. 2004
- Informes MoMo 2020 [Internet]. [cited 2021 Mar 27]. Available from: https://www.isciii.es/ QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Mo Mo/Paginas/Informes-MoMo-2020.aspx
- 21. WHO | Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [Internet]. [cited 2021 Mar 27]. Available from: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
- 22. 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).
- 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).
- 24. 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).
- 25. 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. The Lancet Respiratory Medicine. 2017;5(9).
- 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).
- 27. 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.
- 28. De Miguel ÁG, Marguello ER, Domingo JD, de Lejarazu RO, Torres FM. High-dose trivalent influenza vaccine. Efficacy and effectiveness. Revista Espanola de Quimioterapia. 2020;33(4).
- Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, et al. Comparative effectiveness
 of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and
 older from 2012 to 2013 using Medicare data: A retrospective cohort analysis. The Lancet
 Infectious Diseases. 2015;15(3).
- 30. 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;220(8).
- 31. Van Bellinghen LA, Meier G, van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: A lifetime multi-cohort model. PLoS ONE. 2014;9(6).

- 32. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost–effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2016;12(9).
- 33. Crépey P, Redondo E, Díez-Domingo J, de Lejarazu RO, Martinón-Torres F, de Miguel ÁG, et al. From trivalent to quadrivalent influenza vaccines: Public health and economic burden for different immunization strategies in Spain. PLoS ONE. 2020;15(5).
- 34. Vacunas autorizadas y/o comercializadas en España. Ministerio de Sanidad y de la Agencia Española de Medicamentos y Producto Sanitarios (AEMPS) en https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html
- 35. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Mar 13];(2). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858. CD001269.pub6
- 36. López Mongil R; López Trigo JA, Mariano Lázaro A, Mato Chaín G, Ramos Cordero P, Salleras Sanmartí L. Vacunación frente a la gripe estacional en las personas mayores. Evaluación de la vacuna adyuvada. Informe de posicionamiento medes_medicina en español. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2017;52(2):1–14
- 37. Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. New England Journal of Medicine. 2014;371(7).
- 38. Chi RC, Rock MT, Neuzil KM. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in healthy older adults. Clinical Infectious Diseases. 2010;50(10).
- 39. 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).
- 40. De Lejarazu RO, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica Monografias. 2015;33(7).
- 41. Comisión de Salud Pública. Recomendaciones De Vacunación Frente a La Gripe. 2020;1–5. Available from: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Calendario_Todalavida.htm
- 42. Española De Medicina Preventiva S, Salleras L, Arrazola P, Bayas JM, Campins M, Castrodeza J, et al. 2014 ESPECIAL CONSENSO DE VACUNAS [Internet]. 2012.
- 43. Schattner A. Cardiovascular-targeted patient education and uptake of influenza vaccination in elderly patients. Patient Education and Counseling. 2020 May 1;103(5):1052–4.
- 44. Mato Chaín G, Mariano Lázaro A, Alcudia Pérez F, Verdejo Bravo C. Vacunación antigripal en personas mayores. Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia. 2011;46(2):89–95.
- 45. Ministerio de Sanidad. Nota informativa en relación a a la vacuna frente a gripe y Covid-19.3 de Junio 2020. 2020; Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/ salud Publica/prevPromocion/vacunaciones/docs/COVID-19_Vacunaciongripe.pdf
- 46. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. 2020;
- 47. Salem ML, El-Hennawy D. The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19. Vol. 140, Medical Hypotheses. Churchill Livingstone; 2020. p. 109752.
- 48. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Hofmann Bowman MA. Impact of the Influenza Vaccine on COVID-19 Infection Rates and Severity. American journal of infection control [Internet]. 2021 Feb 22; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631305
- 49. Uyeki TM, Wentworth DE, Jernigan DB. Influenza Activity in the US During the 2020-2021 Season. JAMA. Published online May 24, 2021. doi:10.1001/jama.2021.6125

4 VACUNA FRENTE A NEUMOCOCO

Eva Mª. López Álvarez

El Streptopccoccus pneumoniae (neumococo) es la bacteria causante de la enfermedad neumocócica, es un organismo gram positivo anaerobio facultativo, fue aislada por primera vez por Pasteur en 1881. Se describe su asociación con neumonía lobar en 1883 por Friedlander y Salomon. Entre 1915–1945 se consigue describir la estructura química y la antigenicidad de los polisacáridos capsulares, la asociación con su virulencia y el papel de los polisacáridos bacterianos en la enfermedad en humanos^{1,2,14}.

Hasta 1940 se habían descrito más de 80 serotipos¹ actualmente hay descritos mas de 90²0. Desde principios del siglo 20 se llevan acabo investigaciones para desarrollar una vacuna frente al neumococo, perdiendo interes ante la aparición de la penicilina hasta finales de los 60 al observarse la alta mortalidad a pesar de la antibioterapia y la aparición cada vez mas elevada de resistencias. En 1977 fue aprobada la primera vacuna en EEUU y en el año 2000 se registró la primera vacuna conjugada¹.

El *S. pneumoniae* es una bacteria gram positiva, anaerobio facultativo que aparece generalmente en forma de diplococos pero también, en ocasiones, como cadenas cortas. La

mayoría están encapsulados con su superficie compuesta por polisacáridos que son los determinantes de su patogenicidad. Hay tipificados 92 serotipos hasta 2011. Sólo unos pocos serotipos provocan la mayoría de las infecciones neumocócica, se estima que los 10 serotipos más comunes provocan el 62% de las enfermedades invasivas en todo el mundo (8,3,22F,19 A, 12F,9N,15 A,10 A,11 A Y 23B)^{1,9}.

Es la principal causa de neumonía comunitaria de etiología bacteriana; la enfermedad invasiva supone un importante reto en salud pública debido a las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad en población de riesgo como son los menores de 5 años y los adultos mayores de 65 años 20.

En 2017 se confirmaron en la UE 23886 casos de enfermedad neumococica invasiva, con una tasa de incidencia de 6.2 por 100.000 habitantes, en España la tasa notificada es de 6.6. Se observa un aumento progresivo en la incidencia⁹. Datos del centro nacional de epidemiología enfermedades de declaración obligatoria. casos notificados por comunidades autónomas en España en 2018. 3.765 casos siendo la tasa 8,06/100.000 hab.

La incidencia es mayor en población

anciana (18,9 casos por 100.000 hab) siendo mayor en varones que en mujeres⁹. Se ha notificado en EU una mortalidad en 2017 del 15% y ésta es mayor en personas de ≥65 años 22%⁹.

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

Es un habitante común del trato respiratorio y puede ser aislado de nasofaringe desde 5% al 90%en personas sanas. La tasa de portador asintomático varía en función de edad, medio ambiente, condiciones sociales y la presencia de infecciones del tracto respiratorio superior. Entre niños en edad escolar pueden estar colonizados entre 20-60%, mientras que en adultos sin niños cerca solo 5-10%. La situación de portador varía, siendo más larga en niños que en adultos. No hay reservorios animales ni insecto vector. La trasmision directa ocurre persona a persona a través de gotitas o autoinoculación en portadores¹.

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^{1,15}. El tratamiento con un antibiótico, al que sea sensible, interrumpe la transmisibilidad después de 24 horas de iniciar su uso ¹⁵.

El proceso infeccioso de esta enfermedad requiere de una colonización del tracto respiratorio superior, posterior establecimiento en los pulmones, causando la neumonía, y su diseminación produciendo las patologías invasivas¹⁴.

4.1. Manifestaciones clínicas

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^{1,9,15}. 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^{10,11,15}.

La neumonía neumocócica en la forma clínica más frecuente de enfermedad neumocócica en adultos aunque el diagnóstico sólo se confirma en una minoría de los casos, especialmente cuando hay asociada una bacteriemia^{1,15}. Tiene un periodo de incubación corto de 1 a 3 días, presentando un inicio brusco generalmente fiebre, escalofríos, dolor pleurítico, tos productiva, esputo herrumbros, disnea, taquipnea, hipotermia, taquicardia, malestar, debilidad. Nausea, vómitos y cefalea son menos frecuentes¹. El neumococo en España puede ser causa de hasta 65% de las neumonías comunitarias².

Aproximadamente en EEUU causan más del 36% de la neumonías comunitarias provocando 400.000 hospitalizaciones al año y cursan con bacteriemia el 25-30%. Se calcula una mortalidad entre el 5-7% siendo mucho más elevada en ancianos¹. En EU, en 2017, el 42% de los casos de infección neumococica son por neumonía con bacteriemia³.

Bacteriemias por neumococo sin neumonía, en EU en 2017 supusieron el 35% de los casos de enfermedad neumocócica. En EEUU son más de 12000 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 supervivientes¹. En 2017 en EU supusieron el 19% de los casos de enfermedad neumocócica⁹.

4.2. 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 en la cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular), enfermedades pulmonares (asma en adultos, EPOC, enfermedad intersticial), hepatopatias, implantes cocleares, fístulas de LCR, diabetes, fumar, trasplante, enfermedad oncológica, tratamientos inmunosupresores 1,11,12.

4.3. Vacunas antineumococicas

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 60 y mas del

70%. Aunque se está viendo un aumento de la incidencia de otros serotipos no incluídos, algunos estudios han encontrado que tienen menor capacidad invasora que los serotipos VNC13^{1,9,13}. 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 13valente^{1, 11, 13, 14}. Un estudio realizado en España por De Miguel analiza el impacto de la vacuna conjugada 13-valente v la polisacarídica 23-valente en población adulta, v confirma una reducción de casos del 25% y del 11% respectivamente¹⁴.

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 revacunados¹. La actividad opsonofagocítica (OPA) provocada por la vacuna conjugada es comparable o incluso superiores a la respuesta provocadas por la vacuna de polisacáridos¹.

En un estudio australiano, MacIntyre et al. encontraron que la inmunidad serológica, para ambos tipos de vacunas, especialmente como se evidencia por niveles de IgG, a antígenos neumocócicos, persisten por encima de los niveles basales seis años después de la vacunación para los serotipos 3, 4, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. Disminuyendo entre 12 meses y seis años para OPA

(actividad opsonofagocítica), pero no para los niveles de ELISA, que permanecieron constantes o aumentaron. Mientras que la pauta de la vacuna conjugada seguida de la vacuna de polisacáridos resultó en un modesto refuerzo a los 12 meses para algunos serotipos comunes a ambas vacunas, las diferencias no persistieron durante los cinco años posteriores. No hubo diferencias significativas en respuestas inmunes entre los dos brazos del estudio para cualquiera de los serotipos probado a los 72 meses. Aunque los niveles de anticuerpos se mantuvieron por encima línea de base para muchos serotipos, no se sabe si esto se correlaciona a la protección clínica8.

El estudio CAPiTA, también mostró que una sola dosis de PCV13 produjo títulos de OPA y concentraciones de IgG que permanecieron significativamente mayores que el valor inicial, y que en el grupo placebo, 24 meses después de la vacunación.

La respuesta inmunitaria en personas con inmunidad inicial baja tuvo una mayor magnitud de respuesta a los 72 meses en comparación con aquellos con OPA detectable al inicio del estudio. De ahí la importancia de vacunar a ancianos frágiles a pesar de una inmunidad más débil, porque aún pueden provocar una respuesta protectora incluso si sus niveles finales de anticuerpos son más bajos que los de los adultos menos frágiles ⁸.

Hay dos tipos de vacuna antineumocócica

- Vacuna de polisacáridos: VNP23
- Vacuna conjugada: VCN13, VCN7

4.3.1. Vacuna de polisacáridos antineumocócica (VNP23)

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

Serotipos incluidos:

1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,1
 2F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22
 F,23F,33F

La primera licencia se concedió en 1977 contenía 14 serotipos (VNP14). En 1983 fue reemplazada por la de 23 serotipos de neumococos que causan 60-76% de enfermedad invasiva (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 disodio dihidrato, dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato, agua estéril.
- Jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable transparente e incolora. No precisa reconstitución.
- Debe conservarse refrigerada entre +2°C v +8.°C
- Se administra vía subcutánea o intramuscular.
- 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 zoster aunque un estudio encontró disminución de la respuesta de la vacuna herpes zoster en los que se administraba antes de la cuatro semanas¹.

- En adultos no administrar las dos vacunas (conjugada, de polisacaridos) simultáneamente, el mínimo aceptable es un intervalo de 8 semanas, lo recomendable un año.
- Más del 80% de los adultos sanos desarrollan anticuerpos, generalmente a las 2-3 semanas. 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}.
- 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 disparidad en estudios posiblemente por la dificultad de tipificiar el agente causante de la neumonias.
- Respecto al estado de portador los estudios no demostraron disminución del estado de portador entre los vacunados^{1,11}.
- Indicada en personas de 2 o más años con ciertas enfermedades subyacentes y en personas de 65 o más años^{1,4}.
- Efectos adversos: dolor (30-50%), hinchazón o eritema en el punto de inserción que suele durar menos de 48h. Suelen ser más frecuentes con las segundas dosis.
- Reacciones sistémicas son menos frecuentes (<1%): fiebre, mialgias.

4.3.2. Vacuna conjugada antineumococica (VNC13)

Esta compuesta por polisacáridos capsulares conjugados con una variante no toxigénica de toxina difteria: CRM197. Contiene 0.02% de polisorbato80 (P80),0.125mg de aluminio como fosfato de aluminio (AIPO4),5ml de succinato.

- 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 v +8°C.
- Puede administrarse en la misma visita que la vacuna de la gripe.
- En adultos no administrar las dos vacunas (conjugada, de polisacáridos) simultáneamente, el mínimo aceptable es un intervalo de 8 semanas, lo recomendable un año.
- La primera vacuna conjugada antineumocócica contenía 7 serotipos y obtuvo su licencia en 2000, en 2010 se aprobó en EEUU la 13valente 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. Y entre 20-25% de la enfermedad invasiva y 10% de las neumonías comunitarias en adultos mayores de 64 años¹.
- Reduce el estado de portador nasal en niños

- El estudio CAPiTA demostró 45 6% de eficacia frente a neumonía neumocócica en mayores de 65 años v 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^{6,7}. Se ha estimado que en los EE.UU después de 3 años de la introducción de la VNC13, se evitaron 30.000 casos de enfermedad neumocócica invasora (20.000 de ellos en adultos no vacunados) y 3000 muertes, 75 % de ellas en adultos15.
- VNC13 contiene serotipos 1,3,4,5, 6A,6B,7F,9V,14,18C,19A,19F,23F⁹.
- Puede utilizarse desde la sexta semana de vida^{3,4,15}.
- 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 las infecciones en adultos^{1,9,11}.
- Dos estudios randomizados multicéntricos de inmunogenicidad en EEUU y UE adultos 50 años inmunocompetentes recibieron una dosis de VNC13 o VNP23, en ambos el título de anticuerpos era comparable, personas que reciben primero VNP23 como primera dosis y VNC13 después tenían menor respuesta opsonofagocítica de anticuerpos que si recibían inicialmente VNC13 como dosis iniciales^{1,11}.

4.4. Contraindicaciones

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

4.5. 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%.

4.6. Recomendaciones de vacunación

4.6.1. Recomendaciones en España

En España la recomendación del Ministerio de Sanidad y Consumo en 2004, revisada en 2018 para adultos es:

Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004.

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

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

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

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

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

4.6.2. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018.

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

Grupos de riesgo¹⁶

VNP23. Dosis de recuerdo al menos 5 años después de la dosis anteriormente administrada. Se vacunará a partir de los 65 años siempre que hayan transcurrido 5 o más años desde la dosis anterior:

- Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica (excepto en personas con hipertensión arterial aislada y quienes padezcan asma no complicada (excepto en tratamiento con corticoides orales).
- Enfermedades neurológicas y neuromusculares graves con dificultades de manejo de secreciones orales, como parálisis cerebral o crisis convulsivas.
- Hepatopatía crónica.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedad celíaca.
- Personas institucionalizadas. En caso de padecer alguna enfermedad crónica y/o grado de inmunodepresión se puede contemplar la vacunación con VNC13 de manera adicional.

Pauta secuencial: VNC13+VNP23, separadas 12 meses (mínimo 8 semanas).

- Inmunodeficiencias y deficiencias sistema complemento.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Asplenia o disfunción esplénica grave.
- Infección VIH.
- Insuficiencia renal crónica estadios 4 y 5 y síndrome nefrótico.
- Trasplante.
- Fístula de LCR.
- Implante coclear.
- Antecedente de enfermedad neumocócica invasora confirmada.
- Cirrosis hepática y alcoholismo crónico.
- Síndrome de Down.

Inmunodeficiencias - inmunosupresión: Adaptado de 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host.

Inmunosupresión de alto nivel:

- Inmunodeficiencia primaria combinada de linfocitos B y T (por ejemplo, inmunodeficiencia combinada grave).
- Quimioterapia oncológica
- Recepción de agentes quimioterápicos (p.e. 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 ≥4 años o un porcentaje de linfocitos T-CD4 <15% en personas de 1 a 13 años de edad.
- Terapia diaria de corticoides a una dosis de 20 mg (o ≥2 mg/kg/día en pacientes <10 kg de peso) de prednisona o equivalente, durante ≥4 días. No se consideran como dosis inmunosupresora los siguientes³:
 - tratamiento de corta duración (menos de 14 días).
 - dosis baja o moderada (<20 mg de prednisona o equivalente por día).
 - tratamiento con dosis fisiológicas de mantenimiento (terapia de sustitución).
 - tratamiento por vía tópica, inhalada o intraarticular.
- 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 2 primeros meses posteriores al trasplante de un órgano sólido.
- Dentro de los 2 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 v el origen de las células madre y las complicaciones posteriores al trasplante. como enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y su tratamiento.

Inmunosupresión de bajo nivel:

- 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 de edad.
- 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 6mercaptopurina a dosis de ≤1,5 mg/kg/día.

4.7. Recomendaciones en EE.UU., CDC (ACIP)

En EEUU 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 revaluado, porque la vacunación infantil podría ya por sí disminuir la incidencia en adultos mayores de 65 en los serotipos incluídos en VNC13, al disminuir los portadores y la capacidad de trasmisión^{3,4}.

En junio de 2019 tras valorar los resultados de los últimos años se revaluó las indicaciones previas, y se observa que con la introducción de la pauta de vacunación seriada no había diferencias en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva ni en neumonía neumocócica respecto incidencias anteriores a esta práctica recomendando⁴:

- No vacunar a personas ≥65 sin situación inmunocomprometida, implante coclear o fistula LCR con VNC13, excepto tras realizar una toma de decisiones conjunta con el paciente, teniendo en cuenta sus características personales, sociales y enfermedades concomitantes
- Si se decide pauta seriada, iniciar vacunación con VNC13 y continuar al año con VNP23 (si hubiese recibido una dosis previa a los 65 años de VNP23,la segunda dosis debería ser al menos 5 años después) 13,46.
- Vacunar a todas las personas ≥ 65 sin situación inmunocomprometida, implante coclear o fístula LCR con VNP23.

4.7.1. Recomedaciones EEUU para ≥65 años :

CDC recomienda vacunación para todos los adultos de >65

- En adultos ≥65 años no inmunocomprometidas, que no tiene implantes cocleares ni fístula LCR, se debería realizar una toma de decisiones conjuntamente con el paciente para indicar la vacunación con VNC13.
- Si se decide solo una vacuna: Se administra una dosis de VNP23.
- Si ha recibido, antes de los 65 años, una dosis de vacuna VNP23, se administra una dosis de VNP23 al menos cinco años después de haber recibido la previa.
- En adultos ≥65años no inmunocomprometidos, que no tiene implantes cocleares ni fístula de LCR, que no han sido vacunados con ella previamente VNC13 y se decide tras valoración y decisión conjunta con el paciente administrar los dos tipos de vacunas (VNC13 y VNP23), administrar primero VNC13 y al menos un año después una dosis de VNP23.
- Si ya está vacunado previamente a los 65 años con VNP23, esperar un año para la administración de PVC13 y cinco para la PPSV23.

Consideraciones para la toma de decisiones conjunta^{3,4} para aquellos pacientes que no han sido vacunados previamente con VNC13.

- La vacuna PVC13 es segura y efectiva en mayores de 65 años.
- El riesgo de enfermedad por los serotipos que incluye ≥ 65 años es menor desde que se incluyeron en el calendario vacunacional pediátrico.

- La población mayor de 65 años con mayor riesgo de exposición son:
 - Paciente institucionalizados.
 - Personas que residen en zonas con bajo índice de vacunación pediátrica con VNC13.
 - Viajeros a zonas con escasa ausencia de programa de vacunación infantil con VNC13.

4.8. Factores individuales que aumentan el riesgo de padecer enfermedad invasiva 3,4,5

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

CDC recomienda vacunación antineumocócica seriada con VNC13 y VNP23 en pacientes mayores de 65 años en situaciones inmunocomprometidas, tiene implantes cocleares o fístula de LCR^{3,4}.

4.9. Situaciones inmunocomprometidas

Incluyen:

- Enfermedad renal crónica o Síndrome nefrótico.
- Neoplasias generalizadas o metastásicas.
- Terapias inmunosupresoras, incluyendo radioterapia.
- Infección por VIH.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Leucemia.
- Linfoma.
- Mieloma múltiple.

- Trasplante.
- · Asplenia congénita o adquirida.
- Anemia depranocítica u otras hemoglobinopatías.

La pauta recomendada:

Una dosis de VNC13 primero. Dar una dosis de PVNP23 al menos un año después de la dosis previa de VNC13 (en el caso de inmunocomprometidos, implante coclear o fístula LCR, para disminuir el periodo ventana se podría acortar, pero no menos de 8 semanas, excepto si habían recibido una dosis previa de VNP23) y al menos 5 años después de la previa de VNP23, si la había recibido antes del 65 años^{2,4,6}.

Bibliografía

- Ryan Gierke, MPH; A. Patricia Wodi, MD; and Miwako Kobayashi, MD, MPH. CDC. Pneumococcal Disease. Updated February 2021.
- Standing orders for administerig pneumococcal vaccines (PPSV23 and PCV13) to adults. Immunization Action Coalition. www.immunize.org/catg.d/p3075.pdf Item #P3075 (2/20).
- 3. Vila Córcoles A, Dacosta Moreira C, de Diego Cabanes C, Ochoa Gondar O, Raga 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 Rev Esp Salud Pública. 2018:92:2 de octubre e201810073.
- 4. Almea Matanock, MD1; Grace Lee, MD2; Ryan Gierke, MPH1; Miwako Kobayashi, MD1; Andrew Leidner, PhD1; Tamara Pilishvili, PhD1. Use of 13-Valent Pneumococcal 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.
- 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.
- Miwako Kobayashi, MD; Nancy M Bennett, MD; Ryan Gierke, MPH;Olivia Almendares, MSPH; Matthew R Moore, MD; Cynthia G. Whitney, MD; Tamara Pilishvili, MPH. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:944-7.
- 7. Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases Page last reviewed: September 1, 2020.
- 8. MacIntyre CR, Ridda I, Trent MJ, McIntyre P. Persistence of immunity to conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines in frail, hospitalised older adults in long-term follow up. *Vaccine*. 2019;37(35):5016-5024. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.005.
- 9. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- 10. Zubizarreta Alberdi R, Vacunas frente al neumococo. Fisterra. Ultima actualización 21/6/2019.
- 11. Van Buynder. Booy. Pneumococcal vaccination in older persons:where are we today? Pneumonia (2018) 10:1.
- 12 Jokinen J, Snellman M, Palmu AA, et al. Testing Pneumonia Vaccines in the Elderly: Determining a Case Definition for Pneumococcal Pneumonia in the Absence of a Gold Standard. *Am J Epidemiol.* 2018;187(6):1295-1302. doi:10.1093/aje/kwx373.
- 13. F. González-Romo, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017.
- 14. Sara de Miguel, Mirian Domenech, Fernando González-Camacho, Julio Sempere, Dolores Vicioso, Juan Carlos Sanz, Luis García Comas, Carmen Ardanuy, Asunción Fenoll, Jose Yuste. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009-2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era, Clinical Infectious Diseases, ciaa1483.
- 15 Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. [consultado el 2/Abril/2021].
- 16. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.

VACUNA FRENTE A DIFTERIA, 5 TÉTANOS Y TOS FERINA

José Manuel Marín Carmona

5.1. Epidemiología

5.1.1 Difteria

La difteria es una enfermedad bacteriana aguda que afecta principalmente al tracto respiratorio superior -mucosa nasal, amíadalas, 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 Corvnebacterium ulcerans o Corvnebacterium 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% v 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 DTP 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 reduieron 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. disminuvendo posteriormente y de forma muy significativa en la década de 50-59 años. La altas tasas de vacunación infantil, así como el uso de

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

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 inmunización completa con toxoide diftérico por que 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 mundo³

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 socieconómica (mayor contacto con las excretas de animales, carencia de hábitos e infraestructuras higiénicas) y de asistencia médica (bajos niveles de vacunación)⁴.

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 RENAVE 6 casos y en 2018 otros 6 (TI=0,01 por 100.000 habitantes)¹. En cuanto a las características de los mismos¹:

- En 2017, 4 casos de tétanos eran hombres y 2 mujeres; todos, salvo un joven de 18 años, tenían más de 65 años. Entre los antecedentes de exposición se recogen heridas punzantes, alguna de ellas contaminada con estiércol. Se han notificado 2 defunciones.
- En 2018, 2 casos notificados eran hombres y 4 mujeres; 4 casos tenían entre 35 y 64 años y otros 2 casos eran mayores de 64 años. Como antecedentes de riesgo se recogen herida contaminada con aguas residuales y el uso de drogas inyectadas.
- En cuanto a los antecedentes vacunales, en los 8 casos en los que constan todos estaban sin vacunar o insuficientemente vacunados.

Tomando como referencia los casos notificados desde 2009, podemos considerar que³:

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

- mente 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 ECDC5, correspondientes al año 2017, en Europa los 26 países notificaron 82 casos de tétanos (46 casos confirmados). La tasa de notificación fue de 0,02 casos por 100.000 habitantes. El grupo más afectado fue el de las personas mayores de 65 años (70% de los casos reportados). Por género predominan los casos en mujeres (56%), especialmente en las edades más mayores. En la población joven predominan los casos en hombres. Se suelen notificar más casos en los meses cálidos, cuando se realizan más actividades al aire libre.

El padecimiento de la enfermedad no conlleva la producción de anticuerpos funcionales que permanezcan en el tiempo, por lo que en pacientes que hayan padecido tétanos es necesaria la administración de la vacuna para alcanzar protección frente a la enfermedad. La inmunidad frente al tétanos se pierde en el 50 % de los pacientes sometidos a quimioterapia. Los sometidos a trasplante de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos deben ser revacunados. La efectividad de la vacuna es prácticamente del 100%, siendo excepcionales los casos de tétanos en personas vacunadas⁴.

Dada la severidad del tétanos, es necesario mantener altas tasas de población vacunada en todos los grupos de edad y específicamente en las personas mayores⁵.

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 vida⁶. 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")⁶.

La tos ferina 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 Tosferina⁷ (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.

La tosferina debe considerarse una enfermedad reemergente con una distribución bipolar caracterizada por un incremento del número de casos en adolescentes y adultos (principal fuente de contagio de los lactantes menores de 4 meses), y en menores de 4 meses. Este resurgimiento se debe a diferentes causas⁷:

- 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, pero presentan menor efectividad (74-88,7% frente a 92 %) y menor duración de la inmunidad vacunal (que hacen necesaria dosis de refuerzo precoces y repetidas).
- 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 trasmisión de la enfermedad a lactantes que aún no han completado su programa de vacunación⁷.

Por otro lado, en personas mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y no vacunadas en la adolescencia, se recomienda la vacunación frente a la Tosferina como estrategia de manejo de la enfermedad y prevención de exacerbaciones⁸.

En el contexto actual de pandemia por el coronavirus SARS Cov-2, la Organización Mundial de la Salud recomienda extremar el cumplimiento de las recomendaciones vacunales en relación a la Tosferina, junto a las de Gripe y frente al neumococo⁹.

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 a la enfermedad, que se concentran en los extremos de la vida, lactantes y personas mayores⁷.

5.2. Vacunas disponibles para la inmunización del adulto

En España se comercializan vacunas combinadas que contienen los antí genos necesarios para hacer frente a estas enfermedades (tabla 1, tomadas de referencia 10). La vacuna antitetánica monovalente ya no se encuentra disponible en España. Las vacunas pueden ser bivalentes, que contienen los toxoides tetánico y diftérico (vacunas Td), o trivalentes, si además contienen antígenos para proteger frente a la tos ferina (vacunas dTpa). Se puede consultar la ficha técnica de las vacunas Td y dTpa en:

https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/home.

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

Tabla 1. Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicación en FT	Composición
diTeBooster (AJ VACCINES A/S)	A partir de 5 años de edad. Vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos.	-Toxoide diftérico (baja carga) -Toxoide tetánico (carga completa)
DIFTAVAX (SANOFI PASTEUREUROPE)	A partir de 7 años de edad en adelante y en adultos. Vacunación primaria y vacunación de recuerdo frentea difteria y tétanos.	- Toxoide diftérico (baja carga) - Toxoide tetánico (carga completa)
DITANRIX (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	A partir de 7 años de edad en adelante y en adultos. Vacunación primaria y vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos.	- Toxoide diftérico (baja carga) - Toxoide tetánico (carga completa)
BOOSTRIX (dTpa) (GLAXOSMITHKLINE S.A)	A partir de 4 años de edad Vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos y tosferina	- Toxoide diftérico (baja carga) - Toxoide tetánico (carga completa) - Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> (baja carga): Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina
TRIAXIS (dTpa) (SANOFI PASTEUREUROPE)	A partir de 4 años de edad Vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos y tos ferina.	- 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

5.2.2 Vacuna dTpa

La vacunación de los adultos con vacuna de tos ferina 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 tos ferina 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

tos ferina (o, en su acrónimo, dTpa) en un solo preparado.

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

La dTpa también se ha mostrado segura y la reacción adversa más frecuente es el dolor en el punto de inoculación, si bien de manera similar a las vacunas bivalentes. De forma similar, la frecuencia de otras reacciones adversas, como eritema, induración y dolor en el lugar de inyección, fue similar al de las vacunas Td. En personas que han recibido múltiples

dosis de refuerzo previas de toxoide tetánico pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo Arthus) con reacción local importante. debido al alto nivel de anticuerpos circulantes. Las reacciones adversas sistémicas más comunes reportadas durante los 15 días posteriores a la vacunación con vacuna dTpa son dolor de cabeza, malestar corporal generalizado y cansancio. Los casos reportados en los estudios clínicos de fiebre superior a 38 °C se produjeron en el 1.4% de los vacuna dos, de forma similar a los vacunados con vacuna Td. En general, la frecuencia de reacciones adversas fue mayor en adolescentes que en adultos mayores de 18 años, y la respuesta inmune fue superior en edades más jóvenes.

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

5.3.1 Indicaciones de la vacuna Td¹⁰

- 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 TyD (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 1 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 (2021)^{10,11}

Se considera que la administración de 5 dosis de vacuna frente a tétanosdifteria 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 (tabla 3).
- Adultos con primovacunación incompleta: no debe nunca reiniciarse la pauta de vacunación, cualquier dosis administrada en el pasado se considerará válida y se completará la pauta, respetando los intervalos mínimos descritos en el párrafo anterior
- Adultos que han recibido 5 dosis o más en la infancia: administrar 1 única dosis de recuerdo en torno a los 65 años de edad.

 Si tras la administración de 1 dosis aparece una reacción local importante, incluso con necrosis asociada (fenómeno de Arthus), se interrumpirá la vacunación (indica hiperinmunización del sujeto, probablemente por dosis previas).

Embarazadas:

- Embarazadas nacidas en España: teniendo en cuenta las altas coberturas de vacunación de las mujeres en edad fértil y que en los últimos años no se ha notificado ningún caso de tétanos neonatal en nacidos en España, la valoración en cuanto a primo vacunación es similar al resto de la población general. Además, todas las embarazadas recibirán 1 dosis de vacuna dTpa en el último trimestre de gestación.
- 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

Tabla 2. Pautas recomendadas para las vacunas frente a difteria y tétanos (Td) y difteria, tétanos y tosferina (dTpa)

PAUTA COMPLETA DE VACUNACIÓN DEL ADULTO					
Adultos sin dosis previa	1.ª dosis	2.ª dosis	3.ª dosis	1. er recuerdo (4.ª dosis)	2.° 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

vacunación antitetánica durante el embarazo, con un intervalo mínimo de 4 semanas. Una de las dosis será con dTpa. administrada entre las semanas 27 v 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 morbili dad 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 adultos 12.13:

- 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): 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).
- Profilaxis antitetánica en caso de heridas: solo en individuos con primovacunación completa frente a tétanos.

Embarazadas: vacunación en el 3^{er} trimestre, con el objetivo de proteger al recién nacido frente a la tos ferina mediante la trasferencia trasplacentaria de anticuerpos, hasta que sea vacunado según el calendario de vacunación infantil. La vacunación de la gestante persique reducir la gravedad v la mortalidad de la tos ferina en los lactantes desde el momento del nacimiento, sin que la medida tenga impacto directo sobre el resto de grupos de edad. La vacuna debe administrarse a la madre, independientemente de su estado de inmunización previa o del hecho de haber padecido la enfermedad. En España, la Comisión de Salud Pública aprobó la recomendación de vacunar frente a Tosferina en el embarazo, en junio de 2015, si bien algunas comunidades autónomas va lo habían implantado en sus territorios. Entre enero de 2014 (Cataluña) v enero de 2016 todas las comunidades han implantado la vacunación frente a Tosferina en la embarazada. La cobertura nacio nal en 2017 fue del 80,7%, inferior a la alcanzada en 2016 (82,7%).

Con la información disponible hasta el momento a nivel nacional se puede analizar el impacto de la vacunación sobre la incidencia de tos ferina (RENAVE), pero no sobre la gravedad, ya que las hospitalizaciones del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) se publican con más retraso. Para saber si la vacunación reduce la enfermedad en los recién nacidos, obviando el efecto del patrón cíclico de la tos ferina, se calcula la razón de tasa de incidencia (RTI) comparando el grupo de edad en el que se espera reducción de enfermedad con otro

grupo en el que no se espera (<3 meses/3-11 meses). Desde el año 2012, la RTI (<3 meses/3-11 meses) se ha ido reduciendo progresivamente, pasando de 7,5 en 2012 hasta 2,2 en 2016. Es decir, que en 2012 la tos ferina en los menores de 3 meses fue 7,5 veces más frecuente que en los niños de entre 3 y 11 meses, mien tras que en 2016 lo fue solo 2,2 veces¹⁰.

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

 Vacunación del personal sanitario en áreas de pediatría y obstetricia, 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).
- Número de dosis de vacuna antitetánica recibidas con anterioridad.
- Tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna antitetánica.

Se procederá según se recoge en tabla 4².

Tabla 3. Pautas de actuación para la profilaxis antitetánica en heridas

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

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

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

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

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

Bibliografía

- 2º estudio de Seroprevalencia en España. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/salud Publica/prevPromocion/vacunaciones/comotrabajamos/docs/EstudioSeroprevalenciaEnfe rmedades Inmunoprevenibles.pdf.
- 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.
- Comité Asesor de vacunas de la AEP. Tétanos. MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP. Actualizada en febrero de 2021. Acceso el 20/03/2021.
- 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-cientificotecnicos/ fd-vigilancias-alertas/fd.enfermedades/fd-enfermedades-preveniblesvacunacion/pdf_2017/RENAVE-vigilancia-tetanos_2005.2015.pdf.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- Comité Asesor de vacunas de la AEP. Tosferina. MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP. Actualizada en febrero de 2021. Acceso el 20/03/2021.
- 7. European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
- 8. Global Strategy for The Diagnosis, Management, and >Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2021 Report). www. goldcopd.org Acceso 26/03/2021.
- 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.
- 10. 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.
- 11. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2021. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Gobierno de España.
- 12. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. RENAVE. Situación de la Tos ferina en España, 1998-2016. Análisis preliminar del Impacto de la Vacunación de Tos ferina en Embarazadas. Madrid. 25 de abril de 2018.
- Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(3):190-6.

6 VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER

Pedro Gil Gregorio

El virus varicela herpes zoster (VHZ) causa dos enfermedades: la varicela que es la infección primaria y el herpes zoster (HZ) como infección secundaria, ocasionado por la reactivación endógena de los virus que persisten de forma latente en los ganglios de las raíces sensoriales dorsales o craneales después de la resolución primaria. Esta reactivación se produce cuando la inmunidad celular especifica desciende por debajo de unos niveles que impiden el mantenimiento de la latencia del virus a consecuencia de la edad (inmunosenescencia). Otros factores que pueden producir la reactivación del VHZ son los tratamientos inmunosupresores v enfermedades que ocasionan declinar en la inmunidad como la diabetes, traumatismos, depresión u ostra situaciones de estrés1,2

6.1. Epidemiología

Con la información disponible, se estima que en España la incidencia anual de HZ es de 251 casos/ 100.000 habitantes/año y un promedio anual de 3.022 hospitalizaciones.³

La incidencia de HZ es más alta en mujeres y aumenta con la edad, destacando un punto de inflexión en los 50 años. Cerca del 70% de los casos ocurren en personas de 50 o más

años y el 52,8% en mayores de 60 años. En la última década se ha producido un incremento en la incidencia de HZ a partir de los 75 años 4

Las hospitalizaciones por HZ también se incrementan con la edad. El 80,2% de las hospitalizaciones se registran en personas de 50 o más años y el 83,2% en personas de 60 o más años. Si analizamos la mortalidad, el 97,2% de las causadas por HZ acontecen en personas de 65 o más años.

La proporción de recurrencia de un nuevo episodio de HZ durante el resto de la vida en personas inmunocompetentes es baja. La recurrencia es más probable en pacientes con dolor asociado a la HZ de 30 días o más en el episodio inicial y en individuos inmunocomprometidos. Las personas mayores de 50 años en el episodio índice tienen una mayor probabilidad de recurrencia.

6.2. Impacto en calidad de vida

El impacto de HZ en la calidad de vida es importante, sobre todo en la edad avanzadas. La afectación en la calidad de vida y en la realización de actividades de la vida diaria, tanto básicas como instrumentales, es proporcional a la carga de la enfermedad, definida como la relación entre la

intensidad del dolor y otras molestas y el tiempo que permanecen.⁵

6.3. Patogenia y clínica del herpes zóster

La replicación del VVZ causa la inflamación de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal y la necrosis neuronal. Se produce pérdida neuronal v fibrosis. Los nuevos virus circulan a lo largo del axón sensitivo provocando una neuritis intensa. hasta liberarse en el área de piel inervada por ese ganglio (dermatoma). Una vez ahí, el virus puede causar inflamación de la piel con formación de vesículas. Este mecanismo patógeno explica el motivo de que el dolor se manifieste antes de los síntomas cutáneos. La localización anatómica del nervio afectado suele determinar las manifestaciones clínicas del zóster (por ejemplo, zóster ocular cuando el ganglio del trigémino es el afectado).

Las manifestaciones clásicas del HZ cuando implica a los ganglios sensoriales pueden afectar a cualquier segmento del sistema nervioso central. Los síntomas iniciales pueden incluir debilidad muscular, malestar general, cefalea, fotosensibilidad y fiebre.

A continuación, se producen hormigueo, picor y dolor, que puede ser muy intenso en la zona del nervio afectado, con la aparición de una erupción cutánea. El dolor se describe como punzante, ardiente o picante, y puede cursar en brotes agudos o exacerbaciones. Tras las primeras 12-24 horas aparece el sarpullido cutáneo característico, que aparece como manchas, para evolucionar en vesículas agrupadas en dermatomas, con la

apariencia de un cinturón que no sobrepasa la línea medular del cuerpo. Estas vesículas se transforman en ampollas con líquido en su interior, generalmente dolorosas, y con un cuadro acompañante de ansiedad y seudogripal (fiebre, malestar general, etc.). Posteriormente, estas ampollas se secan y se transforman en costras durante 2-3 semanas.

Cuando el VVZ afecta al nervio trigémino aparecen lesiones en la cabeza, y en función de la porción del nervio afectado, las manifestaciones se localizan cerca del ojo, en la nariz, en cuello, boca u oreja.

Las ampollas son contagiosas por contacto directo del exudado de estas en los primeros 7 días. El rash suele resolverse en unos 10-15 días. 6

6.4. Morbilidad y mortalidad del herpes zóster

6.4.1. Complicaciones

El pronóstico es bueno para personas sanas y jóvenes. Las personas de mayor edad tienen, sin embargo, un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones. Las complicaciones pueden ocurrir en el 13-40 % de los casos. La complicación más frecuente del zóster es la neuralgia posherpética (NPH), que consiste en un dolor que persiste más de 3 meses después de la resolución del rash vesicular^{7,8}. La incidencia de NPH aumenta exponencialmente con la edad de los pacientes (3-4 % en pacientes entre 30 y 50 años; 34 % en pacientes mayores de 80 años). La mayoría de los casos de NPH (hasta 80 %) ocurren en personas mayores de 50 años⁴

La manifestación de NPH puede ocurrir tras los síntomas característicos del zóster agudo, o bien desarrollarse posteriormente, tras la aparente resolución de los síntomas que originaron el cuadro del zóster. El dolor de la NPH puede durar entre varios meses a varios años⁹. Otras complicaciones del HZ, aunque menos frecuentes son:

- Desarrollo de infecciones secundarias en la localización del rash, habitualmente por estreptococos o estafilococos.
- Afectación de la rama oftálmica del nervio trigémino, puede asociarse con conjuntivitis, queratitis, ulceraciones en córnea, glaucoma e, incluso, cequera.
- Síndrome de Ramsay-Hunt.¹¹
- Riesgo de incidencia aumentada de enfermedad cardiovascular aguda (infarto, accidente cerebrovascular) durante los 7 días-3 meses de padecer un HZ. 12,13,14
- Meningoencefalitis y HZ diseminado afectando varios dermatomas (con mayor probabilidad en inmunodeprimidos). El zóster diseminado puede producir la muerte por encefalitis, hepatitis o neumonitis, y cuenta con una mortalidad de entre el 5 y el 10 % de los pacientes que lo padecen.

6.4.2. Hospitalizacion¹⁵

En las comunidades con vacunación de varicela en adolescentes susceptibles y con vacunación en la infancia fuera del calendario de vacunación, la tasa de hospitalización global por HZ se redujo en un 9% en el periodo posvacunal frente al periodo prevacunal.

En las comunidades que vacunan a los adolescentes y vacunan en la infancia dentro del calendario de vacunación, la tasa de hospitalización global por HZ no se ha modificado después de la introducción de la vacuna.

En los 6 años posteriores a la introducción de la vacuna de varicela se observa un incremento de las hospitalizaciones por HZ en los mayores de 64 años, que es más acusado en las regiones en las que más se ha reducido la incidencia de varicela (comunidades en las que se ha introducido la vacuna de varicela en la infancia en el calendario vacunal.

La evolución de las hospitalizaciones puede no ser paralela a la evolución de la incidencia de HZ, porque solo se ingresan los casos de HZ graves. Además, hay factores de la población asociados a la inmunodepresión que pueden jugar un importante papel en la epidemiología del HZ.

La incidencia y duración de la hospitalización se incrementa con la edad y la existencia de comorbilidad (sobre todo inmunosupresión v diabetes). En un estudio donde se analizaron las hospitalizaciones por HZ en Valencia en mayores de 50 años durante el periodo 2007-2014, se objetivó cómo la incidencia y duración de la hospitalización se incrementa con la edad y la existencia de comorbilidad (sobre todo inmunosupresión y diabetes). Asimismo, las rehospitalizaciones fueron más frecuentes en hombres, mavores de 70 años y en pacientes con comorbilidad.16

6.4.3. Mortalidad

El HZ raramente provoca la muerte en pacientes inmunocompetentes, pero puede poner en riesgo la vida de pacientes con déficit en su sistema inmunitario. En España, en los últimos 14 años se ha registrado una media de 17,5 muertes por HZ al año (rango 12-28). El 90 % de los fallecidos por HZ tenía más de 75 años. ¹⁵

6.5. Tratamiento del herpes zoster

La mayoría de los episodios de HZ se autolimitan y se resuelven sin requerir intervención terapéutica. Existen tratamientos eficaces que no solo reducen la severidad y extensión de los síntomas, sino que probablemente reducen el riesgo de las complicaciones asociadas. En especial, las personas de mayor edad y los que tienen condiciones médicas que cursan con inmunodepresión son quienes mayor beneficio pueden obtener del tratamiento.¹⁷

El zóster no complicado no requiere la hospitalización del paciente. Los pacientes con riesgo aumentado de padecer diseminación (pacientes muy mayores o inmunodeprimidos) pueden obtener beneficio clínico del tratamiento con aciclovir IV, y aquellos que lo padezcan deben ser tratados con este antiviral.

El tratamiento de la NPH incluye agentes neuroactivos, como son los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos (como gabapentina o pregabalina) y analgésicos sistémicos (opiáceos o no) y tópicos. 18,19,20 Los antivirales, a excepción de la bribudina, no previenen la aparición de la

NPH, según una reciente revisión Cochrane de ocho estudios clínicos, la mayoría con aciclovir, que concluye que no tienen impacto significativo en la incidencia de la NPH.²⁰

6.6. Prevención del herpes zoster

La estrategia de prevención del HZ puede dirigirse a evitar la primoinfección (varicela), o, tras esa primera infección por VVZ, tratar de mantener la suficiente inmunidad celular específica contra el VVZ que sea capaz de impedir la reactivación del virus.²¹ En cuanto a la prevención de la varicela, están disponibles desde hace años vacunas de virus vivos atenuados derivadas de la cepa vacunal Oka. En Estados Unidos, donde la vacunación frente a varicela es parte del calendario de inmunizaciones infantil desde 1995, se ha podido constatar que los sujetos vacunados con vacuna de varicela presentan menor incidencia de HZ que aquellos no vacunados.22 Sin embargo, el efecto de la vacunación de las cohortes infantiles sobre la incidencia de HZ en los adultos no ha podido ser establecida aún.

Actualmente hay dos vacunes autorizadas frente la HZ, ambas indicadas para la prevención del HZ y la NPH en personas de 50 y más años: la vacuna ZVL (Zostavax) y la vacuna HZ/su (Shingrix). De forma adicional la vacuna HZ/su está indicada para la prevención del HZ y de la neuralgia postherpetica (NPH) en adultos a partir de los 18 años que tienen un mayor riesgo de HZ.

6.7. Vacuna ZVL

Zostavax® es una vacuna viva atenuada que contienen VVZ atenuados de la cepa Oka/Merck también presente en la vacuna frente a la varicela, pero con una concentración de virus muy superior. La pauta de vacunación consiste en una única dosis. Fue aprobada por la FDA en el año 2006 y se encuentra disponible en España desde 2014.

La eficacia fue testada en dos estudios principales aleatorizados a doble ciego y controlado con placebo: el ZEST realizado en adultos de 50-59 años y el SPS en adultos de 60 y más años. 23,24

El estudio SPS participaron un total de 38,546 adultos con historia previa de haber padecido varicela y con un seguimiento medio de más de 3 años. En el grupo vacunado se observó una reducción de la incidencia de HZ del 51,3% y una reducción de la incidencia de NPH de 66,5%. La eficacia de ZVL se relacionaba 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, además su eficacia en la prevención disminuyó con el tiempo

Se realizó un estudio postautorizacion con una duración de 6 años (short-term) que posteriormente se extendió a 11 años (*long-term*) y que incluyo a 6.900 personas. Se observó una reducción de la eficacia con el paso del tiempo, siendo más pronunciado el descenso de la eficacia frente a la incidencia de HZ por este motivo algunos plantean la necesidad de revacunación^{25,26}. La reducción de la eficacia frente a NPH es mayor en el grupo de más de 70 años.

Los estudios inmunológicos realizados tras la administración de una dosis mostraban que la inmunidad de tipo celular es menor en personas de mayor edad. La respuesta disminuía notablemente entre las 6 semanas y 12 meses después de la vacunación.

En un estudio de cohortes prospectivo en Estados Unidos evaluó la efectividad y la duración de la protección en personas mayores de 65 años (casi dos millones personas). La efectividad durante los tres primeros años frente a la incidencia de HZ fue del 33%, frente a hospitalización del 74% y frente a NPLH del 57%. La efectividad a más de 4 años disminuyo frente a HZ al 19%, frente a hospitalización 55 y frente a NPLH del 45%. ²⁷

En un estudio de cohortes prospectivo que recluto más de un millón de personas en el periodo 2007-2014 en el que el 29% recibió vacuna ZVL. Durante el primer año postvacunacion la efectividad fue del 67.5% pero fue disminuyendo gradualmente siendo al octavo año el 31,8%. La efectividad en personas vacunas con 80 años o más fue similar a la de los más jóvenes. ²⁸

En cuanto a la seguridad, evaluada en los estudios SPS y ZEST (137, 138), en general, la vacuna fue bien tolerada y los eventos sistémicos y graves tras la administración de la vacuna fueron muy poco frecuentes, y similares tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió el placebo:

 Reacciones adversas en el lugar de la inyección: los efectos adversos (eritema, tumefacción, calor local, dolor, prurito) fueron más frecuentes en el grupo que recibió la vacuna (48 % en ≥60 años y 63,9 % en los de 50 a 59 años); la mayoría de intensidad leve. Asimismo, se refirieron episodios de erupciones cutáneas similares al HZ o a varicela en ambos grupos.²⁹

- Reacciones generales: poco frecuentes y similares tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió el placebo (fiebre, malestar general, cefaleas, mialgias, anorexia, vómitos).
- La seguridad de las vías SC e IM fue similar, siendo menos frecuentes las reacciones locales con la IM.
- Al ser una vacuna viva atenuada, la vacuna está contraindicada en inmunocomprometidos. No se ha establecido su seguridad en pacientes por VIH, si bien parecen seguras en los VIH no inmunodeprimidos.
- La vacuna se puede administrar a personas con historia previa de HZ (si ha pasado más de 1 año desde que padeció el HZ). El perfil de seguridad fue similar al observado en sujetos sin antecedentes de HZ.
- El ACIP no recomienda la vacunación frente a HZ en aquellas personas con antecedentes de vacunación frente a varicela. Antes de vacunar frente al HZ no es necesario comprobar antecedentes de haber padecido varicela, ya que más del 99 % de los adultos mayores de 40 años la han padecido; además, los ensayos clínicos se realizaron en personas ≥ 60 años y con el antecedente de haber padecido la varicela. 30

 Puede ser coadministrada con la vacuna antigripal inactivada, pero no con la neumocócica 23-valente, al observarse en la administración simultánea una reducción de la respuesta inmunitaria de la vacuna frente a HZ. No se dispone de datos relativos al uso concomitante de otras vacunas.

6.8. Vacuna HZ/su

Shingrix®, se trata de una vacuna inactivada de subunidad recombinante (su) de la glicoproteína E (50 µg) del virus varicela zóster con un adyuvante (AS01B) basado en liposomas, que contiene 50 µa de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A v de Quillaja saponaria Molina, fracción 21. Se seleccionó la glicoproteína E como antígeno vacunal al ser la glicoproteína más abundante en la superficie de las células infectadas, esencial para la replicación viral y la diseminación de célula a célula, y es un obietivo primario de anticuerpos específicos frente al virus varicela zóster v respuestas de células T. Este antígeno se combinó con el adyuvante AS01B debido a que induce una activación local y transitoria de la respuesta innata que promueve potentes respuestas humorales y de células T CD4 + frente a proteínas recombinantes. Se debe conservar entre 2-8 °C.31

La eficacia de esta vacuna se testo con dos estudios principales: ZOE-50 Y ZOE-70. Son estudios controlados con placebo (1:1) en personas con historia previa de haber padecido varicela y con un seguimiento medio de 4 años.

Los datos de eficacia en mayores de 50 años se obtuvieron se obtuvieron

del estudio ZOE-50. Se siguió a las personas por un periodo medio de 4,1 años (entre 0 y 4,5 años). La eficacia global de la vacuna frente a la incidencia de HZ en ≥50 años fue de 97,2%. Respecto a la eficacia frente a la NPH, se observó una disminución significativa de la incidencia de NPH en comparación con placebo (0 casos de NPH frente a 18 casos en el grupo placebo. 32

En el estudio ZOE-70 solo se incluyeron personas mayores de 70 años con un total de 14.816 persona. La eficacia en mayores de 70 años fue del 89,79%.³³

Analizados de forma conjunta ZOE-50 y ZOE-70, la eficacia para HZ en los adultos de 70-79 años fue del 91,3% y del 91.4% en mayores de 80 años. Respecto a la eficacia frente a NPH en mayores de 70 años fue del 88,8%

En los estudios de seguimiento se observó, que tanto la inmunidad celular como la humoral persisten tras 6 años de la administración de dos dosis de HZ/su en todos los grupos de edad analizados.34 En un estudio de seguimiento con 68 personas vacunadas diez años antes (con edad ≥60 años) con dos dosis de HZ/su (edad media de 72,2 años), se observa la persistencia de una respuesta humoral y celular específicas frente a la IgE 6 y 3,5 veces superior a las observadas antes de la vacunación inicial. Por lo tanto, la meseta observada en la respuesta inmune a los 4 años de sequimiento se mantiene a los diez años de la vacunación inicial, como se había predicho mediante modelos matemáticos. Estos mismos modelos matemáticos predicen que la respuesta inmune generada tras la vacunación inicial con dos dosis puede mantenerse durante 20 o más años.³⁵

Recientemente se han publicado dos estudios de efectividad, en uno de ellos sobre personas inmunocompetentes mayores de 50 años con una efectividad global del 85%. ³⁶ El otro estudio³⁷ en personas mayores de 65 años se observó una efectividad de la vacuna HZ/su para prevenir HZ del 70,1% en las personas que habían recibido la pauta completa. Los datos de efectividad eran menores en el grupo etario de más de 80 años, pero no era de forma estadísticamente significativa.

Los datos de vacunación en vida real muestran una efectividad alta en la prevención de HZ y de NPH en personas a partir de los 50 años, incluyendo edades superiores, personas con enfermedades autoinmunes y con inmunodepresión, así como en personas previamente vacunadas con ZVL. Se recomienda en todas las situaciones la administración de la pauta de dos dosis.

Los datos obtenidos de varios estudios no muestran ninguna señal que cuestionara la seguridad de la vacuna. La seguridad de la vacuna HZ/su se estudió en 8 ensayos clínicos que incluyeron un total de 15.264 pacientes que recibieron esta vacuna.38 En general, a pesar de que HZ/su es bastante reactogenica se puede considerar que es una vacuna segura y bien tolerada, pues las reacciones adversas son de corta duración. En adultos a partir de los 50 años de edad, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron, dolor en la zona de invección, mialgia, fatiga y cefalea. La mayoría de estas

reacciones fueron de corta duración (mediana de la duración de 2 a 3 días). La evaluación realizada muestra que el perfil de resigo-beneficio de esta vacuna continúa siendo positivo y no modifica las recomendaciones de su utilización.

Un estudio comparó la respuesta célular tras la administración de las dos vacunas en personas de 50 a 85 años, demostró que la respuesta a los 30 días era diez veces superior en las personas que habían recibido HZ/su sobre las que recibieron ZVL.³⁹ Esta respuesta celular superior se mantenía al año.⁴⁰ Otro estudio indica una respuesta, independiente de la edad, más intensa y estable con el paso del tiempo en vacunados con HZ/su sobre los que recibieron ZVL.⁴¹

Shingrix® se puede administrar de forma concomitante con la vacuna inactivada no advuvada frente a la gripe estacional, con la vacuna antineumocócica polisacarídica 23-valente (PPV23) o con la vacuna antidiftérica, antitetánica v antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido (dTpa). Las vacunas se deben administrar en lugares de inyección distintos. En tres ensavos clínicos de fase III, controlados, abiertos, se aleatorizaron adultos ≥50 años de edad para recibir 2 dosis de Shinarix con 2 meses de diferencia, administrando la primera dosis de forma concomitante o no concomitante con una vacuna inactivada no advuvada frente a la gripe estacional (N=828; Zoster-004), con una vacuna PPV23 (N=865; Zoster-035) o con una vacuna dTpa formulada con 0,3 miligramos de Al3+ (N=830: Zoster-042).42

6.9. Recomendaciones

El documento de "Recomendaciones de vacunación frente al herpes zoster" realizado y publicado por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España con fecha 25 marzo de 2021⁴³, establece una serie de recomendaciones y de prioridades. Basado en ese documento se pueden establecer las siguientes recomendaciones:

- Incorporar la vacunación con HZ/su en las personas con las siguientes condiciones de riesgo, a partir de los 18 años de edad. Teniendo en cuenta la disponibilidad progresiva se priorizarán las personas con las siguientes patologías:
 - Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
 - Trasplante de órgano sólido (TOS).
 - Tratamiento con fármacos anti-JAK.
 - VIH.
 - Hemopatías malignas.
 - Tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia.
- Incorporar la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años. 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.

Bibliografía

- 1. Schmader K, George LK, Burchett BM, Hamilton JD, Pieper CF. Race and stress in the incidence of herpes zoster in older adults. J Am Geriatr Soc. 1998;46:973-7.
- Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis. 2004:4:26-33
- Torres de Mier M.V., Ciaravino G., Sagrado Benito M. et al. Situación de la Varicela y del Herpes Zoster en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiologia. ISC III. Boletín Epidemiológico semanal. Vol 22 Num 14,2014 Semanas 35.36. Informe sobre la.1998-2012. Madrid. Disponible en http://revista.isciii.es/ index.php/article/view/900/1088
- 4. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. Neurology. 2013;81(10):928-30.
- 5. Lukas K, Edte A, Bertrand I. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality of life: patient-reported outcomes in six European countries. Z Gesundh Wiss. 2012;20:441-51.
- 6. Cisterna R ed. Documento de Consenso en Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Postherpética. Asociación de Microbiología y Salud (AMYS). 2014.
- 7. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Expert Rev Vaccines. 2010;9:21-6.
- 8. Jeon YH. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: practical consideration for prevention and treatment. Korean J Pain. 2015;28(3):177-84.
- 9. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. Am Fam Physician. 2000;61:2437-44.
- Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. Drugs Aging. 2012;29:863-9.
- 11. Wagner G, Klinge H, Sachse MM. Ramsay Hunt syndrome. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10(4):238-44.
- Yawn BP, Wollan PC, Nagel MA, Gilden D. Risk of Stroke and Myocardial Infarction After Herpes Zoster in Older Adults in a US Community Population. Mayo Clin Proc. 2016 Jan;91(1):33-44.
- 13. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. PLoS Med. 2015 Dec 15;12(12):e1001919.
- 14. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population based follow-up study. Stroke. 2009;40(11):3443-8.
- 15. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de la Varicela y el Herpes Zóster en España 1998-2012
- Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, San Martín-Rodríguez M, Díez-Domingo J. Herpes zoster hospitalizations in Valencia region of Spain 2007-2014. Waidid Congreso. 18-20 February 2016. Milan (Italy).
- 17. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis. 2007 Jan 1:44(Suppl. 1):S1-26.
- 18. Fashner J, Bell AL. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. Am Fam Phys. 2011;83(12):1432-7.

- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17:1113-23.
- 20. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006866.
- 21. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. Clin Infect Dis. 2010 Jul 15;51(2):197-213.
- 22. Prevention of Herpes Zoster Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Recommendations and Reports. 2008 June 6;57(RR-5)
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A Vaccine to prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in older adult. N Engl J Med. 2005;352:2271-84.
- Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in person aged 50-59 years. Clin Infect Dis. 2012;54(7):922-8.
- 25. Morrison V.A., Jhonson G.R., Schmader K.E. et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. Clin Infec Dis 2015; 60: 900-909
- Tseng H.F., Harpaz R., Luo Y. et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged > 60 years. Infect Dis 2016; 213: 1872-1875
- Izurieta H.S., Wernecke M., Kelman J. 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: 785-793
- 28. Baxter R., Bartlett J., Fireman B. et al. Long-Term effectiveness of the live zoter vaccine in preventing shingles: A cohort-study Am J Epidemiol 2018; 187: 161-169
- 29. Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 3;3:CD008858.
- 30. Van Epps P, Schmader KE, Canaday DH. Herpes Zoster Vaccination: Controversies and Common Clinical Questions. Gerontology. 2016;62(2):150-4
- Didierlaurent AM, Laupèze B, Di Pasquale A, Hergli N, Collignon C, Garçon N. Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. Expert Rev Vaccines. 2017 Jan;16(1):55-63.
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015;372:2087-96. (studio ZOE 50)
- 33. Cunningham A, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang J, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med. 2016;375:1019-32
- 34. Chlibej R., Pauksens K., Rombo I. et al. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. Vaccine 2016; 34: 863-868
- 35. Hastie A, Catteau G, Enemuo A, et al. Immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: persistence and anamnestic response to additional doses administered 10 years after primary vaccination. J Infect Dis 2020; jiaa300, https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa300
- 36. Sun Y., KimnE., Kong C.L. et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccines in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study. Clin Infect Dis 2021; ciab121
- 37. Izurieta H.S., Wu X., Forshee R. et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) real word effectiveness in the first two years post-liciensure. Clin Infect Disciab 125

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Y MAYORES 2021-2022

- 38. Centers for Disease Control and Prevention Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).Recombinant Zoster Vaccine and Herpes Zoster live-attenuated vaccine. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/herpes-zoster.html
- 39. Levin M.J., Weinberg A. Immune responses to zoster vaccine. Hum Vaccin Immunother 2019: 15: 772-777
- 40. Levin M.J., Kroehl M.E., Johson M.J. et al. The memory differentiates recombinant from live herpes zoster vaccines. J Clin Invest 2018; 128: 4429-4440
- 41. Leroux-Roels I., Leroux-Roels G., Clement F, et al. A phase ½ clinical trial evaluating safety and immjunogenicitu of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. J Infect Dis 2012; 206: 1280-1290
- 42. Ficha técnica de Shingrix®
- 43. 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

7 VACUNAS DE APLICACIÓN NO SISTEMÁTICA INDICADAS EN PERSONAS CON DETERMINADAS CONDICIONES MÉDICAS

Raquel Vial Escolano

7.1. Enfermedad meningocócica

La bacteria Neisseria Meningitidis (NM) o meningococo¹⁻⁵ es la responsable de la enfermedad meningocócica (EM). Los serogrupos A, B, C, W, X e Y son los más frecuentemente implicados, destacando en España, el serogrupo B sobre el resto⁴.

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) puede presentarse como meningitis (30-60%), bacteriemia, sepsis (20-30%) y shock séptico; menos frecuentemente como neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y conjuntivitis^{1,5}. La meningitis por

NM es la primera causa de meningitis bacteriana en niños y la segunda en adultos². Los síntomas más frecuentes de la EMI son la fiebre, púrpura, cefalea intensa con rigidez de nuca, fotofobia, náuseas, vómitos y afectación del estado general; más raramente cursa con mialgias y sintomatología gastrointestinal³. Resaltar de esta enfermedad, su tasa de letalidad (11,1 % en España)⁴ y su porcentaje de secuelas (10-15% de los que sobreviven), en forma de déficit neurológico, sordera y amputaciones³.

En la población de 65 o más años, predomina la infección por el

Tabla 1. Población de riesgo en infección por Neisseria Meningitidis

Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes) y en aquellos con resección quirúrgica programada.

Deficiencia sistema del complemento (C3, C5-C9, properdina, Factor D y H).

Tratamiento con eculizumab o ravulizumab.

Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Enfermedad meningocócica invasora previa por serogrupos incluidos en la vacuna (independientemente del estado previo de vacunación).

Personal de laboratorio expuesto a meningococo.

Infección por VIH (independientemente del número de CD4).

Viajeros a zonas de elevada incidencia (cinturón de la meningitis africano...)

serogrupo B, pero con incremento en la incidencia de los otros serogrupos (C, W e Y). La forma de presentación más frecuente es una sepsis, con o sin meningitis, aunque un alto porcentaje de pacientes cursan con clínica desconocida³.

El calendario vacunal en España para el 2021, establece la indicación de vacunación frente a meningococo en adultos con condiciones de riesgo (Tabla 1)^{6,7}.

En España disponemos de dos tipos de vacunas para adultos inactivas frente a la EMI^{3,8}, sus fichas técnicas informan de la limitación de datos en adultos mayores.

- Proteicas (frente a serogrupo B):
 Uso en población de riesgo salvo
 VIH y viajeros a zonas endémicas.
 Poca evidencia en cuanto a la
 administración de dosis de recuerdo. Bexsero® (2 dosis separadas
 por un mes) y Trumenba® (2 dosis separadas por 6 meses o 3 dosis 0, 2 y 6 meses-). No son intercambiables.
- Conjugadas: En población de riesgo sin discriminar ningún subgrupo. Se administran en dosis única. Frente a serogrupo C: Menjugate®, Meningitec® y NeisVac-C® o frente a serogrupos combinados (A, C, W-135 e Y): Menveo®y Nimenrix®.

Recomendación de uso de los distintos tipos de vacunas según situación de riesgo^{6,9-13}:

 Alteraciones del sistema del complemento, asplenia anatómica o funcional o tratamiento con eculizumab o ravulizumab: 2 dosis de vacuna MenACWY (separadas por 8 semanas), con revacunación cada 5 años si persiste el riesgo, o 2 o 3 dosis de la vacuna MenB (según presentación comercial) con dosis de recuerdo al año y posteriormente cada 2-3 años si persiste el riesgo.

- En esplenectomía programada o ante tratamiento con eculizumab o ravulizumab: Administrar la vacuna al menos 2 semanas antes de la terapia.
- En esplenectomía urgente: Si el paciente será revisado en consultas, vacunar como mínimo 2 semanas después de la misma. Si no precisa revisión, se vacunará al alta.
- En esplenectomía que precisa radioterapia o quimioterapia: Vacuna 2 semanas antes del comienzo o 3 meses tras su finalización.
- Viajeros a zonas de elevada endemicidad o en situación de epidemia: 1 dosis de vacuna tetravalente conjugada. Revacunación a los 5 años, si persiste el riesgo de exposición.
- Personal de laboratorio que trabaja con muestras que puedan contener NM: 1 dosis de vacuna MenACWY, con recuerdo a los 5 años y posteriormente cada 5 años si persiste el riesgo, o 2 o 3 dosis según tipo de vacuna MenB, con recuerdo inicial al año y cada 2-3 años si persiste el riesgo.
- EMI previa: Vacuna frente a MenB o MenACWY.
- Casos de brote en una comunidad o ante un caso confirmado, debidos a un serogrupo del que

exista vacuna: Vacuna conjugada o la disponible frente a dicho serogrupo. Se administra a los contactos próximos que no estuvieran vacunados previamente y a los que se administró quimioprofilaxis, aunque exista inmunización previa con vacuna de polisacáridos.

- Receptores de TPH: 2 dosis (pauta 0, 6 meses), iniciando la vacunación a los 12 meses del trasplante, tanto para serogrupo MenB como para MenACWY.
- HIV: 2 dosis de MenACWY separadas al menos 8 semanas. Se administra recuerdo a los 5 años y posteriormente cada 5 años (siempre y cuando el riesgo persista).

7.2. Varicela

La varicela es una enfermedad febril exantemática producida por el virus varicela-zoster. Tiene presentación típica en la infancia, en la que es leve y autolimitada, siendo excepcional en mayores de 45 años¹⁴, población en la que es más grave, especialmente en inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas¹. Se inicia con fiebre y exantema maculopapular pruriginoso que desde la cabeza, cara y tronco progresa al resto del cuerpo. El exantema da paso a las vesículas, pústulas y costras que pueden coexistir de forma simultánea¹. Las complicaciones asociadas a la enfermedad incluyen neumonía, encefalitis, ataxia cerebelosa, síndrome de Reve v sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas². La enfermedad confiere inmunidad prolongada, pero puede producirse reactivación en personas inmunocomprometidas².

El virus puede quedar acantonado en los ganglios raquídeos de la médula espinal o de los pares craneales, reactivándose posteriormente como herpes zóster¹. En el caso del paciente mayor, la inmunosenescencia puede contribuir tanto a la reactivación del virus (herpes zoster) como a contraer una nueva infección¹⁵.

El Conseio Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) establece para el 2021 la indicación de vacunación frente a varicela en adultos con condiciones de riesgo (tabla 2)⁶. Otros grupos de riesgo que se benefician de la vacuna frente a la varicela son los convivientes susceptibles de personas inmunodeprimidas, trabajadores de escuelas infantiles, viajeros internacionales y otros enfermos crónicos con predisposición a padecer una varicela grave (enfermedad cutánea diseminada. mucoviscidosis y fibrosis quística, etc)2,11.

Existen dos tipos de vacunas de virus atenuados frente a la varicela, monocomponente – Varivax® y Varilrix®- y combinada con triple vírica - ProQuad®-7. Las que nos ocupan en esta revisión son las monocomponente.

Toda persona que haya padecido varicela o herpes zóster, haya recibido 2 dosis de vacuna o presente confirmación serológica (presencia de IgG frente al virus), se considera inmune⁶, por lo tanto, en aquellos casos en los que no exista antecedente de infección o existan dudas de haberla pasado, se realizará serología previa a la vacunación. Si ésta es negativa, se administrarán 2 dosis de la vacuna separadas 4-8 semanas^{6,8,13,16}. Si el

Tabla 2. Población susceptible de ser vacunada por vacuna Varicela Zoster

VIH con CD4 ≥ 200

Asplenia, deficiencia del complemento, tratamiento con eculizumab

Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis

Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica

Personal sanitario

Tabaquismo

Hombres que realizan prácticas sexuales de riesgo con hombres

Enfermedad hepática y alcoholismo crónico

adulto sólo había recibido una dosis de la vacuna, recibirá una segunda dosis para completar la pauta.

Recomendaciones de vacunación según situación de riesgo^{2,9,10,11,15}.

- Postexposición: Vacunar a expuestos susceptibles de varicela grave y sus contactos (convivientes, trabajadores sanitarios), máximo en los 5 días posteriores al contacto.
- Convivientes de pacientes susceptibles en los que la vacunación esté contraindicada
- Situación de brote: Vacunar a expuestos susceptibles que a su vez tengan contacto con susceptibles de riesgo.
- Pacientes HIV con CD4≥200 cels/mm³ sin evidencia de inmunidad frente al virus y estables clínicamente: Vacunar con 2 dosis de vacuna monovalente, separadas 3 meses. Se recomienda serología tras 4-6 semanas de la segunda dosis para valorar seroconversión. La vacuna está contraindicada en VIH con CD4 <200 cels/mm³.
- Pacientes con antecedente de

leucemia linfoblástica aguda (LLA) en terapia de mantenimiento o con ciertos tumores sólidos que han completado el tratamiento con quimioterapia y con poca probabilidad de recaída: Se vacunará 6 meses después de haber completado el tratamiento.

- Receptores de 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 el paciente estuviera en tratamiento con antiviral (aciclovir, valaciclovir, famciclovir), se suspenderá 1 día antes de la vacunación y hasta 2 semanas después.
- Personas en tratamiento inmunosupresor: Vacunación tras 6 meses de su finalización. En el caso de corticoides a altas dosis, se puede reducir a 1-3 meses para administrar la vacuna. Con los tratamientos con fármacos biológicos, el intervalo de cese previo a la vacunación será de 3-6, incluso 12 meses, según el fármaco (Tabla 3).

- Previo al tratamiento inmunosupresor: Administrar una dosis de vacuna al menos 4 semanas antes de su inicio (o 2 dosis separadas por 4 semanas si el inicio de la terapia lo permite).
- Tratamiento con radioterapia: Se desaconseja la administración de vacuna.
- Pacientes pendientes TOS: Vacuna entre 4-6 semanas antes del

- inicio del tratamiento inmunosupresor previa determinación de serología.
- Enfermedad renal: Si se puede prever, se vacunarán antes de iniciar la diálisis.
- Otras circunstancias en las que se aconseja vacunación: Algunos enfermos crónicos (mucoviscidosis o fibrosis quística, enfermedad cutánea diseminada grave).

Tabla 3. Intervalos para la administración de terapia vacunal con vacunas atenuadas según tratamiento del paciente¹⁵

FA	RMACO	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
	Metrotexato, azatioprina, 6-mercaptopurina	0* a 3 meses	4 semanas
FARMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAMES) CONVENCIONALES	Hidroxicloroquina, sulfasalazina y mesalazina (por vía oral)	4 semanas	2 semanas
	Tacrolimus, micofelonato, ciclofosfamida y ciclosporina A	3 meses	4 semanas
	Leflunomida	2 años	4 semanas
	Etanercept	4 a 12 semanas	4 semanas
	Adalimumab	12 semanas	4 semanas
Antagonistas α-TNF	Golimumab	12 semanas	4 semanas
Antagonistas a-mi	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
Anu-iL- i	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

^{*}Inmunosupresión de bajo nivel con dosis de: metotrexato: $\leq 0,4/kg/semana$, azatioprina ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/día, tienen inmunosupresión de bajo nivel. No precisan aplicar estos intervalos.

7.3. Enfermedad invasora por Haemophilus influenzae tipo b (Hib)

El haemophilus influenzae es un cocobacilo Gram negativo que puede inducir una enfermedad invasora con afectación de múltiples órganos (meningitis, septicemia, epiglotitis, neumonía bacteriémica, artritis séptica, celulitis, osteomielitis y pericarditis).

Desde el año 1997 en que se generalizó la vacuna frente al Hib, la enfermedad ha pasado de afectar a niños (95% en menores de 5 años) a ser más frecuente en adultos, especialmente en población mayor de 84 años, y de estar producida por el serotipo b, a ser originada por cepas no encapsuladas¹⁴.

De acuerdo con las recomendaciones del CISNS, la vacuna frente al Hib estaría indicada en mayores de 18 años con unas condiciones de riesgo determinadas (Tabla 4)⁶. Otras referencias amplían la población de riesgo incluyendo a pacientes sometidos a TPH^{9,13}.

Se dispone actualmente de dos tipos de vacunas frente al Hib¹¹: vacuna monocomponente (Hiberix[®]) y combinada hexavalente (difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis y hepatitis B: Infanrix HEXA[®], Hexyon[®] y Vaxelis[®]).

Recomendaciones de vacunación en adultos ^{6,9,11,13,15}:

- Tratamiento con eculizumab, asplenia anatómica o con disfunción esplénica grave (incluida enfermedad de células falciformes): Dosis única de vacuna conjugada Hib independientemente de vacunación previa.
- Esplenectomía electiva: 1 dosis preferiblemente 14 días antes de la cirugía.
- Pacientes sometidos a TPH: 3 dosis de vacuna separadas por 4 semanas, iniciándose 6-12 meses después de trasplante exitoso, sin tener en cuenta la vacunación previa.
 - Las infecciones pulmonares por Hib son más frecuentes entre los 3 y 12 meses del TPH. La respuesta a la vacuna es más frecuente a partir de los 6 meses del TPH.

7.4. Hepatitis A

La hepatitis A es una infección aguda del hígado producida por el virus de la hepatitis A (VHA). La vía de transmisión principal es la feco-oral, directa, de persona a persona (familiares, convivientes...), o indirecta, a través del contacto con objetos o de la ingesta de alimentos o agua contaminados

Tabla 4. Población de riesgo para el Haemophilus Influenzae tipo b

Personas en tratamiento con eculizumab

Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes)

Deficiencia del complemento

por heces de persona infectada. En países desarrollados, con buenas condiciones higiénico-sanitarias, se dan brotes entre varones que mantienen relaciones homosexuales y más excepcionalmente, entre usuarios de drogas por vía parenteral^{2,14}.

La enfermedad puede cursar con ictericia, coluria, acolia, afectación del estado general, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, abdominalgia y fiebre. En los niños suele ser asintomática, actuando éstos como fuente de infección para los adultos. En el paciente mayor puede presentarse como ictericia franca que obliga a diagnóstico diferencial con patología biliar. La mayoría de casos se recupera, pero un 10-15% pueden presentar un curso prolongado (hasta 6 meses) asociando colestasis persistente y/o una hepatitis recidivante. Menos del 1% puede evolucionar a hepatitis fulminante (fallo hepático agudo), con alto riesgo de mortalidad, siendo la edad factor de riesgo para su desarrollo.

La tasa de incidencia en España en 2018 fue de 3.67 por 100000 habitantes, siendo más frecuente en varones entre los 25 y 34 años y excepcional en mayores de 65 años 14.

La infección por el virus genera inmunidad de por vida, lo que justifica su menor incidencia en población de más edad (tienen mayor tasa de anticuerpos IgG frente al virus).

La población en riesgo para infección por VIH, se recoge en la tabla 5⁶.

Otros grupos de riesgo: personal de guarderías, manipuladores de alimentos, sujetos en contacto con aguas residuales o material sanitario potencialmente contaminado o que precisan viajar a zonas con condiciones higiénico-sanitarias deficientes. pacientes oncológicos, asplénicos, con enfermedad de células falciformes, receptores de TPH, enfermedad inflamatoria en tratamiento inmunosupresor, receptores habituales de transfusiones o hemoderivados. residentes de instituciones cerradas v sus cuidadores, contactos domésticos de personas infectadas, personas sin hogar y personal en contacto con niños de adopciones internacionales de áreas con alta o moderada endemicidad^{1,9,11,13,15}

Vacunas comercializadas frente a la hepatitis A en adultos: Havrix 1440[®], VAQTA 50[®], Twinrix adultos[®] (combina hepatitis A y B).

Tabla 5. Población de riesgo para el virus de la Hepatitis A

Enfermedad hepática crónica y alcoholismo crónico.

Trasplantados o en espera de trasplante.

Infección por VIH.

Riesgo de exposición:

- ✓ personas que se inyectan drogas
- ✓ personas con conductas sexuales de riesgo: prostitución, hombres que realizan prácticas sexuales de riesgo con hombres
- ✓ personal ocupacional que viaja a zonas de alta endemia

Recomendaciones de vacunación frente a VHA en adultos^{1,6,9,15}:

Solo se vacunará a personas con riesgo de infección. Se recomienda realizar marcadores prevacunales (IaG) en nacidos antes de 1977 e incluidos en grupos de riesgo⁶. A este respecto, destacar que existen grupos de población con tasas elevadas de anticuerpos, como son los nacidos antes de 1960 (mayoritariamente inmunes de acuerdo con estudios de seroprevalencia realizados en España), individuos procedentes de zonas de alta o moderada endemicidad. hombres que practican sexo con hombres y usuarios de drogas por vía parenteral^{1,11}. La pauta habitual de vacunación son dos dosis (0 y 6 meses). En aquellos casos en los que se utilice vacuna combinada (VHA v VHB) se administran 3 dosis (0, 1 y 6 meses).

Vacunación a tener en cuenta según el tipo de paciente^{9,11-13}:

- Hepatopatía crónica y alcoholismo crónico: Mayor riesgo de hepatitis A fulminante y menor capacidad de inmunorespuesta a la vacuna cuanto más descompensada está la cirrosis. Realizar serología tras segunda dosis de vacuna y si fuera preciso se revacunará. Si el paciente no está vacunado de hepatitis B, puede hacerse vacuna combinada A+B.
- En TOS: En trasplante hepático o en TOS con pertenencia a otros grupos de riesgo. Determinación de anticuerpos antes y después de la vacunación (tras 1-3 meses). Ésta se puede administrar pretrasplante (preferible) o postrasplante (tras 6-12 meses del mismo).

- En TPH: Si hepatopatía o en grupos de riesgo. 2 dosis a los 12 y 18 meses del TPH.
- Pacientes VIH: Vacuna monovalente porque genera más seroconversión. Pauta según contaje de CD4. Si > 350/mm3: 2 dosis separadas por 6 meses. Si <350/mm3: 3 dosis (0, 1 y 6 meses). En ambos casos, serología a los 2-3 meses de la última dosis, administrándose nueva dosis si es negativa. Revacunar a los 10 años si se mantiene el riesgo de exposición.
- Tratamiento con inmunosupresores: Se valorará el riesgo del individuo para infección por VHA y el de hepatotoxicidad del tratamiento para decidir la vacunación.
- Riesgos de exposición: Si nacidos antes de 1977, se les realizará serología (IgG) previa. Si es negativa, estará indicada la vacunación con dos dosis (0 y 6 meses).
 - Personal que trabaja en centros educativos con niños de 0-3 años procedentes de zonas de alta endemia.
 - Personal sanitario que trabaje con VHA o con factores de riesgo. El contacto con pacientes infectados por VHA no es indicación de vacunación por sí mismo, en este caso, priman las precauciones estándar de control de la infección.
 - Personal de servicios de emergencias (protección civil, cuerpos y fuerzas de seguridad del estado, bomberos) que viajan a zonas de alta o moderada endemicidad o personal que trabaja en el subsuelo.

- Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y usuarios de drogas por vía parenteral: Realizar serología independiente del año de nacimiento. 2 dosis (0 y 6 meses). Si se usa vacuna combinada (Hepatitis A + Hepatitis B) la administración será en 3 dosis (0, 1 y 6 meses).
- Prostitución.
- Convivientes y contactos estrechos de niños adoptados procedentes de países de alta y moderada endemicidad: Vacunación en los primeros 60 días del contacto, incluso antes de su llegada, en cuanto se confirme la adopción.
- Viajeros a zonas de alta o moderada endemia: Vacunación simultánea (VHA + Hepatitis B).
 Se puede hacer una vacunación acelerada, 3 dosis (0, 7 y 21-30 días), seguido de dosis de recuerdo a los 12 meses.

7.5. Hepatitis B

La hepatitis B es una enfermedad viral causada por el virus de la hepatitis B (VHB). El genoma del VHB permite identificar distintos genotipos, siendo el D y el A los más frecuentes en España. Otros se relacionan con población inmigrante: F (Latinoamérica), B y C (China) y E (África). La importancia de estos genotipos radica en las complicaciones asociadas: genotipos B, C y F y cáncer primario de hígado, F y hepatitis aguda fulminante o D y enfermedad crónica¹.

La transmisión del virus se produce

por contacto de sangre y hemoderivados, fluidos corporales (semen. secreciones vaginales, saliva, líquido cefalorraquídeo, pleural, peritoneal, pericárdico o sinovial) u objetos contaminados (el virus permanece estable hasta 7 días en superficies v materiales). El acceso del virus puede ser por vía sexual, por exposición de material contaminado (pacientes o trabajadores sanitarios), por consumo de drogas parenterales o vertical (madre a hijo durante el embarazo y parto). En países desarrollados, la infección se relaciona con contactos sexuales sin protección v uso de drogas por vía parenteral¹.

Clínicamente, la hepatitis suele ser asintomática, a veces inespecífica (cansancio, anorexia, abdominalgia, náuseas, vómitos y fiebre) y otras, mostrar afectación típica hepática (coluria, acolia, ictericia, elevación de transaminasas). Un 1% de los casos puede presentarse como aguda fulminante y hasta un 5-10% de los procesos agudos se puede cronificar. En un 5-10% de casos, la enfermedad crónica puede evolucionar a cirrosis y cáncer de hígado¹.

En España, la tasa de incidencia en 2019 fue 0,84 casos por 100.000 habitantes¹⁷, siendo más frecuente en varones entre 35 y 54 años¹⁷.

Los grupos de riesgo para infección por VHB, según el CISNS, se recogen en la tabla 6⁶.

Otros grupos de riesgo en los que se indica vacunación frente al VHB^{9,11,12,18}: pacientes que necesitan transfusiones reiteradas de sangre o hemoderivados, parejas sexuales de pacientes con infección aguda o crónica por el VHB, personas con múltiples

parejas sexuales (tanto homo, como hetero o bisexuales), personal con riesgo de exposición laboral con sangre y productos sanguíneos (cuerpos de Seguridad del Estado, centros de inmigración, centros de discapacitados, instituciones penitenciarias, centros de acupuntura, tatuaje o piercing), discapacitados psíquicos que están institucionalizados, reclusos, personas no vacunadas o con vacunación incompleta que viajen a zonas endémicas de la enfermedad.

Además de las vacunas combinadas para el VHB (VHA y hexavalente), en España disponemos de las siguientes vacunas para adultos¹¹: Engerix-B 20° y HBVAXPRO 10° (adultos en general), Fendrix° y HBVAXPRO40° (reforzadas o adyuvadas, para adultos en diálisis y prediálisis).

Se aconseja realizar marcadores serológicos (anti-HBc, anti-HBs, AgHBs) previo a la vacunación de personas de riesgo o en personas procedentes de países de alta endemia sin antecedentes de infección por VHB^{6,11}. La dosificación en población adulta general es de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Existe opción

de vacunación acelerada (por ejemplo, adultos que viajen a zonas de alto o moderado incidencia) con indicaciones específicas según el tipo de vacuna comercializada. En pacientes en prediálisis y diálisis, se aconseja consultar la ficha técnica de las presentaciones comerciales porque su posología es diferente¹¹. Si se trata de vacuna combinada (VHA + VHB) la posología también es de 0, 1 y 6 meses (en casos acelerados, incluso pauta 0, 7 y 21 días)¹¹.

Tras 1-2 meses de la vacunación se determinará anti-HBs en personal sanitario, infección VIH, parejas sexuales o contactos familiares de personas con hepatitis B, inmunodeprimidos o pacientes en diálisis. Se consideran valores protectores de anti-HBs ≥10 U/I. Si tras primera vacunación no se consiguen niveles de anticuerpos, se aconseja nuevo ciclo. Si tras segundo ciclo, sigue sin haber anticuerpos, se consideran no respondedores¹⁶. En estos casos, seguimiento serológico anual (por se grupo de riesgo) y ante exposición a VHB administrar inmunoglobulina específica antihepatitis2,6 e incluso plantear nuevo ciclo de vacunación².

Tabla 6. Grupos de riesgo para infección por Virus de la Hepatitis B

Pacientes con hepatopatías crónicas, alcoholismo crónico

Receptores de TOS o THP

Síndrome de Down

Personas con infección por VIH

Riesgo de exposición: Convivientes con personas enfermas, personas en diálisis, personas que se inyectan drogas, personas en situación de prostitución, hombres que realizan prácticas sexuales con hombres, personas recientemente diagnosticadas de enfermedad de transmisión sexual, personal sanitario, otro personal de riesgo

Algunas recomendaciones en poblaciones específicas 11-13:

- En TOS: Vacunación previa al trasplante, si no ha sido posible, administrarla a los 6 meses del mismo. Se realizará serología pre y posvacunación. Se indican 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)
- En TPH: Vacuna combinada hexavalente con 4 dosis (6, 7, 8 y 18 meses del trasplante) (esta recomendación está fuera de ficha técnica de la vacuna en mayores de 24-36 meses). Previo a la vacunación, serología (AgHBs, anti-HBs y anti-HBc) y tras 1-2 meses de la cuarta dosis de vacuna se medirá anti-HBs. Si no hay respuesta, revacunar con pauta (0, 1 y 6 meses) con vacuna adyuvada o de alta carga.
- Enfermos VIH: Más riesgo de cronificación de la infección por VHB y de reactivación de infección oculta. La coinfección contribuye a desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma y a mortalidad. Se recomienda vacuna adyuvada o con mayor carga antigénica. Se administran 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses). Serología pre y posvacunación. Si no es respondedor, se administran 3 dosis adicionales con intervalos de 4 semanas.

- Adultos con cáncer y hemopatías malignas: El tratamiento inmunosupresor puede activar al virus. Se aconseja serología frente al virus previo al inicio de tratamiento. Si serología negativa, dosis de recuerdo o vacuna completa según calendario vacunal personal.
- Enfermedad renal crónica y diálisis: Pauta estándar de vacunación al inicio de la enfermedad. Si vacunación en prediálisis o diálisis (porque no se ha realizado previamente), aplicar vacuna específica para esta circunstancia. Tras 4-8 semanas de vacuna, control serológico. Si no respondedor, repetir vacuna con 3 dosis (pauta 0, 1 y 6 meses).
- Enfermedad hepática crónica. Serología previa y si negativa, pauta estándar de vacunación. Realizar serología posvacunación.
- Receptores de hemoderivados: Vacuna y control serológico a las 4-8 semanas, con revacunación (3 dosis: 0, 1 y 6 meses) en no respondedores.
- Enfermedades inflamatorias crónicas: Solo vacuna si pertenecen a grupos de riesgo y tras serología. 3 dosis (0, 1 y 6 meses).

Bibliografía

- 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.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/com oTrabajamos/docs/EstudioSeroprevalencia_EnfermedadesInmunoprevenibles.pdf [Consultado 14 marzo 2021]
- 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.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN %20BLOQUE/PROTOCOLOS RENAVE-ciber.pdf [Consultado 14 marzo 2021]
- 3. Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones Vacunacion Meningococo.pdf [Consultado 14 marzo 2021].
- 4. Enfermedad meningocócica. Temporada 2019-2020. Informe Semanal de Vigilancia Nº43 del año 2020. Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020. Boletín epidemiológico semanal en red. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Boletines/Documents/Boletin_Epidemiologico_en_r ed/boletines%20en%20red%202020/IS_N%C2%BA43-201021-WEB.pdf. [Consultado 14 de marzo 2021]
- Factsheet about meningococcal disease. European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/factsheet [consultado 14 de marzo del 2021].
- 6. Consejo interterritorial del sistema nacional de salud. Vacunación específica en personas adultas (≥ 18 años) con condiciones de riesgo. Calendario recomendado año 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf [Consultado 14 de marzo del 2021].
- Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2021. Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/ files/cav-aep_calendario-2021_v.2_01ene2021_0.pdf [Consultado 14 de marzo del 2021]
- 8. 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. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf [Consultado el 14 de marzo del 2021].
- 9. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html#note-mening[Consultado 23 de marzo del 2021]
- Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69(No. RR-9):1–41. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1

- 11. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_t odas_las_edades.pdf [Consultado 14 de marzo del 2021]
- 12. Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition and Other Indications, United States, 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html [Consultado 22 marzo 2021]
- 13. Esposito S, Bonanni P, Maggi S, Tan L, Ansaldi F, Lopalco PL, et al. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2016;12(7):1777-1794. DOI:10.1080/21645515.2016.1150396
- 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: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSalud PublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RE NAVE/ultimo%20informe.pdf [Consultado 14 de marzo 2021]
- 15. Artaza Artabe I, Cisterna Cáncer R, Forcada Segarra JA, Gil Gregorio P, Gutiérrez Rodríguez J, Jiménez Díaz G, et al. Recomendación de vacunación para adultos y mayores y Calendarios vacunales 2019-2020. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Madrid: International Marketing Communication. 2019
- 16. Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/Calendario-Vacunacion_Todalavida.pdf_[Consultado 14 de marzo 2021]
- 17. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica de la Hepatitis B en España, 2019. Madrid; octubre 2020. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enfermedad esTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Hepatitis%20B/Vigilancia_HepatitisB_2019.pdf [Consultado 23 de marzo 2021]
- 18. Pilkinton MA, Talbot K. Update on Vaccination Guidelines for Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015:63:584–588.

8 VACUNAS FRENTE AL SARS-CoV-2

Lizzeth Angela Canchucaja Gutarra

8.1. Epidemiología del SARS-CoV-2

En diciembre de 2019 surgió un agrupamiento de casos de neumonía en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China), con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo virus de la familia Coronaviridae que posteriormente fue denominado SARS-CoV-2⁻¹. El acrónimo SARS-CoV-2 hace referencia al virus (por los términos en inglés "severe acute respiratory syndrome-related coronavirus") responsable de la enfermedad denominada COVID-19 ("coronavirus disease" 2019). La secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. La enfermedad causada por este nuevo virus se ha denominado por consenso internacional COVID-19. El Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (RSI, 2005) declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) en su reunión del 30 de enero de 2020. Posteriormente. la OMS lo reconoció como una pandemia global el 11 de marzo de 2020. 2,3

El primer caso de COVID-19 en España fue diagnosticado el 31 de

enero de 2020 en La Gomera. mientras que el primer fallecimiento conocido ocurrió el 13 de febrero en Valencia. Ante la rápida expansión del virus, el 14 de marzo del 2020 el Gobierno español decretó el estado de alarma en todo el territorio nacional y, amparado en esta medida, limitó la libre circulación de los ciudadanos a actos esenciales como la adquisición de alimentos y medicamentos o acudir a centros médicos o al lugar de trabajo, resultando en un confinamiento de la población en sus lugares de residencia. El 28 de marzo se suspendió toda actividad laboral presencial no esencial durante quince días. El 2 de abril se registró el mayor número de muertes por coronavirus en un día (950). El Congreso de los Diputados fue autorizando sucesivas prórrogas del estado de alarma hasta un total de seis veces. A partir del 28 de abril comenzó el plan de desescalada asimétrica por provincias. A mediados de junio del 2020, España era el quinto país en número de casos confirmados, por detrás de Estados Unidos, Brasil, Rusia, v Reino Unido, y el sexto país en número de personas fallecidas, por detrás de Estados Unidos, Brasil, Reino Unido, Italia y Francia. El 21 de junio, tras 98 días, expiró el estado de alarma y España entró en la llamada «nueva normalidad». 4,5

Desde el inicio hasta la fecha de este informe se han alcanzado más de 176 millones de casos notificados en todo el mundo y más de 3 millones de casos en España.

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 humanos⁶. 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 Aqudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respira-torio 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. En este momento se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia^{8,9}.

El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido.

Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus

secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales¹⁰, 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 obietos 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 asintomáticos¹⁴. La mayoría de los pacientes presentan fiebre (83-99%), tos (59-82%), astenia (44-70%), anorexia (40-

84%), disnea (31-40%) y mialgias (11-35%). También se han descrito otros síntomas inespecíficos, como odinofagia, congestión nasal, cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. A medida que la pandemia ha evolucionado, se ha comprobado que hay otros síntomas asociados a la infección por la COVID-19, que son más específicos, como la anosmia y la ageusia, y pueden aparecer antes del inicio de los síntomas respiratorios¹⁵.

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), encefa-itis y neuropatías.

La presencia de una clínica compatible y la exposición conocida en los últimos 14 días al virus SARS-CoV-2 facilitan la sospecha de la COVID-19.

Aunque existen algunos síntomas de presentación más comunes, los pacientes pueden manifestar una amplia variedad. El diagnóstico de COVID-19 es clínico y se apoya en resultados de laboratorio y hallazgos radiográficos ¹⁸. Aunque el diagnóstico diferencial se establece principalmente en pacientes con síntomas respiratorios, también se pueden considerar otros procesos. Mediante los síntomas y signos no siempre es fácil diferenciar la infección por el virus SARS-CoV-2 de otras enfermedades, como la gripe o infecciones respiratorias.

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

La pandemia de COVID-19 ha supuesto un gran desastre sanitario, económico y social que ha alterado drásticamente la forma vida de personas de todo el mundo. El año 2020 permanecerá en nuestro recuerdo indefectiblemente asociado a la pandemia de la COVID-19, a los terribles costes en vidas humanas y secuelas crónicas sufridas por decenas de miles de personas, en España y en el mundo, y al formidable reto que supuso su combate para los sistemas sanitarios de todo el planeta y, en particular, para el Sistema Nacional de Salud de nuestro país.

Dicha crisis propició que las autoridades tuvieran que emprender planes de contingencia y medidas de salud pública para afrontarla, como el confinamiento, el distanciamiento social, el autoaislamiento, el uso de mascarillas y el aumento del número de camas hospitalarias (sobre todo en salas críticas), además del aumento de recursos electromédicos y de personal cualificado, sumado a la reorganización de los protocolos de atención médica en sus diversos niveles. A pesar de que las medidas descritas con anterioridad sean herramientas necesarias para abordar la pandemia de manera correcta, se han generado efectos colaterales a múltiples niveles en los usuarios de los sistemas sanitarios que no padecían la Covid-19¹⁹.

La pandemia ha afectado profundamente la economía de España, tras cinco años de fuerte crecimiento v creación de empleo. La segunda ola de contagios que comenzó a mediados de julio del 2020 ha frenado la recuperación. A pesar de un marcado repunte en el tercer trimestre, la economía española se mantiene un 8,7% por debajo del nivel registrado hace un año, una de las mayores contracciones en Europa²⁰. Por lo tanto la mitigación de sus consecuencias reside, muy especialmente, en una prevención que resulte 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, es fundamental para reducir el impacto de la pandemia y restablecer el normal funcionamiento de nuestra sociedad.

8.3.1 Brotes epidémicos SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es una enfermedad de recienteaparición 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 epide-

miológico. Desde que finalizó la desescalada se han comunicado al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) 45.483 brotes con 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^{21,22}. 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, mientras que los trabajadores en general tienen un curso leve²³. 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 puede ser ineficaz, llevando a un retraso del diagnóstico y de la aplicación de las medidas de prevención²⁶.

8.3.2 Hospitalización y Mortalidad del SARS-CoV-2

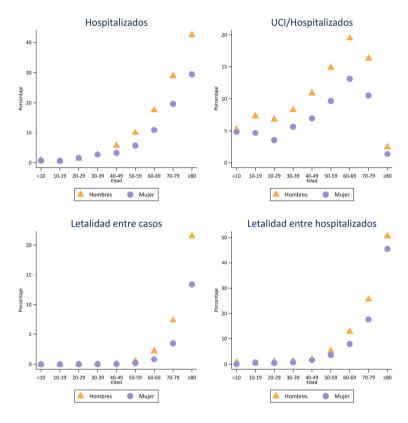
Desde el principio de la pandemia de COVID-19, la vigilancia de los casos de esta enfermedad en España se basa en la notificación universal de todos los casos confirmados de COVID-19 que se identifican en cada CCAA. En el análisis de los casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) con fecha de diagnóstico posterior al 10 de mayo, y hasta las 16:00 h del 2 de Junio de 2021, se identifican 3.687.777 casos, 362.169 hospitalizaciones y 80.049 defunciones con COVID-19. Aproximadamente el 52,0% son mujeres, y la mediana de edad de los casos es de 41 años. siendo mayor en mujeres que en hombres. El grupo de 40-49 años el más representado, con un 17,2% de los casos, seguido del grupo de 50 a 59, con un 14,9%. Un 7,3% de los casos han sido hospitalizados. Entre los casos hospitalizados, un 9,8% han sido admitidos en UCI y un 20,0% han fallecido. El porcentaje de hospitalizaciones y defunciones, entre el total de casos COVID-19, aumenta con la edad, alcanzando un 34% y 14% en el grupo de 80 a 89 años, respectivamente, y un 34% y 22% en mayores de 89 años, respectivamente (Figura 2). El porcentaje de ingreso en UCI también aumenta con la edad a partir de 20 años. Los hombres presentan un mayor porcentaje de hospitalización (a partir de 40 años) y de ingreso en UCI (a partir de 10 años), que las muieres. Ese mismo patrón por sexo se observa en la letalidad entre casos y entre hospitalizados, a partir de 60 años. Por grupos de edad, la letalidad aumenta desde los 60 años, tanto entre el total de casos como entre los casos hospitalizados (Figura 1). El Sistema de Monitorización de Mortalidad Diaria (MoMo) estima que desde el 10 de marzo de 2020 hasta el 01 de junio de 2021 se han producido 85.191 excesos de mortalidad por todas las causas a nivel nacional. El exceso de mortalidad se concentra en los mayores de 74 años²⁷.

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

Desde la identificación del virus SARS-CoV-2 v su genoma, un esfuerzo excepcional de la comunidad científica ha llevado al desarrollo de más de 300 proyectos de vacunas. Más de 40 están ahora en evaluación clínica, diez de ellos están en ensayos clínicos de fase III, ya varios de ellos han finalizado la fase III con resultados positivos. Las plataformas tecnológicas en marcha son muy variadas y algunas no ensavadas 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 3.

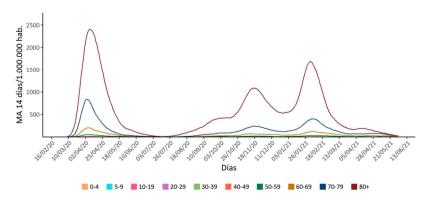
El desarrollo de vacunas en muy poco tiempo implica necesariamente que aún no es posible conocer su eficacia a largo plazo y sus posibles efectos secundarios.

Figura 1. Porcentaje de hospitalizados, porcentaje de ingreso en UCI entre hospitalizados por grupo de edad y sexo.



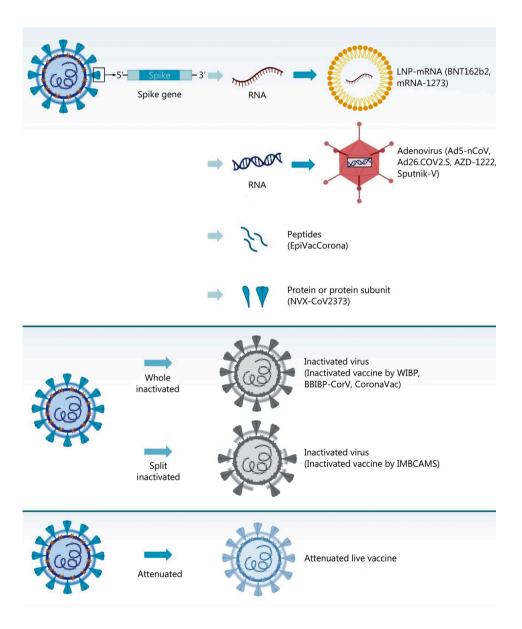
Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Figura 2. Evolución de la tasa de mortalidad acumulada (MA) a 14 días a nivel nacional por grupo de edad.



Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Figura 3. 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 SARSCoV-2. También se han desarrollado vacunas basadas en la inactivación del virus SARS-CoV-2 y vacunas vivas atenuadas.



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) v el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). El SARS-CoV-2 tiene un genoma de 29,8 a 29,9 kb^{28,29}. 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)30. 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)³⁰ Figura 4. 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^{31,32} Figura 2.

El SARS-CoV2, el coronavirus responsable de COVID-19 es un virus de ARN, v 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 ARN³³. En muchos casos, la recuperación de una enfermedad viral se basa en la acción combinada de los anticuerpos en los fluidos biológicos que neutralizan las partículas virales y la actividad asesina de los linfocitos que rastrean y matan las células infectadas por el virus. Sin embargo, existen enfermedades virales cuya curación depende principalmente, si no exclusivamente, de la respuesta de los anticuerpos y otras en las que la acción destructiva de los linfocitos asesinos es fundamental. El caso de COVID-19 aún no está claramente definido, aunque varios datos sugieren que el principal efecto protector debe atribuirse a los anticuerpos contra la proteína Spike y, en particular, contra su dominio de unión al 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^{33,34}. Los nuevos datos que surgen de los

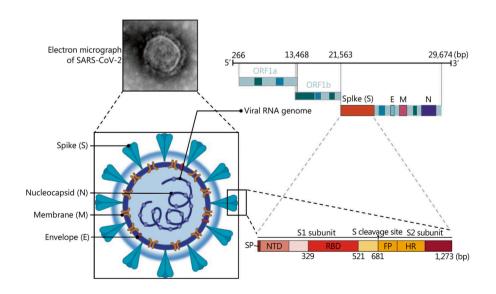
estudios de fase III muestran que las vacunas basadas en ácidos nucleicos que codifican la proteína Spike, transportada por liposomas o adenovirus, pueden provocar una respuesta protectora eficaz 35.

En España se estima que al menos cuatro quintas partes de la población deberían estar inmuno protegidas 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 considera

esencial para prevenir la enfermedad v disminuir la gravedad v mortalidad de la misma, además de disminuir el impacto de la pandemia sobre el sistema asistencial y la economía, protegiendo especialmente a aquellos grupos con mayor vulnerabilidad. La vacunación es la estrategia más importante para poner fin a la pandemia. Sin embargo, la aparición de múltiples variantes del SARS-CoV-2 con susceptibilidad reducida a la inmunidad inducida por la vacuna v la enfermedad amenaza el progreso. A pesar de estas amenazas continuas. la eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2 brinda una verdadera esperanza para el 2021.

Figura 4. Los conceptos básicos de SARS-CoV-2 y una mirada en profundidad a la glicoproteína Spike del SARS-CoV-2. Micrografía electrónica que muestra el virión SARSCoV-2 completo. Se marcan cuatro proteínas estructurales principales, S, M, N y E; se muestran los detalles del genoma del ARN y del gen Spike



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

8.4.1. Vacunas contra SARS-CoV-2 autorizadas en España

A fecha 10 de junio, en la Unión Europea se dispone de cuatro vacunas autorizadas por la Comisión Europea, Comirnaty, de Pfizer/BioNTech. autorizada el 21 de diciembre de 2020; vacuna de Moderna, autorizada el 6 de enero de 2021; Vaxzevria, de AstraZeneca. autorizada el 29 de enero de 2021 y vacuna de Janssen/Johnson & Johnson (a partir de ahora, vacuna de Janssen), autorizada el 11 de marzo de 2021. Las cuatro vacunas han mostrado niveles adecuados de eficacia y seguridad, si bien presentan diferentes características en cuanto a su logística, eficacia y perfiles de población en las que han sido ensavadas⁴⁹.

Todas ellas están disponibles (en diferentes proporciones) y se están utilizando en España, dos de ellas son vacunas de ARNm (Comirnaty y vacuna de Moderna) y las otras dos de vector vírico (vacuna de Vaxzevria y Janssen). El mecanismo que todas estas vacunas utilizan consiste en codificar el material genético del virus para la producción de la proteína S de SARSCoV-2.

En España la vacuna Comirnaty está autorizada a partir de 12 años y las vacunas de Moderna y de Janssen a partir de los 18 años de edad y ante la evidencia científica existente se suprime la limitación de edad a partir de los 60 años para la vacuna Vaxzevria. Esta vacuna se continuará utilizando para la vacunación de las personas de 60 a 69 años (ambos inclusive). La vacuna de Janssen se

utilizará en la vacunación de las personas de 40 y más años de edad. Además, debido a las ventajas que supone que la pauta completa se alcance con una sola dosis, se utilizará a partir de los 18 años de edad en colectivos vulnerables y difíciles de vacunar y de captar para la vacunación.

En la actualidad hay estudios en marcha sobre la intercambiabilidad entre las vacunas

Recientemente se han publicado estudios que donde se observa una mejor respuesta inmune de anticuerpos neutralizantes tras la administración de una vacuna de ARNm como segunda dosis tras haber administrado la primera dosis con Vaxzevria. Esta respuesta es superior a la administración de pauta de dos dosis con Vaxzevria. Además, la respuesta frente a las nuevas variantes se ha mostrado superior con la pauta heteróloga.

8.4.2 Pauta de vacunación, Características, Efectividad y Seguridad Vacunal de las vacunas autorizadas en España

COMIRNATY (Vacuna COVID-19 ARNm, Pfizer-BioNTech)^{36,37,38}

Es una vacuna de ARN mensajero (ARNm) monocatenario, con caperuza (CAP) en el extremo 5', que codifica la proteína S (espícula) del virus SARS-CoV-2.

El ARNm se produce por transcripción in vitro, a partir de un modelo de ADN correspondiente, en un medio sin células. Cada dosis de 0,3 ml contiene 30µg de este ARNm altamente purificado incluido en nanopartículas lipídicas.

Mecanismo de acción

La formulación del ARNm en nanopartículas lipídicas permite su entrada en las células del huésped sin degradarse. La expresión de la información genética por la maquinaria celular produce la proteína S del SARS-CoV-2, que se presenta en la superficie de la célula. La detección de este antígeno induce una respuesta inmune frente a la proteína S, tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular, que es la base de la protección frente a la COVID-19.

Al no contener virus vivos ni genoma completo, la vacuna no tiene capacidad replicativa y no puede producir la enfermedad. Al procesarse el ARNm directamente en el citoplasma, no se puede integrar en el genoma del huésped. De forma natural, el ARNm se suele degradar alrededor de las 48 horas.

Pauta de vacunación

Tras la dilución, la vacuna se administra por vía intramuscular en una pauta de 2 dosis (de 0,3 ml) separadas al menos por 21 días. El intervalo mínimo para que la segunda dosis sea válida es de 19 días.

Contraindicaciones y precauciones de uso

La vacuna está contraindicada en personas que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad grave (de tipo anafiláctico) o una reacción alérgica inmediata de cualquier gravedad a una dosis previa de vacuna de ARNm frente a la COVID-19 o a

alguno de los componentes de la vacuna (incluyendo polietilenglicol o polisorbato).

Como precaución, las personas con antecedentes de alergia grave (anafilaxia) a otras vacunas o terapias administradas por vía intramuscular deben recibir información sobre la posibilidad del riesgo de reacción alérgica grave tras recibir la vacuna.

La vacunación debe posponerse temporalmente en personas con enfermedad aguda grave, pero una enfermedad leve sin fiebre o sin afectación sistémica no es una razón válida para posponer la vacunación. En todo caso, se pretende evitar una posible confusión que haga atribuir erróneamente los síntomas de una enfermedad aguda como posible reacción a la vacuna. Los efectos más comunes tras la vacunación son: fiebre, malestar, dolores musculares y cansancio. Los más comunes en la COVID-19 son: fiebre alta, tos continua y pérdida de gusto u olfato.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (>80%), fatiga o sensación de cansancio (>60%), cefalea (>50%), mialgias y escalofríos (>30%), artralgias (>20%), fiebre e inflamación en el lugar de inyección (>10%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo en pocos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y su frecuencia disminuye con la edad. Otras posibles reacciones adversas son la erupción cutánea y prurito (poco frecuentes) y urticaria (de frecuencia rara). También se

incorporará la posible aparición de inflamación localizada después de la vacunación en personas que habían recibido previamente inyecciones de relleno en la cara.

Fficacia frente a COVID-19

En el análisis primario de eficacia del estudio de fase 3 se incluyeron 36.621 participantes de 12 años de edad o mayores (18.242 en el grupo que recibió la vacuna COMIRNATY y 18.379 en el grupo placebo), sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 hasta 7 días tras la 2ª dosis. El estudio se realizó en EE UU, Europa, Turquía, Sudáfrica y Sudamérica.

Los resultados presentados en

Comirnaty (BioNTech/Pfizer)

DISTRIBUCIÓN

Distintos componentes de la vacuna (se mezclan en los centros de vacunación):

1. Vacuna:

- Cada vial multidosis (0,45 ml) contiene 6 dosis de 0,3 ml tras la dilución
- Transportadas directamente desde el fabricante al centro de vacunación (utilizando hielo seco y cajas térmicas de transporte especiales).
- Cada caja de transporte puede contener entre 1 y 5 bandejas, cada bandeja tiene 195 viales.

Diluyente: 1,8 ml de solución inyectable de cloruro sódico 0,9% (suero fisiológico)

- Trasportadas a los lugares de vacunación a temperatura ambiente (hasta 30ºC)
- 3. Caja térmica de transporte, debe devolverse después de su uso.

CENTRO DE ADMINISTRACIÓN

Almacenamiento:

- A. Congeladores con capacidad de ultracongelación (-90ºC a -60ºC)

 Máximo 6 meses
- B. Congelada (entre -25°C a -15°C) durante 2 semanas.
- C. Almacenamiento en las cajas térmicas de transporte (-90ºC a -60ºC):
 - Una vez recibida la caja, se debe recargar con hielo seco antes de que transcurran las primeras 24 horas (día 1).
 - Cada 5 días la caja térmica se debe recargar de hielo seco.
 - Cada recarga se realiza con 23 kg de hielo seco.
 - El día 15, las vacunas se trasladan a las neveras (2-8ºC). Las vacunas se deberán usar como máximo en 5 días.
 - Las caias térmicas sólo pueden abrirse 2 veces al día.
- D. Guardar las dosis recibidas en nevera (2-8ºC) y utilizar en 1 mes

Descongelada pero no reconstituida (2-8ºC)

 Debe usarse en periodo máximo de 1 mes (desechar dosis no utilizadas si se supera este tiempo)

Reconstituida, a temperatura ambiente (máximo 30ºC)

- Para descongelar una vacuna ultracongelada (-90 a -60°C), mantener la vacuna 30 minutos a temperatura ambiental (máximo 30°C).
- Una vez que se ha descongelada la vacuna, debe reconstituirse en un máximo de 2 horas. Si no puede ser, conservar en nevera entre 2-8ºC.
 - Debe usarse como máximo 6 horas después de la reconstitución.

DOSIS ASIGNADAS

Sólo a centros logísticos identificados

 Solicitud mínima de 1 bandeja con 195 viales

ADMINISTRACIÓN

Personas ≥12 años de edad

Pauta con 2 dosis (intervalo de 21 días entre dosis)

- Reconstitución con el diluyente, justo antes de la administración. Las 6 dosis de un vial deben administrarse en las 6 horas siguientes a la reconstitución. Si no se administran durante este tiempo, descartar las dosis.
- Administración intramuscular (IM).

EFICACIA

La eficacia en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 94,6% (IC95%: 89,9%-97,3%).

SEGURIDAD

Los efectos adversos más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (>80%), fatiga o sensación de cansancio (>60%), cefalea (>50%), mialgias y escalofríos (>30%), artralgias (>20%), fiebre e inflamación en el lugar de inyección (>10%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y despareciendo en pocos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y su frecuencia disminuye con la edad.

Fuente: Ficha Técnica Comirnaty

participantes a partir de 16 años de edad señalan que se encontraron 8 casos confirmados de COVID-19 en el grupo vacunado y 162 casos en el grupo placebo a partir de 7 días tras la 2°.

La eficacia en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 95% (Ic95%: 90,0%-97,9%); en el grupo de 65 años o más la eficacia fue del 94,7% (IC95%: 66,7%-99,9%) y en el de 75 años o más del 100%, pero con un intervalo de confianza no significativo (IC95%:-13,1%-100%).

La eficacia en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 94,6% (IC95%: 89,9%-97,3%).

Con los datos disponibles no se puede asegurar la protección óptima hasta 7 días después de recibir la 2ª dosis.

Población mayor de 85 años

No se han incluido personas mayores de 85 años en los ensayos clínicos. A pesar de ello, los datos obtenidos en personas mayores sugieren que los beneficios superan con creces a los riesgos.

Covid-19 Vaccine Moderna (Vacuna COVID-19 ARNm)^{39,40,41}

Es una vacuna de ARN mensajero monocatenario, con caperuza (CAP) en el extremo 5', que codifica la proteína S (espícula) estabilizada en la conformación pre-fusión del virus SARS-CoV-2

El ARNm se produce por transcripción in vitro, a partir de un modelo de ADN correspondiente, en un medio sin células. Cada dosis de 0,5 ml contiene 100 µg de este ARNm altamente purificado incluido en nanopartículas lipídicas.

Mecanismo de acción

La formulación del ARNm en nanopartículas lipídicas permite su entrada en las células del huésped (principalmente en las células dendríticas y macrófagos del seno subcapsular) sin degradarse. La expresión de la información genética por la maguinaria celular produce la proteína S del SARS-CoV-2, que se presenta en la superficie de la célula. La detección de este antígeno induce una respuesta inmune frente a la proteína S. tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular, que es la base de la pro-tección frente a la COVID-19.

Al no contener virus vivos ni genoma completo, la vacuna no tiene capacidad replicativa y no puede producir la enfermedad. Al procesarse el ARNm directamente en el citoplasma, no se puede integrar en el genoma del huésped. De forma natural, el ARNm se suele degradar en aproximadamente 48 horas.

Pauta de vacunación

La vacuna se administra por vía intramuscular en una pauta de 2 dosis (de 0,5 ml) separadas al menos 28 días. El intervalo mínimo para que la segunda dosis sea válida es de 25 días.

Contraindicaciones y precauciones de uso

La vacuna está contraindicada en personas que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad grave (de tipo anafiláctico) o una reacción alérgica inmediata de cualquier gravedad a una dosis previa de

Vacuna COVID-19 Moderna		
DISTRIBUCIÓN	CENTRO DE ADMINISTRACIÓN	
Vacuna: • Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (-25ºC a -15ºC). • Viales multidosis (10 dosis / vial)	Almacenamiento: Congelada (-25°C a -15°C) Los viales congelados deben usarse en un periodo máximo de 7 meses. Refrigerada (2 a 8°C) Los viales refrigerados deben usarse en un periodo máximo de 30 días. Para descongelar la vacuna: Descongelar en la nevera, a temperatura entre 2-8°C durante 2,5 horas. Posteriormente, mantener el vial 15 minutos a temperatura ambiente antes de administrar. Alternativamente, descongelar a temperatura ambiente (15-25°C) durante 1 hora.	
DOSIS ASIGNADAS	Después de descongelar, no volver a congelar de nuevo. Temperatura ambiente (máximo 25°C) Desde que el vial se saca de la nevera (2-8°C) debe usarse como máximo en 12 horas Una vez que el vial se ha perforado, la totalidad de dosis deben administrarse en un máximo de 6 horas. Desechar dosis no usadas si se supera el tiempo.	
Sólo a centros logísticos identificados Solicitud mínima de dosis una caja con 10 viales Mantener a -20°C	Personas ≥18 años de edad Pauta con 2 dosis (intervalo de 28 días entre dosis) No necesita reconstitución Agite suavemente el vial antes de retirar una dosis. No agitar vigorosamente. Administración intramuscular (IM).	
EFICACIA La eficacia en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 a partir de 14 días tras la segunda dosis fue del 93,6% (IC95%: 88,5%-96,4%).	Los efectos adversos más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (92%), fatiga (70%), cefalea (64,7%), mialgias (61,5%), artralgias (46,4%), escalofríos (45,4%), nauseas/vómitos (23%), fiebre (15,5%), inflamación en el lugar de inyección (14,7%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y despareciendo unos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y su frecuencia disminuye con la edad.	

Fuente: Ficha Técnica vacuna COVID-19 Moderna

vacuna de ARNm frente a la COVID-19 o a alguno de los componentes de la vacuna (incluyendo polietilenglicol o polisorbato).

Como precaución, las personas con antecedentes de alergia grave (anafilaxia) a otras vacunas o terapias administradas por vía intramuscular deben recibir información sobre la posibilidad del riesgo de reacción alérgica grave tras recibir la vacuna.

Deberá disponerse de recursos para actuar inmediatamente en caso de

anafilaxia. En estos casos, no se administrará una segunda dosis de esta vacuna ni de cualquier otra vacuna de ARNm.

Pueden recibir la vacuna las personas con:

- Alergia a medicamentos administrados por vía oral (incluida la de su equivalente inyectable)
- Historia de alergias a animales, alimentos, insectos, látex u otras
- Historia familiar de alergia.

En estos casos, tras recibir la vacunación también se mantendrá un seguimiento de 15 o 30 minutos.

La vacunación debe posponerse temporalmente en personas con enfermedad aguda grave, pero una enfermedad leve sin fiebre o sin afectación sistémica no es una razón válida para posponer la vacunación. En todo caso, se pretende evitar una posible confusión que haga atribuir erróneamente los síntomas de una enfermedad aguda como posible reacción a la vacuna. Los efectos más comunes tras la vacunación son: fiebre, malestar, dolores musculares y cansancio.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (>90%), fatiga o sensación de cansancio (70%), cefalea (>60%), mialgias (>60%), artralgias y escalofríos (>40%), náuseas o vómitos (>20%), adenopatías axilares, fiebre, inflamación y enrojecimiento en el lugar de inyección (>10%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo en pocos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y menos frecuentes a mayor edad de los vacunados.

Fficacia frente a COVID-19

La eficacia en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 94,1% (IC95%: 89,3%-96,8%); en el grupo de 65 años o más la eficacia fue del 86,4% (IC95%: 61,4%-95,2%) y en el de 18 a 65 años del 95,6% (IC95%: 90,6%-97,9%).

La eficacia en participantes con alto riesgo de infección por COVID-19

grave fue del 94,4% (IC95%: 76,9%-98,7%).

Con los datos disponibles no se puede asegurar la protección óptima hasta 14 días después de recibir la 2ª dosis.

Población mayor de 65 años

Se ha incluido alrededor de un 25% de población en el estudio principal con edades de 65 y más años. De ellos, aproximadamente el 12% (n=3722) eran del grupo de edad entre 65 y 69 años, el 8% (n=2398) pertenecía al grupo de edad entre 70 y 74, el 3% (n=975) al grupo de 75 y 79 años, y el 1,4% (n=425) al de 80 años o mayores. Los datos obtenidos en esta población muestran que la vacuna es eficaz y segura.

<u>Vaxzevria (COVID-19 Vaccine</u> <u>AstraZeneca)</u> 42,43,44

Es una vacuna monovalente compuesta por un vector de adenovirus de chimpancé no replicativo (ChAdOx1) producido mediante técnicas de recombinación de ADN, que expresa la proteína S (espícula) de SARS-CoV-2 no estabilizada en la conformación prefusión.

Cada dosis de 0,5 ml contiene al menos de 2,5x10⁸ de unidades infectivas de adenovirus de chimpancé que codifica la proteína S del virus SARS-CoV-2.

Mecanismo de acción

Después de la administración, la proteína S de SARS-Cov-2 se expresa localmente, estimulando tanto la producción de anticuerpos neutralizantes como la respuesta celular, contribuyendo a la protección frente a COVID-19.

Al ir vehiculizada la proteína S en un vector de adenovirus de chimpancé

sin capacidad replicativa, la vacuna no puede producir enfermedad por adenovirus ni por SARS-CoV-2.

Pauta de vacunación

La vacuna se administra por vía intramuscular en una pauta de 2 dosis (de 0,5 ml) separadas entre 10 y 12 semanas (70 a 84 días), preferentemente 12 semanas. El intervalo mínimo en base a los ensayos clínicos para que la segunda dosis sea válida es de 21 días.

Contraindicaciones y precauciones de uso

La vacuna está contraindicada en personas que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad al compuesto activo o a cualquiera de los excipientes.

No debe administrarse una segunda dosis de la vacuna a personas que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad grave (de tipo anafiláctico) a una dosis previa de la vacuna.

La vacunación debe posponerse temporalmente en personas con enfermedad aguda grave, pero una enfermedad leve sin fiebre o sin afectación sistémica no es una razón válida para posponer la vacunación. En todo caso, se pretende evitar una posible confusión que haga atribuir erróneamente los síntomas de una enfermedad aguda como posible reacción a la vacuna. Los efectos más comunes tras la vacunación son: fiebre, malestar, dolores musculares y cansancio.

No se recomienda la vacunación con Vaxzevria a las personas menores de 60 años en base a las evaluaciones realizadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre los datos de farmacovigilancia detectados con esta vacuna.

Por las similitudes en su patogenia del síndrome de trombosis con trombocitopenia con la trombocitopenia inducida por heparina, y hasta que se disponga de mayor evidencia, se desaconseja la administración de esta vacuna en personas con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina. Esta recomendación se justifica en que si ya en el pasado desarrollaron anticuerpos frente al complejo "PF4-heparina", podría existir un mayor riesgo de generar anticuerpos frente al complejo "PF4-componente de la vacuna involucrado" (por ser un neoantígeno de características similares), v por lo tanto de desarrollar síndrome de trombosis con trombocitopenia.

Se contraindica igualmente la vacunación con Vaxzevria en las personas con antecedentes de haber padecido un síndrome de fuga capilar sistémico.

No se contraindica su utilización en personas con antecedentes de trombosis, con síndrome antifosfolípido, en tratamiento anticoagulante o que toman anticonceptivos.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes fueron inflamación en el lugar de inyección (>60%), dolor en el lugar de inyección, cefalea y cansancio (>50%), mialgias y malestar (>40%), sensación febril y escalofríos (>30%); artralgias y náuseas (>20%) y fiebre ≥38°C (>7%). Mayoritariamente estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y se resuelven en pocos días. Estas reacciones son menos intensas y frecuentes tras la segunda dosis y a mayor edad de los vacunados.

Se ha observado también como una

reacción adversa muy rara, una combinación de trombosis y trombocitopenia, en algún caso acompañado de hemorragia. Esto incluye casos graves que se presentan como trombosis venosa, incluyendo localizaciones inusuales como la trombosis de senos venosos cerebrales, trom-

bosis de venas esplácnicas, así como trombosis arterial, concomitantes con trombocitopenia. La mayoría de estos casos ocurrieron dentro de los primeros catorce días después de la vacunación y se produjeron mayoritariamente en mujeres menores de 60 años de edad.

Vaxzevria (AstraZeneca)		
DISTRIBUCIÓN	CENTRO DE ADMINISTRACIÓN	
Vacuna: Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (2-8ºC) Viales multidosis (10 dosis / vial) Cajas de 10 viales (100 dosis)	Almacenamiento: Refrigerada (2-8 °C) • Los viales refrigerados deben usarse en un periodo máximo de 6 meses A Tº ambiente • Tras pinchar el vial para extraer la primera dosis, la vacuna debe usarse en las 6 horas siguientes si se conserva a temperatura ambiente (hasta 30°C) o 48h si se conserva en frigorífico entre 2 y 8°C; una vez	
DOSIS ASIGNADAS Sólo a centros logísticos identificados • Solicitud mínima de dosis una caja con 10 viales • Mantener a 2-8 °C	transcurrido este tiempo, la vacuna debe desecharse. ADMINISTRACIÓN Personas ≥60 años de edad Pauta con 2 dosis (de 0,5 ml) separadas entre 10 y12 semanas, preferiblemente 12 semanas • No necesita reconstitución • Administración intramuscular (IM).	
EFICACIA La eficacia en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-COV-2 y con un intervalo entre dosis de 10-12 semanas, preferiblemente a las 12 semanas, a partir de 15 días tras la segunda dosis se sitúa alrededor del 80%. Capacidade de la segunda dosis se sitúa al rededor del 80%. SEGURIDAD Los efectos adversos más frecuentes fueron sensibilidad en el lugar de inyección (54,2%), fatiga (53,1%), cefal mialgias (44%), artralgias (26,4%), escalofríos (31,9%), nauseas (21, 7,9%) siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desegunda dosis. Las personas de mayor edad presentaron meno de reacciones adversas y de intensidad leve. Existe un riesgo muy infit trombosis con trobocitopenia, sobre todo en personas menores de mujeres. Se puede utilizar paracetamol como tratamiento profiláctico o sintor reducir estos síntomas, sin que su uso interfiera en la respuesta inmune		

Fuente: Ficha Técnica vacuna COVID-19 AstraZeneca y recomendaciones de las Administraciones Sanitarias

Eficacia frente a COVID-19

La eficacia de la vacuna, sin tener en cuenta el intervalo utilizado entre dosis, fue de 62,6% (IC95%: 50,9%-71,5%). Esta eficacia fue mayor en aquellos participantes en los que se administró la segunda dosis a las 12 semanas o después de la primera, 81,3% (IC95%: 60,3%-91,2%),

comparada con los que la recibieron en menos de 6 semanas, 55,1% (IC95%: 33%-69,9%). La eficacia en participantes con una o más comorbilidades fue del 58,3% (IC95%: 33,6%-73,9%).

La evidencia muestra que la protección comienza aproximadamente a las tres semanas tras recibir la primera dosis de la vacuna, persistiendo hasta las doce semanas.

Los datos disponibles de los ensayos clínicos evaluados para la autorización no permiten establecer la eficacia de la vacuna en personas de más de 55 años de edad.

Población mayor de 60 años

Las recomendaciones de utilización de Vaxzevria en España han ido cambiando con la publicación de información sobre su efectividad en mayores y también como consecuencia de las evaluaciones realizadas por la EMA sobre los datos de farmacovigilancia, de momento se recomendaba continuar con la vacunación de personas de 60 y más años de edad y dejar de utilizar esta vacuna en personas menores de 60 años.

<u>COVID-19 Vaccine Janssen/</u> <u>Johnson&Johnson</u>⁴⁷

Es una vacuna monovalente recombinante compuesta por un vector de adenovirus tipo 26 humano (Ad26) no replicativo, que codifica la proteína S (espícula) de SARS-CoV-2 en conformación estabilizada

Cada dosis de 0,5 ml contiene al menos de 8,92 log₁₀ de unidades infecciosas de adenovirus tipo 26 que codifica la proteína S del virus SARS-CoV-2.

Mecanismo de acción

Después de la administración, la proteína S de SARS-Cov-2 se expresa de manera transitoria, estimulando tanto la producción de anticuerpos neutralizantes como otros anticuerpos funcionales específicos anti-S, así como la respuesta celular, contribuyendo a la protección frente a COVID-19.

Al ir vehiculizada la proteína S en un vector de adenovirus tipo 26 sin capacidad replicativa, la vacuna no puede producir enfermedad por adenovirus ni por SARS-CoV-2.

Pauta de vacunación

La vacuna se administra por vía intramuscular en una pauta de 1 dosis (de 0,5 ml).

Contraindicaciones y precauciones de uso

La vacuna está contraindicada en personas que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad al compuesto activo o a cualquiera de los excipientes.

La vacunación debe posponerse temporalmente en personas con enfermedad aguda grave, pero una enfermedad leve sin fiebre o sin afectación sistémica no es una razón válida para posponer la vacunación. En todo caso, se pretende evitar una posible confusión que haga atribuir erróneamente los síntomas de una enfermedad aguda como posible reacción a la vacuna. Los efectos más comunes tras la vacunación son: fiebre, malestar, dolores musculares y cansancio.

No se contraindica su utilización en personas con antecedentes de trombosis, con síndrome antifosfolípido, en tratamiento anticoagulante o que toman anticonceptivos. Por las similitudes en la patogenia se desaconseja la administración de estas vacunas en personas con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina, pero no está contraindicada en personas en tratamiento con heparina.

COVID-19 Vaccine Janssen

DISTRIBUCIÓN

Vacuna:

- Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (congelada
- -25°C a -15°C o refrigerada a 2°C y 8°C)

 Viales multidosis (al menos 5 dosis/vial)

CENTRO DE ADMINISTRACIÓN

Almacenamiento:

- Congelada (-25°C a -15°C)
 - Los viales deben usarse un período máximo de 2 años
- Refrigerada (2ºC a 8ºC)

Los viales refrigerados deben usarse en un período máximo de 3 meses.

Para descongelar la vacuna:

- En la nevera, entre 2ºC a 8ºC, durante 12 horas si es una caja completa de 10 viales o 2 horas los viales individuales.
- A temperatura ambiente (máximo 25ºC), para su uso inmediato, durante unas 2 horas si es una caja completa de 10 viales o 1 hora en caso de viales individuales.

Después de descongelar no se puede volver a congelar.

Temperatura ambiente (entre 9ºC y 25ºC)

- Desde que el vial se saca de la nevera (2ºC-8ºC) debe usarse como máximo en 12 horas
- Una vez que se ha perforado el vial, la totalidad de dosis deben administrarse en un máximo de 3 horas.
- Desechar dosis si se supera ese tiempo.

DOSIS ASIGNADAS

Sólo a centros logísticos identificados.

- Solicitud mínima de dosis una caja con 10 o 20 viales.
- Mantener congelada (entre -25°C y -15°C) o refrigerada (entre 2°C y 8°C)

ADMINISTRACIÓN

Personas ≥18 años

Pauta con 1 dosis.

- No necesita reconstitución.
- Girar suavemente el vial en posición vertical durante 10 segundos, sin agitar.
- Administración intramuscular (IM)

EFICACIA

En participantes sin evidencia de infección previa por SARS-COV-2, a partir de 14 días tras la administración, se observó una eficacia del 66,9% (IC95%: 59-73,4); en 65 años o más la eficacia fue del 82,4% (IC95%: 63,9-92,4), en 75 años o más la eficacia fue del 100% (IC95%: 45,9-100) y en 18 a 64 años del 64,2% (IC95%: 55,3-71,6).

La eficacia frente a enfermedad grave por COVID-19 fue del 76,7% (IC95%: 54,5-89,1) a los 14 días de la vacunación y del 85,4% (IC95%: 54,1-96,9) a los 28 días de la vacunación

SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (>40%), cefalea, fatiga y mialgias (>30%), náuseas (<15%) y fiebre (9%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo en pocos días tras la vacunación. (Pendiente de nueva evaluación de seguridad por la EMA).

Fuente: Ficha Técnica vacuna COVID-19 Janssen y recomendaciones de las Administraciones Sanitarias

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes fueron el dolor en el lugar de inyección (>40%), cefalea, fatiga y mialgias (>30%), náuseas (<15%) y fiebre (9%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo en pocos días tras la

vacunación.

La aparición de trombosis acompañada de trombocitopenia en lugares poco habituales como los senos venosos cerebrales y venas esplácnicas es una posible reacción adversa de la vacuna. Su frecuencia de aparición es muy rara. En el momento de la evaluación, los casos notificados con esta vacuna se presentaron dentro de los 21 días siguientes a la vacunación y mayoritariamente en mujeres menores de 60 años.

Eficacia frente a COVID-19

La eficacia en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 66,9% (IC95%: 59%-73,4%); en el grupo de 65 años o más la eficacia fue del 82,4% (IC95%: 63,9%-92,4%), en el grupo de 75 años o más la eficacia fue del 100% (IC95%: 45,9%-100%) y en el de 18 a 64 años del 64,2% (IC95%: 55,3%-71,6%).

La eficacia frente a enfermedad grave por COVID-19 fue del 76,7% (IC95%: 54,5%-89,1%) a los 14 días de la vacunación, y del 85,4% (IC95%: 54,1%-96,9%) a los 28 días de la vacunación.

Con los datos disponibles no se puede asegurar la protección óptima hasta 14 días después de la administración de la dosis. La eficacia es mayor a medida que pasa el tiempo hasta los 58 días (tiempo de seguimiento en los datos revisados para la autorización).

Población mayor de 65 años

Se ha incluido alrededor de un 20% de población en el estudio principal con 65 y más años de edad. De ellos, aproximadamente el 3,8% (n=755) eran de 75 años o mayores. Los datos obtenidos en esta población muestran que la vacuna es eficaz y segura.

8.4.3. Recomendaciones oficiales de vacunación

Las primeras vacunas frente a COVID-19 están disponibles en una cantidad limitada, e irán aumentando progresivamente por lo que se ha establecido un orden de prioridad de los grupos de población a vacunar. Para ello, se ha establecido un marco ético, atendiendo también a las normas legales de aplicación y a las recomendaciones internacionales. Se han delimitado varias etapas según las dosis disponibles en cada momento, donde se establecen los grupos de población a vacunar por orden de prioridad. tras realizar una evaluación en función de criterios que incluyen el riesgo de exposición, de transmisión y de enfermedad grave, así como el impacto socioeconómico de la pandemia en cada grupo de población.

En el documento de la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España⁴⁸, se describe que ciertas condiciones predisponen a las personas que las tienen a un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte ante una infección por SARS-CoV-2 y se comenta que deben tenerse en cuenta en la priorización para 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 condiciones⁴⁹. 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

Tabla 1. Condiciones de muy alto riesgo priorizadas y número de personas mayores de 16 años en España

Condiciones de alto riesgo	Nº aprox. personas en España	
Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)- alo y autotrasplante- en los últimos 2 años, o >50 años y/o < 80% de índice Karnofsky, independientemente del tiempo desde el TPH.	20.000 pacientes	
Trasplante de órgano sólido y en lista de espera para trasplante de órgano sólido 46,47,48,49,50	60.000 pacientes	
 Trasplante pulmonar. Trasplante renal y pancreático. Trasplante cardíaco. Trasplante hepático. Trasplante intestinal. 		
Tratamiento sustitutivo renal ^{51,52,53,54,55} (hemodiálisis y diálisis peritoneal).	28.736 pacientes	
Enfermedad oncohematológica ⁵⁶ en los últimos 5 años o no controlada y/o ECOG 3-4 y/o neutropenia severa (< 500 neutrófilos/mm³) independientemente del tiempo desde el diagnóstico.	64.000 pacientes	
Cáncer de órgano sólido ^{57,58,59,60} :	170.000 pacientes	
 Cáncer de órgano sólido en tratamiento con quimioterapia citotóxica. Cáncer de órgano sólido metastásico. 	·	
 Pacientes que reciben radioterapia por tumores de localización torácica con riesgo de neumonitis (tumor esófago, radioterapia sobre metástasis pulmonares, etc). 		
Inmunodeficiencias primarias ^{61,62} . Todas las inmunodeficiencias primarias, excluyendo el déficit de IgA y el defecto de formación de anticuerpos.	3.000 pacientes	
Infección con VIH y con <200 cel/ml (analítica de los últimos 6 meses) ^{63,64,65,66,67}	10.600 personas	
Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes) ^{68,69}	10.000	

SIDA, se han valorado las diferentes condiciones que pueden considerarse de muy alto riesgo. Las condiciones que se han considerado para priorización se recogen en la Tabla 1.

8.4.4. Coberturas de vacunación

Entre el 27 de diciembre de 2020 y el 2 de junio de 2021 se ha notificado al Registro de vacunación COVID-19 del SNS la vacunación de más de 18,7 millones de personas en España. El 56,4% son mujeres y el 21% ya han completado la pauta recomendada. El 70,3% de las vacunas administradas corresponde a Comirnaty (Pfizer/BioNTech), el 18,6% a Vaxzevria (AstraZeneca), el 9,1% a la vacuna de Moderna y el 1,8% restante

a la vacuna de Janssen. La proporción de personas que han recibido al menos una dosis en España es actualmente del 39,5% de la población. Del total de personas institucionalizadas (415.046), el 99,3% han recibido al menos una dosis y el 92% ya ha recibido la pauta completa. Prácticamente todas las personas con 80 y más años han sido vacunadas con al menos una dosis y el 96,4% con pauta completa. El porcentaje de vacunados con una dosis alcanza el 90% en personas entre 70-79 años y el 69,1% en personas entre 60-69 años.

Desde el Ministerio de Sanidad y el Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII) se están realizando dos estudios de efectividad de la vacunación frente a COVID-19. Hasta este momento se ha evaluado la efectividad de la vacunación en los residentes de centros de mayores. realizada con vacunas de ARNm, mayoritariamente Comirnaty. El primero es un estudio de cohortes para evaluar la efectividad frente a la infección por SARS-CoV-2, a partir de los datos en los registros de vacunación (REGVACU) y de pruebas de laboratorio realizadas en la población (SERLAB). El segundo es un estudio de casos y controles por el método de screening para evaluar la efectividad frente a infección. hospitalización y muerte, utilizando el sistema de vigilancia de casos de COVID-19 (SiViES) de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) v REGVACU.

La vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores ha tenido una efectividad frente a la infección por SARS-CoV-2 entre 81% y 88% según el tipo de estudio. También, la vacunación ha sido efectiva para la prevención de eventos graves, como la hospitalización (71%) y el fallecimiento (82%). Además, ha evitado tanto infecciones sintomáticas como asintomáticas, lo que puede estar relacionado con una disminución en la transmisión del virus. El programa de vacunación en residentes de centros de mayores hasta el 4 de abril de 2021, ha evitado un mínimo de 17.000 casos de COVID-19 y 3.500 fallecimientos. La efectividad de la vacunación y las altas coberturas alcanzadas han logrado la protección indirecta de los residentes que no se habían vacunado, cuyo riesgo de tener una infección por SARS-CoV-2 disminuyó en más del 80% por la implantación del programa de vacunación 51,52. En Cataluña, mediante un estudio prospectivo de cohortes, se muestra una reducción del riesgo de infección del 88% en residentes, del 92% en el personal de las residencias y del 95% en personal sanitario. La reducción del riesgo de hospitalización en residentes fue del 97% y del riesgo de mortalidad del 98% 53.

8.5. Vacunación y COVID-19

En las personas con antecedente de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2, independientemente de la fecha de confirmación, se vacunarán como se especifica a continuación según la edad y el momento de la infección. Estas recomendaciones son para las vacunas cuya pauta es de dos dosis (Comirnaty, Vaxzevria y vacuna de Moderna):

- Personas de 65 o menos años de edad con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 antes de recibir la primera dosis: se administrará solo una dosis preferentemente a partir de los seis meses después del inicio de síntomas o el diagnóstico de infección. En caso de que se administre antes de haber transcurrido esos seis meses, la dosis se considerará válida y no será necesario administrar más dosis.
- Personas de 65 o menos años de edad con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 después de haber recibido la primera dosis: se administrará una segunda dosis transcurridos seis meses desde el inicio de síntomas o el diagnóstico de infección.

- Personas mayores de 65 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 antes de recibir la primera dosis. Se administrará una pauta de dos dosis cuando estén completamente recuperadas y haya finalizado el período de aislamiento. No se esperarán seis meses tras la infección para la administración de la primera dosis.
- Personas mayores de 65 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 después de haber recibido la primera dosis. Se completará la pauta con una segunda dosis cuando estén completamente recuperadas y haya finalizado el período de aislamiento, garantizando el intervalo aconsejado entre dosis. No se esperarán seis meses tras la infección para la administración de la segunda dosis.

No se recomienda la realización de pruebas serológicas o virológicas antes o después de la vacunación.

Se debe posponer la vacunación de las personas con síntomas sospechosos de COVID-19 o con COVID-19 confirmada recientemente por laboratorio hasta que haya finalizado el período de aislamiento. De igual manera, se debe posponer la vacunación de las personas en cuarentena (por ser contactos de un caso confirmado) hasta que finalice la misma.

Estas medidas se aplicarán a todos los grupos de población (incluyendo a personal sanitario y sociosanitario y a los que trabajan en centros de personas mayores y centros de día), con excepción de los residentes de centros de personas mayores (que suelen ser mayores de 65 años), grandes dependientes y personas con condiciones de muy alto riesgo 49.

8.6. Nueva evidencia sobre la vacunación contra SARS-CoV-2

A continuación se describe la evidencia hasta la fecha sobre la vacunación:

- Reducción de la transmisión. Un estudio observacional en Inglaterra determinó que la probabilidad de una transmisión domiciliaria del SARS-CoV-2 es un 40-50% inferior en aquellos domicilios en los que el caso índice se vacunó -bien con Comirnaty o Vaxzevria- antes de los 21 días de resultar positivo a la PCR, al comparar con la ausencia de vacunación. Estos efectos fueron especialmente aparentes cuando el vacunado tenía menos de setenta años^{54,55}.
- Estudio efectividad de las vacunas de ARNm en la prevención de hospitalización en ≥65 años de edad en EEUU. Se trata de un estudio de casos y controles test-negativo realizado en 24 hospitales de 14 estados. Los resultados muestran que la vacunación completa muestra una efectividad frente a hospitalización del 94% y una sola dosis el 64%. La vacunación reduce de manera significativa el riesgo de hospitalización en las personas de ≥65 años vacunadas⁵⁶.
- Estudio efectividad de dos dosis de Comirnaty frente a infección, hospitalización y muerte por SARS-CoV-2 en Israel. El estudio se ha realizado entre el 24 de enero y el 4 abril, cuando el 72,1% de la población ≥6 años estaba vacunada con pauta completa. Se observa una efectividad frente a infección del 95,3% (CI95% 94,9–95,7), siendo

del 91,5% frente a infección asintomática y 97,0% frente a infección sintomática. La efectividad frente a hospitalización fue del 97,2% (96,8–97,5), siendo del 97,5% frente a hospitalización crítica, la efectividad frente a muerte fue del 96,7% (96,0–97,3). Por lo tanto, se muestra una elevada efectividad de la vacunación y un impacto importante sobre la tasa de incidencia de la enfermedad, en una situación de circulación de la cepa británica de un 94,5% de las PCR realizadas⁵⁷.

- Efectividad de las vacunas frente a COVID-19 v nuevas variantes. La circulación de nuevas variantes de SARS-CoV-2 con capacidad de evadir la respuesta inmune generada tras padecer la enfermedad o por vacunación, puede suponer que los esfuerzos por alcanzar la inmunidad comunitaria vayan más allá del número de personas a vacunar⁵⁸. Los estudios de laboratorio muestran un descenso de actividad neutralizante de la variante B.1.1.7 (británica) de 1,5 veces, mientras que la variante B.1.351 (sudafricana) muestra un escape en 48% en sueros de pacientes que han pasado COVID-19. En cuanto al escape de la inmunidad generada por la vacunación, la variante británica muestra descenso moderado de la actividad neutralizante del suero de personas vacunadas. siendo mayor este descenso para la variante sudafricana y la brasileña (P1). La protección conferida por la vacuna de Moderna frente a las variantes P.1 (Brasil), B.1.427 / B.1.429 (California) y B.1.351 (Sudáfrica) aún está por determinar. La vacuna de AstraZeneca mostró una efectividad del 74% frente a la

cepa británica y solo un 10% frente a la cepa sudafricana⁵⁹.

En la misma línea, un estudio muestra que las vacunas de ARNm (Pfizer y Moderna), mantienen capacidad de neutralización frente a la variante británica, aunque disminuve de forma significativa frente a la variante sudafricana. La vacunación con cualquiera de las vacunas generó respuestas de células T y B de memoria y CD4+ y un aumento de 1000 veces en los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a ambas cepas (la de Wuhan y la sudafricana). La neutralización probablemente se debió a anticuerpos anti-RBD y anti-S2 60,61.

Un estudio realizado en Qatar. llevado a cabo cuando el 50% de los casos de COVID-19 estaban causados por la cepa sudafricana y un 44,5% por la cepa británica. mostró que la efectividad de Comirnaty 14 días tras la segunda dosis fue del 89,5% (CI95%. 85,9-92,3) frente a infección por la cepa británica y del 75% (CI95%. 70,5-78.9) para la cepa sudafricana. La efectividad frente a enfermedad grave, crítica o muerte por cualquiera de las dos variantes fue muy alta, del 97.4% (CI95%, 92.2-99.5). Cuando el análisis se realiza considerando solo la población que no había pasado la enfermedad se observó una efectividad de la vacuna del 87% frente a la variante británica y del 72,1% frente a la sudafricana. El descenso de protección frente a la infección por la variante sudafricana no pareció traducirse en un descenso de la protección frente a las formas más graves de enfermedad (hospitalización y muerte), que permaneció

alrededor del 90%⁶⁰.

Se ha desarrollado un ensayo clínico con personas vacunadas con dos dosis de la vacuna de Moderna a las que se les ha administrado una dosis de una vacuna de refuerzo conteniendo 50 µg (la mitad de la dosis de las vacunas actuales) bien de la vacuna de Moderna original o bien de una específica frente a la variante sudafricana (B.1.351), entre seis v ocho meses tras la finalización de la primovacunación. Los resultados muestran que, dos semanas tras la administración de la dosis de refuerzo, se alcanzan elevados títulos de anticuerpos neutralizantes con cualquiera de las dos vacunas, capaces de neutralizar la cepa salvaje original y las variantes B.1.351 y P.1, aunque se alcanzan títulos neutralizantes superiores con la vacuna específica frente a la variante B.1.351. En cuanto a la seguridad, los efectos adversos locales y sistémicos fueron similares para las dos vacunas utilizadas en los recuerdos. El local más frecuentemente reportado fue el dolor en el lugar de la invección y de los sistémicos fueron cansancio. cefalea, mialgias y artralgias, consistentes con los observados en las fases II y III de los ensayos clínicos. La fiebre postva-cunal fue más frecuente (15%) en los vacunados con mRNA-1273 que en los que recibieron mRNA-1273.351 (0%). Actualmente, se es-tá ensayando también una vacuna de refuerzo ARNm multivalente⁶²

Adicionalmente, la compañía Novavax está desarrollando una vacuna combinada frente a la gripe tetravalente y proteica adyuvada frente a

- SARS-CoV-2, que ha mostrado en un ensayo con animales buenos resultados de inmunogenicidad y protección clínica⁶³.
- Algunos países, como el Reino Unido⁶⁴ e Israel⁶⁵, parecen estar programando para el próximo otoño la utilización de dosis de recuerdo frente a nuevas variantes simultáneamente con la vacuna de la gripe.

8.7. Otras vacunas frente a SARS-CoV-2^{66,67}

8.7.1 Vacunas basadas en virus SARS-CoV-2 atenuados

La historia de la vacunación comienza con vacunas basadas en un microbio vivo que se ha debilitado para que no pueda causar enfermedades. Dado que los microbios atenuados retienen la capacidad de replicarse in vivo dando lugar a una enfermedad limitada, son muy eficaces para estimular el sistema inmunológico e inducir una memoria inmunitaria fuerte y persistente que es eficaz para prevenir infecciones. Cientos de millones de personas han sido protegidas de enfermedades incapacitantes y mortales mediante el uso de vacunas atenuadas.

Esta es la tecnología más tradicional explotada en la construcción de vacunas. Las vacunas vivas atenuadas pueden obtenerse cultivando el virus en condiciones desfavorables o generando una versión genéticamente debilitada del virus.

Sin embargo, la atenuación de billones de virus es compleja y delicada y puede estar asociada con importantes riesgos de bioseguridad. Una vez producidos, su almacenamiento y manipulación requieren procedimientos cuidadosamente observados

La experiencia con las vacunas con virus atenuados muestra que podrían esperarse efectos secundarios raros pero significativos, ya que los virus atenuados causan enfermedades, incluso si son menores.

La vía oral (como en el caso de la vacuna antipoliomielítica Sabin) y la vía intranasal podrían inducir una inmunidad mucosa basada en IgA e IgM secretoras.

Solo tres proyectos de vacunas atenuadas contra el SARS-CoV-2 se encuentran en desarrollo preclínico activo en las siguientes instituciones: El Serum Inst de India, India, en colaboración con Codagenix, una biotecnología privada de Nueva York; Indian Immunologicals Ltd, India, en colaboración con la Universidad Griffith, Australia; Mehmet Ali Aydunar Univ, Turquía. Ninguno de estos proyectos de vacunas ha alcanzado aún la etapa de ensayos clínicos.

8.7.2 Vacunas basadas en virus SARS-CoV-2 inactivados

Las vacunas basadas en microorganismos muertos (vacunas inactivadas) pertenecen a una plataforma tecnológica muy tradicional que ha dado lugar a numerosas vacunas. Las vacunas producidas con este método son más estables que las vacunas vivas atenuadas, pero su límite está relacionado principalmente con la corta duración de la memoria inmune que exige la inoculación de mayores cantidades de vacuna o la asociación del microorganismo inactivado con un

advuvante. La respuesta inmune provocada está dirigida no solo contra la proteína Spike sino también contra muchos otros antígenos del SARS-CoV-2. Si bien la respuesta inducida es generalmente más débil con respecto a la inducida por virus atenuados, la vacuna se maneja más fácilmente, es menos costosa y mucho más segura. El SARS-CoV-2 se inactiva mediante la explotación de diferentes técnicas químicas. Todas estas vacunas candidatas se invectan por vía intramuscular. Siete candidatos a vacunas basados en viriones CoV-2 del SARS inactivados de forma diversa se encuentran en ensayos clínicos, cuatro de los cuales están en ensayos de fase III y ya están aprobados para uso limitado. Los siete ensayos clínicos están dirigidos por: Sinovac Biotech. China. esta vacuna llamada CoronaVac se encuentra en un ensavo de fase III. Mientras tanto, CoronaVac ya ha sido aprobado para uso limitado entre la población en general. Sinopharm, China, dos de sus distintos proyectos están aprobados para uso limitado en la población en general.

8.7.3 Vacunas basadas en proteínas SARS-CoV-2

Existen varias vacunas humanas basadas en proteínas presentes en la superficie de los microbios. Inicialmente, estas proteínas se purificaron a partir de los microbios, mientras que hoy, en la mayoría de los casos, se producen in vitro aprovechando la tecnología del ADN recombinante.

Los grandes agregados triméricos de la proteína Spike que sobresalen del virión juegan un papel esencial en el acoplamiento del SARS-CoV-2 a las células humanas. Por lo tanto, la proteína Spike o sus fragmentos son los objetivos de todas estas vacunas, incluso si en algunos casos también se dirigen otras proteínas del SARS-CoV-2, principalmente la nucleoproteína (N). Para activar una respuesta inmune robusta, a menudo estas vacunas utilizan adyuvantes, ya sea de origen bacteriano o sintético.

Existen numerosos proyectos de vacunas basados en proteínas SARSCoV-2, sus fragmentos o su combinación de fragmentos. Al menos dieciséis vacunas candidatas ya están en ensayos en humanos y dos en ensayo de fase II. Proteína de pico o sus fragmentos más adyuvante Novavax, CoVaxx.

8.7.4 Vacunas basadas en ADN

Las plataformas basadas en ADN y ARNm ofrecen una gran flexibilidad en términos de manipulación del antí-

geno codificado y un gran potencial de velocidad. Actualmente, no hay vacunas de ADN registradas para uso humano; sin embargo, las vacunas de ADN se usan comúnmente en medicina veterinaria. Estas vacunas son estables y se pueden producir fácilmente en grandes cantidades en bacterias.

Una vez invectados en el músculo o la piel, los plásmidos de ADN ingresan a las células humanas y su capacidad para ingresar puede mejorarse mediante un pulso eléctrico local muy corto (electroporación). Una vez ingresado, el ADN plasmídico induce a la célula a producir temporalmente la proteína diana. De esta forma, la vacunación con ADN estimula la producción de anticuerpos y la activación de las células T asesinas. Seis vacunas de ADN están entrando en ensavos en humanos. Todos codifican la proteína Spike o sus fragmentos: A. Plásmidos de ADN desnudo: B. Plásmidos de ADN desnudo más electroporación.

Bibliografía

- International Monetary Fund. World economic outlook update, June 2020: A crisis like no other, an uncertain recovery 2020. https://www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/ 2020/06/24/WEOUpdateJune2020. Accessed 07 Sept2020.
- 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.
- WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2020. https://covid19.who.int/. Accessed 14 Dec 2020.
- 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»
- «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.
- Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 23 de enero de 2020].
 Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/situation-reports
- 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.
- 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/
- 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
- 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-2implications-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/fulltext
- 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.

- 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/
- 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-nCoV-surveillanceguidance-2020.8
- 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. Adelinacohe. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: earlyinternational evidence [Internet]. Resources to support community and institutional LongTerm Care responses to COVID-19. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19 outbreaks-in-carehomes-early-international-evidence/
- 22. 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
- 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
- 24. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med. 24 de abril de 2020
- 25. Kimball A. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility King County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2020];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e1.htm
- 26. 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
- 27. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España a 02 de junio de 2021. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Informe nº 81. Situación de COVID-19 en España.
- 28. 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.
- 29. 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.
- 30. 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.
- 31. 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.
- 32. 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

- 33. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at pandemic speed. N Engl J Med. 2020;382: 1969–73.
- 34. 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.
- Pfizer, Pfizer and BioNTech conclude Phase 3 study of COVID-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints. 2020. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-releasedetail/ pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine.
- 36. Ficha técnica COMIRNATY. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- 37. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. Interim guidance. World Health Organization. Última actualización: 8 de enero de 2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1
- 38. COVID-19 vaccination guidance for healthcare practitioners. Public Health England. Última actualización: 31 de diciembre de 2020. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-programme-guidance-for-healthcare-practitioners
- 39. Ficha técnica vacuna Moderna. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf
- 40. COVID-19 Vaccine Moderna: EPAR Public Assesment Report. European Medicine Agency.https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Moderna COVID-19 Vaccine. Vaccine Preparation and Administration Summary. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/index.htm
- 42. Ficha técnica vacuna AstraZeneca. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211529001/FT_1211529001.html
- 43. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). The Lancet pre-print 2021. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3779160
- 44. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet 2021. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3
- 45. AstraZeneca. Press release, 22 March 2021. AZD1222 US Phase III trial met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 at interim analysis. Disponible en: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/astrazeneca-us-vaccine-trial-met-primary-endpoint.html
- 46. AstraZeneca. Press release, 25 March 2021. AZD1222 US Phase III primary analysis confirms safety and efficacy. Disponible en: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd1222-us-phase-iii-primary-analysis-confirms-safety-and-efficacy.html#:~:text=Positive%20high%2Dlevel%20r esults%20from,on%20Monday%202 2%20March%202021.&text=The%20vaccine%20was%20well%20tolerated,to%20the%20 vaccine%20were%20identified.
- 47. Ficha técnica vacuna Janssen. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/120 1525001/FT_1201525001.html
- 48. 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. 21 de enero 2021.

- 49. 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, 22 Junio 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunacione/covid 19/docs/COVID-19_EstrategiaVacunacion.pdf
- 50. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature 2020; 584: 430–436.
- 51. Monge S, Olmedo C, Alejos B, et al. Direct and indirect effectiveness of mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection in long-term care facilities in Spain. MedRxiv (Preprint 10 April 2021). Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.08.21255055v1
- 52. Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. Análisis de la efectividad y el impacto de la vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores en España. 25 de abril de 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectividad_Residentes_Centros_Mayores_Informe.pdf
- 53. Cabezas C, Coma E, Mora-Fernández N, et al. Effects of BNT162b2 mRNA Vaccination on COVID-19 Disease, Hospitalisation and Mortality in Nursing Homes and Healthcare Workers: A Prospective Cohort Study Including 28,594 Nursing Home Residents, 26,238 Nursing Home Staff, and 61,951 Healthcare Workers in Catalonia. The Lancet (Preprint 9 April 2021). Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3815682
- 54. Harris R, Hall J, Zaidi A, et al. Impact of vaccination on household transmission of SARS-COV-2 in England. Preprint. Disponible en: https://khub.net/documents/135939561/390853656/Impact+of+vaccination+on+household+transmission+of+SARS-COV-2+in+England.pdf/35bf4bb1-6ade-d3eb-a39e-9c9b25a8122a?t=1619601878136
- 55. Mahase E. Covid-19: One dose of vaccine cuts risk of passing on infection by as much as 50%, research shows. BMJ 2021; 373:n1112. doi: https://doi.org/10.1136/bmi.n1112
- 56. Tenforde MW, Olson SM, Self WH, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged 65 Years United States, January–March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 28 April 2021. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e1external.icon
- 57. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8
- 58. Aschwanden C. Why herd immunity for COVID is probably impossible? Nature 2021; 591: 520-522.
- 59. Karin SSA, Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2100362
- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. N Engl J Med 2021. https://www.nejm.org/doi/ 10.1056/NEJMc2104974
- 61. Liu Y, Liu J, Xia H, et al. Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum. N Engl J Med 2021; 384:1466-1468. DOI: 10.1056/NEJMc2102017
- 62. Wu K, Choi A, Koch M. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.05.05. 21256716
- 63. Massare MJ, Patel N, Zhou B, et al. Combination Respiratory Vaccine Containing Recombinant SARS-CoV-2 Spike and Quadrivalent Seasonal Influenza Hemagglutinin Nanoparticles with Matrix-M Adjuvant. bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.05.05.442782

LAS VACUNAS PROTEGEN TU SALUD Y LA DE LOS QUE TE RODEAN

- 64. Mahase E. Covid-19: booster vaccine to be rolled out in autumn as UK secures 60m more Pfizer doses. Br Med J 2021; 373: n1116.
- 65. Reuters Staff. Israel Prepares Second COVID Vaccine Round, Expects to Include Children. Disponible en: https://www.reuters.com/world/middle-east/israel-prepares-second-covid-vaccine-round-expects-include-children-2021-04-20/
- 66. Guido Forni, Alberto Mantovani on behalf of the COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. Cell Death & Differentiation (2021) 28:626–639 https://doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9
- 67. Forni G, Mantovani A, Moretta L, Rezza G Vaccines. Accademia Nazionale dei Lincei. 2018. https://www.lincei.it/it/article/i-vaccini-vaccines-position-paper.

PRINCIPALES VACUNAS Y RECOMENDACIONES PARA VIAJEROS

Guzmán Tamame González y Luis Perea Unceta

9.1. Introducción¹

Cada día millones de personas viajan internacionalmente por todo el mundo. Según las estadísticas de la Organización Mundial del Turismo de las Naciones Unidas, hay 1.400 millones de viajeros internacionales que cada año cruzan las fronteras a pie. en coche, tren, barco y avión. Este movimiento mundial pone a millones de personas en riesgo de contraer enfermedades transmisibles especialmente a las que van a países y regiones con enfermedades endémicas, a las que no son inmunes y, además, una vez infectadas pueden transmitirlas durante el viaje o a su regreso a su lugar de origen.8

La vacunación del viajero es una de las estrategias principales para la prevención de las enfermedades infecciosas durante un viaje internacional. El riesgo de contraer una determinada enfermedad infecciosa depende del área que se visite, de las características del viaje, del viajero y de la enfermedad infecciosa.

Las enfermedades infecciosas relacionadas con los viajes son frecuentes, difíciles de diagnosticar en muchas ocasiones y a menudo prevenibles. La vacunación es la principal herramienta para reducir este riesgo, y en las enfermedades en las que no se dispone de ellas es necesaria la quimioprofilaxis y en todo caso las medidas preventivas.

Por estos riesgos, organismos nacionales e internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), insisten en la recomendación de vacunar completamente a los viajeros para reducir el impacto en las personas y en los países.⁸

La OMS clasifica las vacunas que se pueden utilizar en viajeros en tres grupos (Tabla 1):

- Vacunas de uso rutinario en los programas nacionales de inmunización.
- Vacunas exigidas por la ley en algunos países para entrar en ellos.
- Vacunas recomendadas en algunos viajes según qué circunstancias.

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.

Tabla 1. Vacunas en viajeros internacionales

Rutinarias	Exigidas por ley	Recomendadas según circunstancias
- Haemophilus influenzae - Hepatitis B - Poliomielitis - Sarampión, parotiditis, rubéola - Tétanos, difteria, tosferina - Varicela	- Fiebre amarilla - Enfermedad meningocócica* - Poliomielitis**	 Cólera Encefalitis japonesa Encefalitis por mordedura de garrapata Fiebre tifoidea Gripe Hepatitis A Hepatitis B Rabia Tuberculosis – BCG

Exigida por Arabia Saudí a los peregrinos que visitan la Meca

Los objetivos fundamentales del plan vacunal son:

- Actualizar las vacunaciones rutinarias
- Proporcionar las inmunizaciones específicas en función de cada viajero y cada viaje, las posibles interacciones entre vacunas o con medicamentos y la fecha de partida.

9.2. Consulta preparatoria para viajeros a destinos internacionales²

La realización de un viaje requiere de una adecuada preparación sanitaria según el país de destino, el estado de salud del viajero y el tipo de viaje, previendo aquellas necesidades que puedan surgir durante el mismo.

La consulta médica preparatoria del viaje internacional ofrece una oportunidad clave para concienciar al viajero sobre los riesgos que pueden aparecer durante el viaje (Tabla 2).

Los objetivos primordiales de la consulta son³:

- 1. Valorar la salud del viajero,
- 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.
- Prescribir las vacunas necesarias para las enfermedades inmunoprevenibles, la quimiprofilaxis y los medicamentos necesarios para el autotratamiento.
- Conseguir que el viajero sea capaz de gestionar su propia salud en situaciones de carencia o escasez de infraestructuras o recursos sanitarios.

Algunas consideraciones a tener en cuenta^{4,8}:

- Las vacunas tardan un mínimo de 10 a 14 días en ser efectivas por lo que hay planificar todos los aspectos sanitarios de la prevención con una antelación mínima de 4-6 semanas antes de la fecha de partida.
- Cualquier viajero con una enfermedad crónica tiene que llevar la medicación necesaria para todo el

Recomendaciones temporales para reducir la propagación internacional de la poliomielitis.

Tabla 2. Valoración del estado de salud del viajero

Historial médico	 Edad, sexo, profesión y filiación Estado de salud y enfermedades previas Alergias (especialmente a vacunas, proteína de huevo, látex) Medicación crónica Hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y otras drogas) Hábitos de riesgo 		
Situaciones especiales	 Embarazo y lactancia Discapacidad Inmunodepresión Edad avanzada Enfermedades psiquiátricas Cirugía reciente Evento cardiovascular o cerebrovascular reciente 		
Vacunaciones previas	Rutinarias y específicas del viajeroFechas y efectos secundarios		
Problemas de salud en viajes previos	Profilaxis frente a la malariaMal de altura, diarrea del viajero, etc.		
ANÁLISIS DEL ITINE	ANÁLISIS DEL ITINERARIO Y CARACTERÍSTICAS DEL VIAJE		
Itinerario	Países y regiones específicasEntorno rural o urbano		
Tiempo	Duración, estación y fechas del viaje		
Motivo del viaje	 Turismo, negocios, visita a familiares y amigos Cooperación, voluntariado, misionero, militar, apoyo en desastres Investigación, educación, deporte Aventura, peregrinaje, adopción Turismo sanitario 		
Estilo	 Viajero independiente o grupo organizado Transportes a utilizar Tipo de residencia (hoteles, casas particulares, tienda de campaña) Infraestructura sanitaria en el país de destino 		
Actividades especiales	Alpinismo, buceo, cruceros, rafting, deportes extremos.		

viaje, guardada en el equipaje de mano, dentro de sus envases originales, y, como precaución ante pérdida o robo, también por duplicado en el equipaje facturado.

Llevar consigo los informes médicos, con diagnósticos y tratamientos, también en formato electrónico, y los certificados de vacunas. Asimismo, es conveniente incluir un botiquín con medicamentos y material sanitario básico.

Pedir información sobre los convenios recíprocos en materia de asistencia sanitaria entre el país de residencia y el país de destino. Se puede consultar en las Direcciones Provinciales del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS)

- Contratar un seguro médico especial de viajes en aquellos destinos donde los riesgos sanitarios son importantes y la asistencia médica no es adecuada o accesible.
- Algunas enfermedades tropicales no se manifiestan inmediatamente y pueden aparecer bastante tiempo después del regreso. En el caso de que se necesite acudir a una consulta médica, deberá informarse que se ha realizado un viaje en los últimos 12 meses a una zona tropical o país en vías de desarrollo.

9.3. Valoración especializada (3)

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, o antes si se prevé un viaje de larga duración o trabajar en el extranjero. No obstante, los viajeros de última hora también pueden beneficiarse de una consulta médica, incluso el día de partida. Se puede consultar en:

http://www.msssi.gob.es/profesionale s/saludPublica/sanidadExterior/salud/centrosvacu.htm

La valoración especializada se realiza en los Centros de Vacunación Internacional

(www.msc.es/salud/exterior/consejos /centros/home.htm) 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⁽¹⁰⁾.

El carácter epidémico y cambiante de las enfermedades importadas exige una información periódica actualizada. La OMS (International Travel and Health) y los CDC (Health Information for International Travel) editan anualmente un manual, y lo actualizan con publicaciones periódicas semanales (Weekly Epidemiological Record, de la OMS, y el denominado "Blue Sheet", de los CDC), a los cuales se puede acceder vía internet:

http://www.cdc.gov/travel/index.htm, http://www.who.int/ith.

9.4. Recomendaciones de vacunación en viajeros mayores (4,5,7)

9.4.1. Incremento del número de viajeros mal vacunados

Los viajeros mayores constituyen una proporción cada vez mayor de viajeros internacionales y, a menudo, la cobertura de vacunación en este grupo de edad es baja. En la mayoría de los casos, la vacunación de viajeros sanos de edad avanzada no se diferencia de la vacunación de los adultos más jóvenes. Surgen consideraciones especiales, sin embargo, para las personas de edad avanzada que no han sido completamente inmunizados en el pasado y/o que tienen problemas médicos previos.

Las personas mayores a menudo no recuerdan con exactitud las infecciones previas y las vacunas administradas y, además, muchas nunca han sido vacunadas en los programas rutinarios de inmunización infantil. La vacuna contra el tétanos/difteria está puesta en muchos casos. La inmunización contra la poliomielitis entró en vigor en la década de los 60 y la mayoría de los adultos nacidos con anterioridad no fueron vacunados, aunque muchos pueden haber adquirido la inmunidad natural tras un contacto temprano con poliovirus salvajes. Además, las personas de edad avanzada en todo el mundo pueden haber adquirido inmunidad natural frente a la hepatitis A.

9.4.2. El envejecimiento del sistema inmunológico

El sistema inmunológico sufre cambios con la edad (inmunosenescencia), tanto a nivel celular como humoral, que determinan que a menudo que la respuesta frente a los microorganismos causantes de las enfermedades infecciosas sea más débil y lenta y de menor duración que en las personas más jóvenes, lo que supone un mayor riesgo de infección y, por otro lado, un menor periodo de inmunogenicidad tras la vacunación. Por otra parte, hay que tener en cuenta que existe una gran variación individual y que no hay un límite de edad por encima del cual las vacunas se consideren contraindicadas.

9.4.3. Vacunas para personas de edad avanzada

La mejora de las estrategias de vacunación, los nuevos adyuvantes y las nuevas vacunas desarrolladas específicamente para el sistema inmune de la edad avanzada contribuyen a superar las limitaciones de

la inmunosenescencia. Por ejemplo, las vacunas de la gripe y del herpes zóster, preparadas con una mayor concentración de antígeno y con adyuvantes, se han desarrollado específicamente para la población de edad avanzada. Ya que la duración de la protección habitualmente se reduce, se pueden acortar los intervalos de refuerzo recomendados para este grupo de edad, como es el caso de las vacunas frente a la encefalitis transmitida por garrapatas.

9.4.4. Vacunas de especial relevancia para las personas mayores

Las más relevantes para las personas mayores son las de la difteria/tétanos/tosferina, gripe estacional, antineumocócica y herpes zóster.

La vacuna de la difteria/tétanos/tosferina se puede administrar cada 10 años, incluso mucho tiempo después de haber puesto una pauta de vacunación incompleta hay que continuar con la siguiente dosis.

La vacunación frente a la gripe estacional es imprescindible por el riesgo de presentar infecciones graves. En individuos sanos, las vacunas antineumocócicas (Prevenar 13 y Pneumovax 23) se administran sólo una vez, aunque en pacientes inmunocomprometidos se debe considerar poner de 1 a 2 refuerzos. Desafortunadamente, la protección tras la vacunación frente a la enfermedad neumocócica, así como frente a la gripe estacional, disminuye con la edad por lo que la eficacia de estas vacunas es menor.

La mayoría de las personas nacidas

antes de 1970 padecieron una infección natural frente al sarampión, rubéola y parotiditis, por lo que se considera que tienen inmunidad de por vida frente a estas enfermedades.

La mayoría de los adultos también son inmunes tras contacto natural frente a la varicela. Sin embargo, esta protección no se extiende al virus del herpes zóster. Alrededor de un 30% de personas desarrollarán zóster durante su vida, debido principalmente a la inmunosenescencia relacionada con la edad. Por esta razón, algunos países recomiendan la vacunación del herpes zóster para todos los adultos mayores de 60 años. A pesar de que la vacuna es segura y eficaz contra el herpes zóster y la neuralgia post-herpética, los datos disponibles sugieren que la inmunidad desaparece a largo plazo.

Para quienes viajen a ciertos países de África, América Central o 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 las personas de edad avanzada. Por lo tanto, una evaluación del riesgobeneficio debe preceder a la posible vacunación de la fiebre amarilla en personas mayores de 60 años.

9.4.5. Viajeros con enfermedades crónicas

Los viajeros con enfermedades crónicas que condicionan un deterioro de la inmunidad, como cáncer, diabetes mellitus, infección por VIH y tratamientos inmunosupresores, pueden tener riesgo de complicaciones severas tras la administración de las vacunas que contienen microorganismos vivos. Por lo tanto, puede ser recomendable evitar las vacunas de sarampión, poliomielitis oral, fiebre amarilla, varicela y BCG en estos viajeros. Para los viajes a un país donde es obligatoria la vacunación de la fiebre amarilla, será necesario llevar un certificado médico de 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. Es recomendable la vacunación anual habitual contra la gripe. 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 después de manera inmediata a la llegada a 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: VHB, meningococos (vacuna conjugada C o vacuna conjugada tetravalente) y neumococos, además de la vacunación regular contra la gripe.

9.4.6. Combinaciones y coadministración de vacunas

Con frecuencia es necesario poner más de una vacuna por lo que hay que considerar las combinaciones y la coadministración de las mismas. Al respecto, las inactivadas generalmente no interfieren con otras vacunas inactivadas o vivas. Como precaución, la administración de inyecciones múltiples en una sola visita requiere hacerlo en sitios diferentes, con un espaciamiento mínimo de 2,5 cm para cada inyección, con el fin de diferenciar cualquier posible reacción local.

Las recomendaciones de vacunación para viajeros internacionales se resumen en la Tabla 3.

9.5. Vacunas en desarrollo⁽⁸⁾

Hay otras enfermedades transmisibles que representan una amenaza para los viajeros internacionales para las que todavía no existen vacunas eficaces o disponibles comercialmente.

9.5.1. Vacuna contra el ébola

Actualmente, sólo hay una vacuna en investigación disponible para el virus del ébola. Es conocida como rVSV-ZEBOV, desarrollada utilizando el virus de la estomatitis vesicular v genéticamente diseñada para incluir un componente de la variante del virus del ébola Zaire. Todavía no tiene licencia, pero la OMS la autoriza como uso compasivo para las personas de alto riesgo en zonas con brotes de ébola causados por la cepa Zaire del virus del ébola: contactos de un paciente infectado, contactos de contactos y personal sanitario en atención de primera línea. Los potenciales beneficiarios para la vacuna incluyen niños mayores de 1 año y personas adultas no embarazadas. Los efectos adversos pueden ser: dolor de cabeza, fatiga, fiebre leve y mialgia. La vacuna puede ser efectiva hasta 12 meses y no hay datos suficientes sobre la inmunidad a largo plazo.

9.5.2. Vacuna contra la malaria

Aún no se dispone de una vacuna autorizada contra el paludismo. GlaxoSmithKline desarrolló la RTS,S vaccine, una vacuna conjugada para niños de 5 meses a 17 meses, que actúa frente a la cepa falciparum de la malaria. Según la OMS, los resultados de los ensavos de seguridad y eficacia de la fase 3 de RTS. realizados entre 2009 y 2014 en 7 países del África subsahariana, mostraron que generalmente era segura y bien tolerada. Se redujeron en un 29%, tanto el número de niños con malaria grave como la necesidad de transfusión de sangre y, en un 39%, el número de casos de paludismo durante 4 años de seguimiento. Las reacciones adversas fueron: convulsiones febriles, mayor riesgo de meningitis y malaria cerebral. En 2019 comenzaron los ensavos en fase 4 de la vacuna en Malawi, Kenia y Ghana.

9.5.3. Vacuna contra el dengue

La Dengvaxia es la única vacuna actualmente autorizada para la prevención del dengue. Es una vacuna tetravalente recombinante viva eficaz para las 4 cepas del dengue virus y se administra una serie de 3 dosis con 6 meses de diferencia. Se observó que la eficacia de la vacuna a los 25 meses de la primera dosis era del 79% en pacientes seropositivos para la infección y del 38% en pacientes

Tabla 3. Recomendaciones de vacunación en viajeros internacionales

	,
VACUNA	RECOMENDACIÓN
Difteria, tétanos, tos ferina	 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 inactivada	 En zonas endémicas o epidémicas: (http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx). No vacunados: completar una serie de 3 dosis de vacuna 1 mes antes de la partida. Vacunados con última dosis > 12 meses antes del viaje poner 1 dosis de refuerzo. A los viajeros vacunados se les expide un Certificado de Vacunación Internacional
Gripe	 Viajeros > 50 años o con alto riesgo de complicaciones no vacunados en otoño-invierno anterior, viajes a los trópicos, organizados con grandes grupos en cualquier época del año y al hemisferio sur en abril-septiembre. Administrar 1 dosis 2 semanas antes del viaje.
Hepatitis A	 Viajeros nacidos a partir de 1966 a zonas endémicas (todo el mundo, excepto Canadá, Estados Unidos, norte y oeste de Europa, Australia, Nueva Zelanda y Japón), especialmente fuera de las rutas turísticas habituales o en estancias prolongadas. Una dosis 2 semanas antes del viaje y una segunda a los 6-12 meses.
Fiebre tifoidea	 Viajeros a zonas endémicas (subcontinente indio, sudeste asiático, Oriente Medio, África y ciertas zonas de América central y del sur) y fuera de las rutas habituales, en viajes de larga estancia (> 4 semanas) o en zonas con brote epidémico. Muy recomendable su uso en adultos inmigrantes de áreas endémicas, antes de visitar a parientes y amigos. Pauta de vacuna vía oral: 3 cápsulas, días 1,3 y 5 al menos 7 días antes del viaje. En Europa y Australia tomar la vacuna cada 3 años en personas que vivan en áreas endémicas en condiciones de repetidas o continuas exposiciones a Salmonelas, y cada año en personas que vivan en países no endémicos y 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 B	 Viajero de larga estancia (> 6 meses), particularmente si es cooperante sanitario cuando viaja a áreas de endemicidad intermedia o elevada (este y sudeste de Asia, Oriente Medio, África, cuenca amazónica y Sudamérica, excepto cono sur). Viajeros que vayan a tener relaciones sexuales sin protección con personas potencialmente infectadas. Viajeros que probablemente puedan necesitar cuidados médicos, dentales u otros tratamientos en centros sanitarios locales. Tres dosis 1, 2 y 6 meses. Pueden utilizarse pautas rápidas 0,7 y 21 días y recuerdo a 12 meses.
Hepatitis A + B	 Vacuna combinada de elección en caso de susceptibilidad a los dos virus. Puede utilizarse pauta rápida: 0, 7, y 21 días y recuerdo a los 12 meses.

	,
VACUNA	RECOMENDACIÓN
Fiebre amarilla	 En países del África subsahariana y de Sudamérica tropical que exigen el certificado de vacunación: http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-YellowFever.aspx. 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 (Stamaril®) vía i.m. ó s.c .No es necesaria dosis de recuerdo (Reglamento Sanitario Internacional(11/07/2016)
Enfermedad meningocócica	 Vacuna tetravalente ACYW135 obligatoria para los peregrinos a La Meca y Medina Recomendable para viajeros a zonas con epidemias causadas por serogrupos A, C, Y o W135 y a zonas endémicas: países del "cinturón de la meningitis" en el África subsahariana. Una dosis por vía i.m 2 semanas antes del viaje.
Rabia	 Viajeros de estancia > 30 días a zonas endémicas y con riesgo ocupacional de exposición (http://www.who.int/globalatlas/default.asp, http://www.who-rabies-bulletin.org/). Pauta preexposición en personas no vacunadas previamente: 3 dosis vía i.m. días 1, 7 y 21 o 28 y dosis de recuerdo cada 2-5 años. La vacuna preexposición no exime de la necesidad de vacunarse en caso de mordedura por animal susceptible de transmitir la rabia.
Cólera	 En Haití, República Dominicana y algunos países de Asia y África en casos de brotes. Cooperantes en situaciones de catástrofe en áreas altamente endémicas y en condiciones higiénico-sanitarias inadecuadas y viajeros en viajes prolongados fuera de su ruta turística. En 1973 fue suprimida del Reglamento Sanitario Internacional como vacuna obligatoria. También está admitida como profilaxis de la diarrea del viajero, por su reacción cruzada con la Escherichia coli enterotoxigéna, con protección durante 3 meses después de su toma. Pauta de la vacuna WC/rBS (Dukoral®): 2 dosis v.o., separadas entre 1 y 6 semanas. Dosis de recuerdo a los 2 años si se permanece en área de riesgo.
Encefalitis japonesa	 Viajeros en zonas rurales agrícolas, con alta exposición a picaduras de mosquitos, con estancias superiores a 1 mes. Se puede consultar en: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to- travel/japanese-encephalitis#4644. Pauta: 2 dosis (Ixiaro®), 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 de edad existe una pauta rápida de 2 dosis (0 y 7 días). Dosis de refuerzo a los 12-24 meses.
Encefalitis centroeuropea	 Viajeros a zonas rurales o forestales del norte, centro y este de Europa, de abril a noviembre, en especial a personas que practican acampada. Consultar en: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/emerging_and_vectorborne_diseases/tick_borne_diseases/tick_borne_encephalitis/pages/index.aspx. 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.

seronegativos. Actualmente, solo está aprobada para su uso en personas de 9 a 45 años que hayan tenido una infección previa por dengue confirmada en laboratorio. En mayo de 2019 fue aprobada por la FDA para su uso en territorios estadounidenses. Hay otras dos vacunas se encuentran actualmente en fase 3.

9.5.4. Vacuna contra el virus de la inmunodeficiencia humana

Ninguna vacuna está autorizada actualmente para el VIH, pero la investigación y los ensayos clínicos están en curso. En 2009, se descubrió que la RV144 prime-boost vaccine tenía un modesto efecto preventivo para la infección por VIH en personas. En 2013, los ensayos de inmunización se detuvieron debido a la falta de eficacia. En 2016, se inició un nuevo estudio en Sudáfrica para evaluar la seguridad y eficacia de una versión actualizada.

9.6. Profilaxis antipalúdica (3,4,6,11)

La prevención de la malaria durante un viaje se basa en la quimioprofilaxis y en las medidas de protección frente a las picaduras del mosquito *Anopheles*, que supone la mayoría de los casos por producidos por *Plasmodium falciparum* en el África Subsahariana

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

 Continente y áreas visitadas: la incidencia de la malaria varía con el tiempo, por lo que conviene revisar la información epidemiológica actualizada en mapas de artículos especializados, alertas sanitarias (OMS, ProMed) o páginas web (Fitfortravel, CDC, Ministerio de Sanidad).

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

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

- 1. Fármacos para la quimioprofilaxis:
 - 1.1. Primera línea, según zonas: Mefloquina, Autovacuna + Proguanilo y Doxiciclina
 - 1.2. Segunda línea, en casos especiales: Cloroquina y Cloroquina + Proguanilo
- 2. Fármacos para el autotratamiento:
 - 2.1. Autovacuna + Proguanilo
 - 2.2. Dihidroartemisina-piperaquina
 - 2.3. Artemether-lumenfatrina

Para que la quimioprofilaxis tenga efectividad debe continuarse durante las cuatro semanas siguientes al abandono 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, flojera y dolores musculares, vómitos, diarrea o tos) aun tomando profilaxis medicamentosa, deberá consultarse inmediatamente.

Las medidas de protección frente a la picadura del mosquito constituyen la primera línea de defensa contra el paludismo y son:

- Evitar salir entre el anochecer y el amanecer, pues los mosquitos pican habitualmente durante este período, y llevar ropa larga y de colores claros.
- Aplicar repelentes de insectos en las zonas de piel expuesta y en las prendas de vestir para evitar el contacto humano/vector. El ingrediente activo de un repelente debe contener DEET, IR3535, Citrodiol o lcaridin.
- Procurar alojamiento en un edificio bien construido y bien conservado, con telas metálicas en puertas y ventanas o, en su defecto, cerrarlas durante la noche.
- Colocar una mosquitera alrededor de la cama fijándola bajo el colchón y asegurarse de que no esté rota y de que ningún mosquito haya quedado atrapado en el interior, e impregnar la mosquitera con permetrina o deltametrina.
- Pulverizar insecticidas en forma de sprays en aerosol, difusores (eléctrico o a pilas) que estén provistos de pastillas impregnadas de piretrinas o vaporizadores con un

piretroide sintético como ingrediente activo.

9.7. Medidas de reducción del riesgo de infecciones según las vías de transmisión (6)

Una vez realizada la valoración inicial del viajero las medidas más importantes para la reducción de riesgos de infección según las vías de transmisión son:

- 1. Picaduras de artrópodos (mosquitos, moscas, garrapatas, pulgas, piojos, chinches).
 - Medidas de protección contra las picaduras de insectos.
 - Quimioprofilaxis y autotratamiento de la malaria.
 - Vacunación de la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa.
- 2. Agua y alimentos (diarrea del viajero, VHA, brucelosis).
 - Prevención y tratamiento de la diarrea del viajero.
 - Vacunación de la hepatitis A y de la fiebre tifoidea.
- 3. Contacto con agua y suelo (inoculación transcutánea).
 - Procurar no bañarse en ríos, lagos o aguas contaminadas.
 - Evitar el contacto con la tierra o la arena de la playa sin utilizar calzado adecuado o toallas.
- 4. Contacto con animales (mordeduras, miasis, zoonosis).
 - No dar de comer, tocar o molestar a ningún animal.

- Reducir sesiones de correr, ciclismo u otros deportes al aire libre.
- Ante mordedura, arañazo o contacto con saliva limpiar la herida con agua y jabón y aplicar antiséptico.
- Valorar la vacuna de la rabia.
- Planchar la ropa secada al aire libre o tender la ropa en el interior.
- 5. Relaciones sexuales de riesgo.
 - Usar preservativo.
 - Valorar el cribado de las ETS en los viajeros con factores de riesgo.
 - Evitar el contacto con los fluidos corporales.
 - Vacunación de la hepatitis B.
- 6. Vía respiratoria (virus, bacterias, micobacterias, hongos)
 - Evitar las aglomeraciones y los lugares con poca ventilación.
 - No entrar en cuevas con murciélagos y guano.
 - Lavado de manos frecuente.
 - Valorar la vacunación de gripe, meningococo, neumococo y sarampión, según los riesgos.
 - Si estancia prolongada, realizar prueba de Mantoux previa al viaje y valorar vacuna BCG.
- 7. Vía parenteral (VIH, VHB, VHC, malaria, sífilis).
 - Evitar exploraciones invasivas, invecciones, transfusiones, perforaciones o tatuajes.
 - Llevar agujas, jeringas y suturas desechables si se viaja a lugares remotos.

• Vacunación de la hepatitis B.

9.8. Enfermedades transmitidas por vectores⁽⁴⁾

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 de distintas enfermedades, y las garrapatas y los caracoles acuáticos participan en el ciclo vital y de transmisión de varias enfermedades. (Tabla 4).

9.9. Diarrea del viajero (4,6)

Para los viajeros, el principal problema sanitario asociado con el agua y los alimentos contaminados es la diarrea del viajero. 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 y que no suelen precisar atención médica ni hospitalización, aunque pueden aparecer complicaciones a largo plazo como el síndrome del intestino irritable postinfeccioso.

La mayoría son causadas por bacterias enteropatógenas, principalmente la Escherichia coli y otras como Salmonela, *Campylobácter Jejuni* o Shigela; los virus y los parásitos son causantes en menor proporción.

Tabla 4. Principales vectores de enfermedades y enfermedades que transmiten

Vectores	Principales enfermedades transmitidas
Caracol acuático	Esquistosomiasis (Bilharziasis)
Mosca negra	Ceguera de río (Oncocercosis)
Pulga	Peste (transmitida por pulgas de ratas a humanos) Rickettsiosis
Mosquitos <i>Aedes</i>	Fiebre del Dengue Fiebre del Valle del Rift Fiebre Amarilla Chikungunya
Anopheles	Filariasis Linfática Paludismo
Culex	Encefalitis Japonesa Filariasis Linfática Fiebre del Nilo Occidental
Flebotomos hembras	Leishmaniasis Fiebre por Flebotomos
Garrapatas	Fiebre Hemorrágica Crimea-Congo Enfermedad de <i>Lyme</i> Fiebre Recurrente (Borreliosis) Enfermedades rickettsiales incluidas fiebre botonosa y fiebre Q Encefalitis por Garrapatas Tularemia
Chinche triatoma	Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis Americana)
Mosca Tsé-Tsé	Enfermedad del Sueño (Tripanosomiasis Africana)

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

- Evitar alimentos crudos o poco hechos, no pasteurizados, salsas, frutas no peladas o lavadas por uno mismo, ensaladas o de puestos callejeros.
- 2. Comer siempre alimentos bien cocinados y calientes. Consumir
- pescado de pequeñas dimensiones sin vísceras y evitar grandes cantidades de marisco. Algunas especies de pescados y mariscos pueden contener biotoxinas a pesar de estar bien cocinados.
- 3. Beber solo bebidas embotelladas y bien selladas o hervidas y evitar cubitos de hielo.
- Buena higiene de manos y cepillarse los dientes con agua embotellada.

La adecuada adherencia a estas recomendaciones no elimina la posibilidad de diarrea, por lo que se han valorado otras estrategias de prevención, especialmente para viajes a zonas de riesgo:

- Agentes probióticos y prebióticos, aunque no hay suficiente evidencia científica.
- Subsalicilato de bismuto: ha mostrado eficacia en prevención (50-65 %), pero sus efectos secundarios, interacciones medicamentosas y su posología incómoda (4 tomas al día) limitan su uso.
- 3. Vacunas: actualmente no se dispone de vacunas específicas. La vacuna contra el cólera ofrece una baja protección. La vacuna tifoidea tiene una efectividad moderada contra la fiebre entérica causada por Salmonella enterica serovar Typhi.
- 4. Antibioterapia profiláctica:
 - No se aconseja en la mayoría de los viajeros, debido a los efectos secundarios, desarrollo de resistencias e infecciones graves como la de 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. No se debe usar más de 2-3 semanas.
- Las quinolonas y la azitromicina están contraindicadas.

En caso de comenzar con la clínica durante el viaje, se ha de valorar el inicio del tratamiento autoadministrado que se basa en tres pilares:

- Reposición de líquidos y electrolitos en todos los casos, con sales de rehidratación comerciales o 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 y tostadas).
- 3. Tratamiento sintomático con fármacos antisecretores (Loperamida 4 mg iniciales, 2 mg adicionales tras cada deposición, máximo 16 mg/día) en diarreas levesmoderadas (1-3 deposiciones al día, con síntomas tolerables). Añadida al antibiótico acelera la resolución del cuadro sin efectos secundarios o mínimos en comparación con la monoterapia antibiótica. No se recomienda en caso de disentería (diarrea con sangre) ni durante más de 48 horas, ni en niños.

4. Tratamiento antibiótico:

Indicado en los casos de diarrea moderada-grave (más de tres deposiciones al día, fiebre, diarrea sanguinolenta o gran afectación del estado general). Consigue mejorar los síntomas y disminuir la duración del cuadro en 1,5 días. La

azitromicina y las quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) son los fármacos de primera línea. El aumento progresivo de la resistencia de los enteropatógenos a las quinolonas, y en particular Campylobacter Jejuni y Salmonella entérica serovar typhi, hace que en viajeros a zonas del Sudeste Asiático deba plantearse la azitromicina como fármaco de elección, así como en mujeres embarazadas y niños, en los que las quinolonas están contraindicadas. 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 antibiótico hasta 3 días

Las dosis son las siguientes.

- Azitromicina: 1000 mg en dosis única o 500 mg/día durante 1-3 días.
- Ciprofloxacino: 750 mg en dosis única o 500 mg/12 horas durante 1-3 días.
- Levofloxacino: 500 mg/día durante 1-3 días
- Rifaximina: 200 mg/8 horas durante tres días

9.10. Medidas de reducción de riesgos no infecciosos (4,6)

También son de gran importancia los consejos para evitar otros riesgos que no son de origen infeccioso como son:

- Accidentes de tráfico, deportivos, muerte violenta.
 - Evitar medios de transporte

- sobrecargados o en malas condiciones.
- No conducir solo, de noche y bajo los efectos de tóxicos
- Usar siempre casco y protecciones en motos, bicicletas, patines y deportes de riesgo.
- Alquilar vehículos en compañías conocidas con un seguro de accidentes.
- Respetar las normas de seguridad vial.
- Evitar zonas de conflicto bélico o con elevada criminalidad.
- · Viajar acompañado.
- Evitar actividades de riesgo elevado.

Enfermedad tromboembólica venosa en viajes de larga duración

- Evitar ropa ajustada y alcohol
- Mantener una buena hidratación, pasear y realizar ejercicios regularmente.
- Utilizar medias altas de compresión media.
- Poner heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas, una hora antes del viaje y 24 horas después.

3. Cinetosis

- Recostarse sobre una superficie firme.
- Sentarse en la zona con mejor visión del horizonte.
- Evitar leer, mirar dispositivos móviles, movimientos de cuello, humos y malos olores.
- Dimenhidrinato 50 mg cada 6-8 h, una hora antes del viaje.

4. Síndrome de cambio de zona horaria (*Jet lag*)

- Adelantar o retrasar 30 minutos la hora de sueño y de despertar los tres días anteriores al viaje
- 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 destino

5. Exposición al sol

- La exposición a la radiación a la UVB, puede producir quemaduras solares y urticaria solar, y en los ojos queratitis aguda y, a largo plazo, cataratas.
- Las reacciones cutáneas por interacción de algunos medicamentos, como los de 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.

Recomendaciones:

- Evitar las horas de mayor exposición.
- Proteger la cabeza con sombrero, usar ropa clara y ligera y gafas de sol con filtro solar 2-3.
- Aplicar cada 2-3 horas fotopro-

tector con FP 50 UVA/UVB resistente al agua, 15 minutos antes del repelente de insectos.

6. Exposición al frío y al calor

- Revisar la previsión meteorológica de la zona.
- Llevar ropa de abrigo adecuada.
- Reducir el tiempo de exposición a temperaturas extremas.
- Mantener una buena hidratación.
- Buscar refugio con temperatura adecuada.

7. Mal de altura (> 2.500 m)

- Hay que vigilar especialmente las enfermedades que pueden dificultar la capacidad de adaptación (cardiopatía, HTA, anemia, insuficiencia renal o respiratoria, obesidad).
- Evitar depresores respiratorios (alcohol, sedantes), tabaco y alimentos salados.
- Procurar un ascenso gradual para la aclimatación y descender rápido si presenta clínica grave.
- Acetazolamida 125 mg/12 h o dexametasona 2-4 mg/6 h desde 1 día antes hasta 3-5 días después.

8. Baños y Buceo

 En los trópicos los ríos, canales, lagos, etc. 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 son la vía de transmisión de infecciones de ojos u oídos 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.

Recomendaciones:

- Son seguras las piscinas con agua clorada.
- Bucear con personal acreditado y material adecuado.
- Respetar las medidas de seguridad de navegación, profundidad, tiempo, presión y vida marina.
- Están contraindicados algunos medicamentos.

9. Contacto con animales

- Mordeduras.
- Picaduras venenosas (ofidios, arácnidos, himenópteros).

- Picaduras no infectivas (mosquitos, tábanos, chinches).
- Baño en agua salada: medusas, anémonas, corales, peces venenosos.
- 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.
- Repelentes y medidas de protección contra insectos.
- Ante una mordedura o arañazo limpiar la herida con agua y jabón y aplicar antiséptico. Si se sospecha animal venenoso acudir a un centro sanitario.
- En reacción cutánea intensa usar antihistamínico oral, corticoide tópico e ibuprofeno.

Bibliografía

- Arrazola MP, Serrano A.López-Vélez R._bookmark2. Vacunación en viajeros internacionales. Enferm Infecc Microbiol Clin 2016:34 (5): 315-323.
- 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.
- https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/consejos Viajero.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.
- 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.
- 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.

La información actualizada sobre el riesgo de enfermedades transmisibles y el rastreo de brotes se puede consultar en los siguientes sitios web: ⁽⁸⁾

- https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices
- https://www.who.int/csr/don/en/
- https://ecdc.europa.eu/en/threats-and-outbreaks/reports-and-data
- https://outbreaks.globalincidentmap.com/
- https://www.travelmdus.org/
- https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/gten

Otros enlaces de interés:

- https://www.vacunas.org/vacunas-para-el-viajero/
- https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218301355
- https://www.cdc.gov/
- https://www.who.int/travel-advice/vaccines

Con la colaboración

