

RECOMENDACIONES
DE **VACUNACIÓN** PARA
ADULTOS Y MAYORES

2022-2023



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
2022-2023



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

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

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

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

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

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

ISBN: 978-84-09-47775-3

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



Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Y MAYORES

2022-2023

Coordinadora

Dra. Esther Martínez Almazán

Médico Especialista en Geriatría. Jefa de Estudios. Unidad Docente Multiprofesional de Geriatría.

Hospital de la Santa Creu. Tortosa. Tarragona

AUTORES (por orden alfabético)

Dra. Lizzeth Canchucja Gutarra

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

Dr. Gregorio Jiménez Díaz

Médico Especialista en Geriatría. Jefe Servicio de Geriatría.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Dra. Eva María López Álvarez

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

Dr. José Manuel Marín Carmona

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

Dra. Esther Martínez Almazán

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

Dr. Luis Perea Unceta

Director Médico.
Albertia Servicios Sociosanitarios

Dr. Jaime Rodríguez Salazar

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

Dr. Francisco Suárez García

Médico especialista en Geriatría.
Fundación Hospital de Avilés.

Dr. Guzmán Tamame González

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

Dra. Raquel Vial Escolano

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

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1. FUNDAMENTOS GENERALES DE LAS VACUNAS	5
1.1. Edad de administración	5
1.2. Tipos de vacunas	5
1.3. Intervalos de administración	8
1.4. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos	10
1.5. Intercambio de vacunas entre diferentes preparados comerciales	11
1.6. Contraindicaciones y precauciones	11
1.7. Vías y técnica de administración de las vacunas	12
1.8. Seguridad vacunal	15
1.9. Manipulación y conservación de vacunas	17
1.10. Pacientes con alteraciones del sistema inmunitario	18
1.11. Futuros desafíos	19
2. RETOS EN LA VACUNACIÓN DE LOS ADULTOS MAYORES DE 60 AÑOS	23
2.1. Envejecimiento de la población en España	24
2.2. Envejecimiento satisfactorio y mayor susceptibilidad frente a enfermedades infecciosas	24
2.3. Importancia de la vacunación como estrategia de prevención en las personas mayores	25
2.4. Retos de la vacunación	27
2.5. Lecturas recomendadas	28
3. LA VACUNA DE LA GRIPE	31
3.1. Epidemiología de la gripe	31
3.2. Inmunosenescencia y gripe	32
3.3. Características clínicas de la gripe	32
3.4. Impacto sanitario y social de la gripe	35
3.5. La vacuna antigripal (VG)	37
4. VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA	53
4.1. Introducción:	53
4.2. La vacuna antineumocócica	55
4.3. Recomendaciones de vacunación	58
5. DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA	63
5.1. Epidemiología	63
5.2. Vacunas disponibles para la inmunización del adulto	70
5.3. Vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina: recomendaciones de la SEGG	72
6. VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER	79
6.1. Epidemiología	79
6.2. Factores de riesgo	80

6.3. Manifestaciones clínicas del herpes zóster y complicaciones	81
6.4. Vacunas para el Herpes Zóster	82
6.5. Recomendaciones del Ministerio de Sanidad	86
6.6. Vacunaciones con HZ/su en situaciones especiales	88
7. VACUNAS DE APLICACIÓN NO SISTEMÁTICA	91
7.1. Hepatitis A	91
7.2. Hepatitis B	94
7.3. Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	98
7.4. Varicela	100
7.5. Neisseria Meningitidis	102
7.6. Vacunas y pautas de vacunación	
8. VACUNAS FRENTE AL SARS-CoV-2	111
8.1. Epidemiología del SARS-CoV-2	111
8.2. Características clínicas del SARS-CoV-2	112
8.3. Impacto sanitario, social y económico del SARS-CoV-2	113
8.4. La vacunación, clave para el control del SARS-CoV-2	117
8.5. Nuevas variantes y protección de la vacunación frente a COVID-19	131
8.6. Vacunas COVID-19 adaptadas a nuevas variantes	132
8.7. Recomendaciones oficiales de vacunación	134
8.8. Personas con inmunosupresión que no responden a la vacunación	139
8.9. Coberturas de vacunación	140
9. PRINCIPALES VACUNAS Y RECOMENDACIONES PARA VIAJEROS	147
9.1. Introducción	147
9.2. Consulta preparatoria para viajeros a destinos internacionales	148
9.3. Valoración especializada	150
9.4. Recomendaciones de vacunación en viajeros mayores	151
9.5. Vacunas en desarrollo	153
9.6. Profilaxis antipalúdica	157
9.7. Medidas de reducción del riesgo de infecciones según las vías de transmisión	158
9.8. Enfermedades transmitidas por vectores	159
9.9. Medidas de reducción de riesgos no infecciosos	162

INTRODUCCIÓN

José Gutiérrez Rodríguez

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

Desde el año 2011 la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología viene publicando anualmente la guía de “Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores y calendarios vacunales” con una excelente acogida.

Un año más, los miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones y Vacunas de la SEGG han colaborado en la actualización del documento que tiene como objetivo principal el de formar y motivar a los profesionales de la salud sobre este tema para, de esta forma, contribuir a mejorar la calidad asistencial y la calidad de vida de nuestros mayores.

Tal como se ha corroborado en los últimos 3 años con la pandemia por el SARs-CoV-2, la vacunación es una de las estrategias más importantes en la prevención primaria de las enfermedades infecciosas. La vacunación masiva de la población frente a este virus ha contribuido a disminuir de forma significativa la incidencia y morbimortalidad de este agente infeccioso en un grupo muy importante de población de riesgo, las personas mayores.

El envejecimiento de nuestro sistema inmunitario o inmunosenescencia disminuye de forma progresiva la funcionalidad inmunitaria, provocando un declive en la respuesta a la infección y, por tanto, un incremento de la susceptibilidad a las enfermedades infeccio-

sas, de las tasas de infección en las y del riesgo para desarrollar complicaciones graves tras las infecciones.

Sin embargo, a pesar de los progresos realizados en estos últimos años y del reconocimiento entre profesionales de la salud y población general sobre la importancia de la inmunización en la prevención de enfermedades infecciosas, existen dificultades en la implantación de programas de vacunación. Esta circunstancia conlleva que una parte nada despreciable de adultos mayores no está adecuadamente inmunizada de acuerdo con las recomendaciones actuales, obteniéndose bajas coberturas vacunales sobre determinados agentes patológicos.

Mejorar los conocimientos de los profesionales de la salud en el ámbito de la vacunología en personas de mayor edad puede contribuir a incluir esta medida de salud pública en nuestra práctica clínica diaria, a mejorar la cobertura de vacunación y a disminuir la incidencia de enfermedades infecciosas.

Sin lugar a dudas, profundizar en el estudio de las enfermedades infecciosas inmunoprevenibles de mayor incidencia en mayores, estudiar las indicaciones de vacunación ante enfermedades infecciosas específicas de elevada incidencia en adultos, actualizar nuestros conocimientos en las últimas vacunas comer-

cializadas frente al SARS-CoV-2, gripe, neumococo, tosferina, herpes-zóster..., contribuye a prevenir las enfermedades infecciosas y a mejorar el estado de salud de nuestros mayores.

Como coordinador del grupo de trabajo de Infecciones y Vacunas de la SEGG,

espero que la nueva guía “Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores 2022/2023” sea útil a los profesionales de la salud vinculados a la atención a personas mayores para ayudarles a implementar unas buenas prácticas de vacunación en este grupo etario.

1. FUNDAMENTOS GENERALES DE LAS VACUNAS

Gregorio Jiménez Díaz

Las vacunas constituyen uno de los mayores logros de salud pública del último siglo y se estima que salvan entre 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 purificada, sola o con adyuvante, o ácido nucleico (ARN o ADN), que al administrarse a un organismo por distintas vías (bien por escarificación, subcutánea, intradérmica, intramuscular, oral o intranasal) va a producir un efecto inmunológico, que conlleva por un lado la activación de células del sistema inmune y por otro el desarrollo de memoria inmunológica a largo plazo.

La inmunización activa es la inducción y producción de una respuesta inmunitaria específica protectora como consecuencia de la administración de un producto inmunobiológico con el objetivo de inactivar, destruir o suprimir al agente infeccioso patógeno. Su mecanismo de acción se basa en la respuesta del sistema inmune frente a un antígeno, tanto de tipo humoral, mediante la generación de anticuerpos, como celular

y en la memoria inmunológica que se caracteriza por la persistencia de anticuerpos y la generación de células de memoria que se pueden reactivar rápidamente tras la exposición posterior al mismo patógeno.

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

rianas. Según su composición pueden ser monovalentes, polivalentes o combinadas y según la tecnología de producción, pueden ser vivas, inactivadas, sintéticas o recombinantes. La mayoría de las vacunas vivas que se utilizan son “vivas atenuadas”, lo que significa que el microbio en la vacuna está vivo, pero se ha debilitado (atenuado) a través de pases en serie en cultivos o se ha producido a través de tecnología genética. Las vacunas vivas deben replicarse para inducir una respuesta inmune y existen diversos factores que pueden interferir con esta replicación lo que constituye un determinante clave en los principios de sincronización y espaciado de la vacuna viva. Algunas vacunas descritas como “vivas atenuadas”, como la vacuna Jynneos Smallpox/Monkeypox, no se replican y a los efectos de las recomendaciones de tiempo y espaciado, se comportan como vacunas no vivas ^(4, 5).

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 vi-

rus 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 ⁽⁶⁾.

Algunas vacunas pueden mejorar su tanto su eficacia como su efectividad y eficiencia mediante la utilización de adyuvantes ⁽⁷⁾. Los adyuvantes son sustancias que pueden mejorar y modular la inmunogenicidad del antígeno al acelerar, prolongar o aumentar la respuesta inmune. Los adyuvantes no suelen ser necesarios para las vacunas vivas atenuadas porque estas replican y mejoran activamente la respuesta inmune, sin embargo, se usan con frecuencia para vacunas de subunidades ya que estas vacunas contienen menos antígenos y carecen de algunos de los componentes intrínsecos presentes en patógenos completos que desencadenan la respuesta inmune innata, por lo que es menos probable que se logre una respuesta adaptativa. Tanto o más importante que el aumento de la intensidad de la respuesta es el direccionamiento de la misma hacia uno o varios de los componentes y/o mecanismos que la estimulan; es decir si aumenta fundamentalmente una respuesta mediada por anticuerpos y cuáles de sus clases y subclases son las que más se incrementan. El adyuvante ideal debería tener el potencial de conseguir los siguientes beneficios:

- Reducir la cantidad de antígeno vacunal incluido en la vacuna o el número de dosis de vacuna, lo que conlleva la disponibilidad de un mayor número de vacunas y un aumento de la cobertura.
- Superar la posible competición antigénica en las vacunas combinadas.

- Incrementar la estabilidad del antígeno vacunal.
- Incrementar la amplitud de la respuesta inmunitaria y así extender la protección frente a cepas heterovariantes.
- Extender la duración de la respuesta inmunitaria estimulando una intensa proliferación clonal de células B y Th de memoria que garantice la persistencia de los anticuerpos y la inmunidad celular Th.
- Estimular la proliferación clonal de células Tc, efectoras y de memoria, para obtener una buena respuesta inmunitaria frente a enfermedades cuya prevención depende, al menos en parte, de los linfocitos Tc o efectores.
- Incrementar la respuesta inmunitaria en poblaciones especiales, como en personas mayores o inmunodeprimidos, en las que las respuestas suelen ser menores.
- Mantener un nivel de seguridad aceptable.

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

- a) No presentar inmunogenicidad o eficacia protectora inferior a sus componentes individuales.
- b) Mantener su estabilidad por un periodo de tiempo razonable (18-24 meses).
- c) Requieren la misma edad de administración para cada uno de ellos.
- d) Demuestran producir una mínima reactogenicidad local y general.

- e) No mostrar interferencia inmunológica entre los antígenos que contiene.
- f) Exista la posibilidad de integrarse en el calendario de vacunación.
- g) Que se ofrece en un volumen de inyección aceptable ^(6, 8).

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 ⁽⁶⁾.

A raíz de la reciente pandemia originada por el SARS-CoV-2, han obtenido marcada relevancia las vacunas basadas en ARN mensajero. A pesar de resultar una aparente novedad, se trabaja en este tipo de vacunas desde hace décadas, ya que se han estudiado diferentes versiones de vacunas de ARNm contra la influenza, el zika, la rabia y el citomegalovirus. El interés en estas vacunas aumentó porque tienen la ventaja de que son fáciles de producir y desarrollar en un laboratorio con materiales que están disponibles fácilmente, lo que significa que el procedimiento se puede estandarizar y ampliar para que el desarrollo de la vacuna sea más veloz que los métodos tradicionales de producción de vacunas. Las vacunas ARNm actúan rápidamente una vez en el interior de la célula, facilitado por su acoplamiento y estabilidad en nanopartículas o emulsiones, produciendo la proteína del patógeno y una respuesta inmune humoral y celular dirigida sólo frente a este antígeno. Como desventajas, estas vacunas son poco estables y su almacenamiento requiere de temperaturas muy bajas. Otra posible des-

ventaja 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^(9, 10).

1.3. Intervalos de administración

La correcta aplicación de los intervalos recomendados entre dosis asegura la óptima respuesta inmunológica y una mínima reactividad en el receptor^(3, 7).

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

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

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

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.

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

- a) cuando se administre simultáneamente más de una vacuna viva.
- b) al intervalo entre dosis sucesivas no simultáneas de vacunas atenuadas parenterales diferentes.
- c) para dosis sucesivas de la vacuna frente a la rabia (las administradas a intervalos inferiores a los mínimos asignados no deben considerarse válidas).

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

- Vacuna oral frente a la fiebre tifoidea: Si las tres dosis no se han completado en diez días, se recomienda reiniciar la serie completa.
- Vacuna oral inactivada frente al cólera: Si han transcurrido más de seis semanas entre las dos dosis, se debe reiniciar el ciclo primario de vacunación.
- Vacunación 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)^(8,11).

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

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

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

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

Tabla 1. Intervalos de administración entre dosis de diferentes vacunas

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

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

oral frente al cólera debe administrarse al menos ocho horas antes de la primera dosis de la Ty21a.

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

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

1.3.3. Administración simultánea de múltiples vacunas

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

En adultos mayores, la administración simultánea de las vacunas neumocócicas y la vacuna antigripal genera una producción satisfactoria de anticuerpos, y sin que se incrementen ni la incidencia ni la gravedad de los acontecimientos adversos⁽¹²⁾, por lo que la administración simultánea está muy recomendada en aquellas personas en las que ambas vacunas estén indicadas. También pueden administrarse simultáneamente la vacuna frente a tétanos, difteria y tos ferina acelular (dTpa) con la vacuna trivalente inactivada antigripal.

1.4. Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos

Las vacunas inactivadas, las atenuadas orales y la antigripal atenuada intranasal no muestran interferencias con otros productos inmunobiológicos, pues no se inhiben por la recepción previa de estos preparados y, a su vez, la recepción previa de estas vacunas no obliga a demoras en la administración de preparados hemáticos o inmunoglobulinas para que estas resulten eficaces^(3, 11).

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

- Si se administran simultáneamente o se administra previamente el producto hemático, el intervalo mínimo recomendado entre dosis varía según la cantidad de anticuerpos transferidos (dependencia de dosis). La tabla de equivalencias puede consultarse en la web de los CDC: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>⁽¹³⁾. 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, 11).

1.5. Intercambio de vacunas entre diferentes preparados comerciales

La intercambiabilidad de las vacunas de distintos fabricantes para una misma enfermedad no se recomienda, salvo casos excepcionales en los

que no se pueda usar la misma vacuna para completar la vacunación, siempre y cuando las vacunas se utilicen siguiendo las recomendaciones aprobadas.

En general, las vacunas monovalentes y combinadas para la misma 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⁽⁶⁾.

1.6. Contraindicaciones y precauciones

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

1. Conocer su ficha técnica (consultar en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/vacunas/>).

2. Revisar la historia clínica y los registros (individual o poblacional) de vacunación del paciente.
3. Realizar una anamnesis para identificar la existencia de contraindicaciones, de interacciones con otros tratamientos, de algunas situaciones especiales y de los intervalos de administración con otras vacunas, productos hemáticos y gammaglobulinas^(6, 11).

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 sani-

tarios puede retrasar o impedir la vacunación, con el riesgo consiguiente para ese individuo mal inmunizado y su comunidad. El mantenimiento de las falsas contraindicaciones aumenta las oportunidades perdidas de vacunación y, por tanto, disminuye las coberturas vacunales.

1.7. Vías y técnica de administración de las vacunas

1.7.1. Vía inyectable

Las técnicas y los procedimientos empleados en la administración de las vacunas se encuentran muy estandarizadas y disponibles en la información proporcionada por las diferentes agencias sanitarias y guías^(14,15). El paciente deberá estar sentado o tumbado en la camilla (por precaución si presenta un síncope vasovagal). La vacuna se debe administrar siguiendo las indicaciones de la ficha técnica (al ser la vía que minimizará los efectos secundarios y asegurará la máxima inmunogenicidad), la edad del paciente, el volumen del material inyectado y el tamaño del músculo del paciente en función de su envergadura.

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

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

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

Verdaderas contraindicaciones de las vacunas
<ul style="list-style-type: none"> • Vacunas de virus vivos en inmunocomprometidos. • Vacunas de virus vivos en embarazadas. • Vacuna frente a polio oral en convivientes con inmunodeprimidos. • Hipersensibilidad o reacción alérgica grave a una dosis previa de alguna vacuna (permanente). • Hipersensibilidad o reacción alérgica grave previa a algún componente de una vacuna (permanente) (ver relación de componentes en Manual de vacunas en línea de la AEP: http://vacunasaep.org/documentos/manual/anx-ii). • Encefalopatía aguda en los siete días siguientes a una dosis previa de vacuna antitos ferina (permanente). • Rango de edad fuera de lo establecido en ficha técnica. • Cualquier otra contraindicación que se especifique como tal en la ficha técnica de cada vacuna.
Limitaciones y precauciones de la vacunación
<ul style="list-style-type: none"> • Vacunas inactivadas en inmunocomprometidos (posibilidad de respuesta subóptima). • Reacción adversa grave a una dosis previa de la vacuna de la tos ferina (excepto encefalopatía). • Neuropatía inestable o progresiva: aplazar la vacuna antitosferina mientras persista la inestabilidad. • Enfermedad aguda moderada o grave (vacunar al finalizar el periodo de convalecencia). • Vacunas vivas: recepción en los últimos siete meses de productos sanguíneos conteniendo anticuerpos. • Vacunas vivas: recepción en los últimos 11 meses de inmunoglobulinas. • Historia de Guillain-Barré en las seis semanas posteriores a la administración de una vacuna.

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

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

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

Administración intramuscular

Las vacunas inactivadas adyuvadas provocan mayor reactividad local que las no adyuvadas y deben administrarse por vía intramuscular. La aguja que se utilice debe tener la suficiente longitud para penetrar el músculo, pero no tan excesiva que pueda interesar nervios, vasos o hueso⁽¹⁶⁾. La aguja indicada sería de calibre 21-23 G y longitud 25-38 mm según la masa muscular. La correcta administración requiere de un ángulo de 90° con la piel, preferentemente en el músculo deltoideo o en el recto del muslo y nunca debe administrarse en el glúteo. El personal a cargo de las vacunaciones debe estar entrenado y familiarizado con la anatomía de las áreas donde se inyecten las vacunas.

Administración subcutánea

La correcta administración requiere mantener un ángulo de 45° entre la piel y la jeringa; en el adulto, el área preferida para la aplicación de la vacuna es la parte superior del vasto externo del músculo tríceps, en la región posterior del brazo. La aguja que se debería usar sería de 25 mm, de calibre 23-25 G^(3, 8).

Administración intradérmica

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

Administración simultánea

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

- Se debe utilizar una aguja y jeringa diferente para cada inyección.
- Individualizar bien cada punto de inyección y especificarlo en el registro de vacunaciones para diferenciar los efectos adversos locales que se pudieran producir.
- Se debe respetar una distancia entre dos administraciones en el mismo miembro de entre 2,5-5 cm.
- Si dos de las vacunas que se van a administrar son muy reactivas, se deberían administrar en miembros anatómicos diferentes para diferenciar mejor los efectos locales que se pudieran producir.

- En el adulto se pueden utilizar ambas regiones deltoideas, aunque si la masa muscular es adecuada se podrían administrar dos inyecciones en el mismo deltoides. Como alternativa, se podría utilizar la región anterolateral del muslo.
- Cuando se administren varias vacunas, es recomendable dejar para el final la vacuna más dolorosa.
- Cuando se deba administrar una vacuna y una gammaglobulina, se deberán inyectar en extremidades diferentes.

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⁽¹⁶⁾.
- Antes de la administración se realizará la higiene de manos mediante lavado con solución hidroalcohólica y a continuación se colocarán los guantes.
- Siempre que la piel esté visiblemente limpia no es necesario desinfectar. En caso contrario, se debe limpiar la piel con agua destilada, suero fisiológico o antiséptico y dejar secar antes de la inyección. No se debe reutilizar para la limpieza de la piel el material utilizado para la limpieza del tapón del vial. Se debe evitar el uso de alcohol o desinfectan-

tes que lo contengan, con el fin de no inactivar las vacunas de virus vivos y para reducir la probabilidad de irritar el sitio de la inyección.

- Se debe eliminar inmediatamente el conjunto jeringa-aguja, sin separarlos, en un contenedor de residuos biopeligrosos. Nunca se puede volver a encapuchar la aguja, sino activar el mecanismo de protección de la aguja de bioseguridad en caso de estar disponible.
- Al finalizar la administración de la vacuna, hay que retirar los guantes y volver a realizar la higiene de las manos.

1.8. Seguridad vacunal

Todas las vacunas antes de ser comercializadas pasan por una serie de fases que incluyen a gran número de individuos para conocer su seguridad, el tipo de reacciones que producen y su frecuencia^(14,15). La vigilancia de la seguridad de las vacunas comienza en estos estudios realizados durante el desarrollo de estas (precomercialización: fases I-III). Este proceso puede llevar más de diez años. Dado el número elevado de ciudadanos que han participado en los ensayos clínicos, se estima que han podido identificarse las reacciones adversas más frecuentes. Pero cuando las vacunas se aprueban, el trabajo no ha acabado ya que los estudios 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 sanitarias ponen en marcha

sistemas de farmacovigilancia que permiten identificar reacciones adversas que sean muy poco frecuentes o que excepcionalmente puedan ocurrir tras un tiempo de haber recibido la vacuna⁽¹⁷⁾.

1.8.1. Sistemas de vigilancia de la seguridad vacunal

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

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

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

de la web de la AEMPS (<https://www.notificaram.es>).

1.8.2. Reacciones adversas y su prevención

Como con cualquier medicamento o procedimiento médico, las vacunas pueden tener el riesgo de una reacción adversa. Una reacción adversa es un efecto no deseado que se produce tras la administración de una dosis de vacuna. También, cada persona es única y puede reaccionar de manera diferente. Las reacciones adversas 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 prepara-

dos vacunales utilizados, por lo se debería realizar una revisión de ficha técnica del producto.

- Revisar la historia clínica y los antecedentes de vacunación a través de los registros vacunales.
- Realizar un listado de comprobación de contraindicaciones, precauciones e interacciones.
- Tras una vacunación puede sobrevenir un síncope, como reacción de tipo vasovagal, siendo más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, con el riesgo potencial de daños secundarios por caídas. Para la prevención de este riesgo, se recomienda administrar la vacuna con el paciente sentado o tumbado.
- Disponer de los medios necesarios, protocolo de actuación y de personal capacitado para atender una reacción anafiláctica.
- Registrar el proceso vacunal e informar al paciente.
- Se debe cumplir un periodo de vigilancia tras la administración de vacunas de 15-30 minutos, para la atención inmediata del paciente tras la posible aparición de efectos adversos ^(3, 8).

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, tu-

berculosis (BCG), meningococo C, hepatitis A, polio oral y polio inactivada.

Antes del acto vacunal debe comprobarse, como mínimo:

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

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⁽¹⁹⁾.

1.10.1. Antes de la situación de inmunocompromiso

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

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

1.10.2. Durante la situación de inmunocompromiso

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

Vacunas vivas

En general, y salvo excepciones como en el caso de que la inmunosupresión sea leve y el riesgo de infección natural sea

mayor que el riesgo de la vacunación, no son seguras por el riesgo de desarrollar una enfermedad por el propio agente vacunal y deben evitarse hasta, como mínimo, tres meses después de finalizar el tratamiento inmunosupresor. En el caso de los corticoides podría acortarse este periodo a un mes, pero para algunos otros fármacos este periodo podría prolongarse hasta doce meses en función de su vida media.

Vacunas inactivadas

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

Es importante considerar otras medidas profilácticas en las situaciones de alto riesgo, como la inmunoprofilaxis pasiva en la profilaxis 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.

1.11. Futuros desafíos

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

Aparte de los desafíos científicos, las barreras sociopolíticas se interponen

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

Hay un subconjunto creciente de la población que se muestra escéptico acerca de la vacunación y esto requiere una respuesta de la comunidad científica para brindar transparencia sobre las brechas de conocimiento existentes y las estrategias para superarlas. La colaboración constructiva entre científicos y entre instituciones científicas, gobiernos e industria será imperativa para avanzar. De hecho, la pandemia de COVID-19 ha demostrado que, en caso de emergencia, muchas partes con diferentes incentivos pueden unirse para garantizar que las vacunas se desarrollen a una velocidad sin precedentes, pero también ha puesto de relieve algunos de los desafíos de los intereses nacionales y comerciales ⁽²⁰⁾.

Tabla 3. Niveles de inmunocompromiso (IDSA)

Alto nivel de inmunocompromiso
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia primaria combinada de linfocitos B y T (por ejemplo, inmunodeficiencia combinada grave). • Quimioterapia oncológica. • Recepción de agentes quimioterápicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato) y combinaciones de fármacos inmunosupresores para enfermedades reumatológicas. • Infección por VIH y recuento de linfocitos T-CD4 < 200 células/mm³ en personas ≥ 14 años o un porcentaje de linfocitos T-CD4 < 15 % en personas de 1 a 13 años de edad. • Terapia diaria de corticoides a 1 dosis de 20 mg (o ≥ 2 mg/kg/día en pacientes < 10 kg de peso) de prednisona o equivalente, durante ≥ 14 días. • Terapia con determinados inmunomoduladores biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa -TNF-α (por ejemplo, adalimumab, certolizumab, infliximab, etanercept y golimumab), anticuerpos monoclonales antilinfocitos B (por ejemplo, rituximab) o anticuerpos monoclonales antilinfocitos T (por ejemplo, alemtuzumab). • Durante los dos primeros meses posteriores al trasplante de un órgano sólido. • Dentro de los dos primeros meses posteriores a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Frecuentemente, las personas receptoras de TPH pueden tener alto grado de inmunosupresión durante un período mucho más prolongado, dependiendo del tipo de trasplante (el tiempo es mayor en el caso de alotrasplantes), el tipo de donante y el origen de las células madre y las complicaciones posteriores al trasplante, como enfermedad de injerto contra el huésped y su tratamiento.
Bajo nivel de inmunocompromiso
<ul style="list-style-type: none"> • Infección con VIH sin síntomas y un recuento de linfocitos T-CD4 ≥ 200 células/mm³ en personas ≥ 14 años, o un porcentaje de linfocitos T-CD4 ≥ 15 % en personas de 1 a 13 años. • Recepción durante ≥ 14 días de una dosis diaria inferior de corticoides sistémicos que la que ocasiona inmunosupresión de alto nivel o quienes reciben terapia de corticoides a días alternos. • Recepción de metotrexato a dosis de ≤ 0,4 mg/kg/semana, azatioprina a dosis de ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis de ≤ 1,5 mg/kg/día.

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.
3. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>. (Acceso el 11 de septiembre de 2022).
4. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and treatment of monkeypox. *Drugs.* 2022; 82: 957-63.
5. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smallpox vaccines. Actualizado en diciembre 2019. https://www.cdc.gov/small_pox/clinicians/vaccines.html. (Acceso el 25 de septiembre de 2022).
6. 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://vacunasae.org/documentos/manual/cap-5>. (Acceso el 14 de septiembre de 2022).
7. 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.
8. 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 16 de septiembre de 2022).
9. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020; 586: 516-27.
10. Ministerio de Ciencia e Innovación. Informe del GTM sobre "Vacunas frente al SARS-CoV-2 causante de la COVID-19: Conceptos y desarrollos". Madrid, España. 2020. Disponible en https://www.ciencia.gob.es/dam/jcr:eea61fbf-0d94-4765-b206-d8a1e05255bb/VACUNAS_GTM_COVID19.pdf. (Acceso el 14 de septiembre de 2022).
11. DeStefano F, Goodman RA, Noble GR, McClary GD, Smith SJ, Broome CV. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. *JAMA.* 1982; 247: 2551-4.
12. 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 14 de septiembre de 2022).
13. General Recommendations on Immunization. *MMWR. Recommendations and reports* 2011 January 28;60(RR02):1-60.
14. Vaccination Procedures. The Australian Immunisation Handbook. 10th Ed. Disponible en <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-procedures/preparing-for-vaccination>. (Acceso el 14 de septiembre de 2022).
15. Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: Adjuvants to improve the immune response. *Vaccine.* 2010; 28S: C25-36.
16. Guía de Bioseguridad para los profesionales sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/guiabioseget1.pdf>. (Acceso el 14 de septiembre de 2022).
17. 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 septiembre 2022).

18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Storage and Handling Toolkit. Actualizado en marzo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf>. (Acceso el 14 de septiembre de 2022).
19. 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.
20. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(2):129. doi: 10.1038/s41577-020-00497-5.

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

Jaime Rodríguez Salazar

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

En caso de no vacunarnos, estamos expuestos a enfermedades evitables que pueden ser discapacitantes y mortales. Según los cálculos de la OMS, las vacunas infantiles salvan la vida de 4 millones de niños cada año. Aunque hay enfermedades poco frecuentes, los patógenos que las provocan siguen circulando y se manifestarán en las personas más desprotegidas. Debemos vacunarnos para protegernos a nosotros mismos y a las personas que nos rodean.

Existen contraindicaciones y / o limitaciones de la vacunación que se detallan en el capítulo anterior. Es mucho más probable padecer lesiones graves por una enfermedad prevenible mediante vacunación que por una vacuna. Los beneficios de la vacunación superan con creces los riesgos a

los que exponen, y sin vacunas habría muchos más casos de enfermedades y de defunciones. Las vacunas se someten a una vigilancia continua para garantizar su inocuidad y detectar posibles efectos adversos, que son infrecuentes.

Los componentes de la vacuna son:

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

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

Es importante que los pacientes tengan acceso a las vacunas durante toda su vida, ya que las medidas preventivas como las vacunas pueden ser increíblemente importantes para detener la propagación de enfermedades devastadoras ⁽¹⁾.

2.1. Envejecimiento de la población en España

La pirámide de población en España continúa en proceso de envejecimiento. Según el INE el 1 de enero de 2019, un 19.3% tenían 65 o más años. La esperanza de vida a los 65 años en 2018 se estimaba en 23.5 años para 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 ⁽²⁾.

2.2. Envejecimiento satisfactorio y mayor susceptibilidad frente a enfermedades infecciosas

Un envejecimiento satisfactorio saludable es aquel que consigue mantener una buena situación funcional y calidad de vida a pesar de cumplir años. A medida que envejecemos se incrementa la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. Estas aumentan en frecuencia y en severidad. Aproximadamente la mitad de las personas que sufren un deterioro funcional durante un ingreso hospitalario no recuperarán su función, a pesar de haber resuelto la patología aguda infecciosa. Por lo tanto, las enfermedades infecciosas (por ejem-

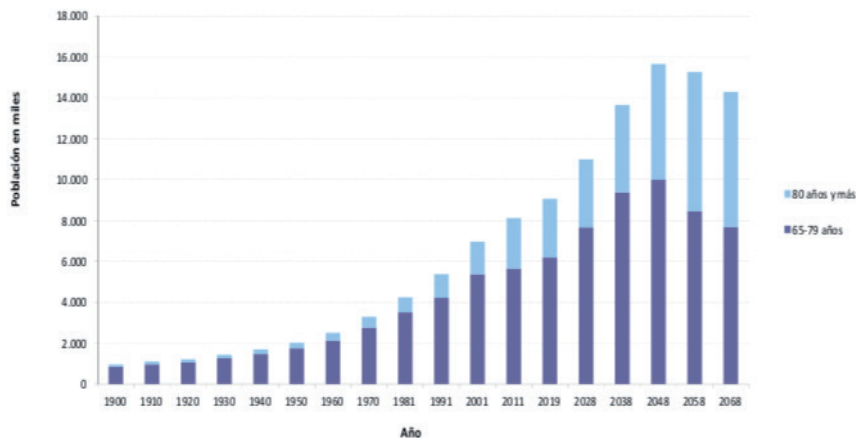
plo, una neumonía o una gripe) pueden acelerar el declive de la situación funcional. Estos pacientes presentan un mal balance entre la inflamación y los procesos antiinflamatorios, lo que contribuye al estado de prefragilidad y fragilidad.

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 ⁽³⁾.

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

- a) se produce una disminución en la inmunidad natural, debido a pérdida de la funcionalidad de los componentes celulares implicados (disminución en la activación y proliferación celular, disminución del número de células T vírgenes).
- b) la respuesta a las vacunas también se ve modificada por la inmunosenescencia, con cambios medibles en los equilibrios de las poblaciones de las células T (se invierte la relación entre células CD4 y CD8) y B.
- c) Los anticuerpos generados por la respuesta inmune a una vacuna decaen más rápidamente en personas de edad avanza-

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



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

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

da, pues se observa igualmente un fenómeno de senescencia replicativa (pérdida de células T CD28) en los linfocitos T de memoria ⁽⁴⁾.

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

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

La vacunación es una de las estrategias coste-efectivas más importantes

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

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

Pero la realidad es que, a pesar de los progresos realizados en los últimos años y del reconocimiento de la comunidad científica sobre el papel de las vacunaciones en la prevención de

enfermedades infecciosas, aún existen dificultades en la implantación de programas de inmunización dirigidos a este colectivo y todavía una parte 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 %. Durante la campaña de 2019-2020 se llegó a un 53.5% en los mayores de 65 años ⁽⁵⁾.

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 ya 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 ⁽⁶⁾.

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 institucio-

nalizadas. 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 ⁽⁷⁾.

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 ⁽⁸⁾.

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 % (IC_{95%}: 67,22-70,10), similar al 69,1 % de 2017 y manteniendo el incremento progresivo desde 1997 (42,4 %), entendiéndose 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 ⁽⁹⁾.

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 ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

La National Foundation for Infectious Diseases reportó que durante la temporada de gripe 2019-2020, la vacunación de la gripe previno aproximadamente 7,5 millones de casos de enfermedad, 105.000 hospitalizaciones, y 6.300 fallecimientos en EEUUU ⁽¹²⁾.

En Europa, se estima que unas 40.000 personas fallecen cada año prematuramente por gripe. La mayoría (99%) de los pacientes que ingresan en UCI tuvieron gripe ocasionada por influenza A. El exceso de mortalidad se observó sobretodo en mayores de 65 años (aunque también se observó en gente más joven) ⁽¹³⁾.

Existen patrones epidemiológicos que asocian el exceso de mortalidad sobre lo esperado en mayores de 65 años con el periodo de máxima actividad gripal ⁽¹⁴⁾.

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 ⁽¹⁵⁾.

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

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 deja 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 sigue siendo el principal eje en la comunicación con el paciente, con independencia de la tipología de la población y de sus características sociodemográficas ⁽¹⁶⁾.

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 % ⁽¹⁷⁾.

2.4. Retos de la vacunación

Actualmente, en los Estados Unidos, hay cerca de 260 vacunas en desarrollo por parte de investigadores biofarmacéuticos. Es fundamental que personas de todas las edades puedan acceder a las vacunas necesarias, lo

Retos de la vacunación
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...
Prever la capacidad de vacunación con personal sanitario suficiente.
Implantación de calendario vacunal de la persona mayor.
Actualizar periódicamente las indicaciones de vacunación según los últimos datos científicos.

que da como resultado tasas más altas de cobertura de vacunación y promueve una salud pública sólida.

Sobre la base del tremendo éxito de las vacunas hasta el momento, existe una esperanza significativa para un futuro transformado aún más por vacunas innovadoras.

Aparición de nuevas vacunas;

Vacunas como la del ébola o el dengue ya se administran en ciertas situaciones cuando se considera necesario. En este mundo global y cambiante en su clima, cabe esperar la posibilidad de que estas enfermedades se propaguen a territorios no habituales en el momen-

to actual. En referencia al virus respiratorio sincitial (VRS), se han vivido varios intentos fallidos hasta la fecha para encontrar una vacuna eficaz, pero se están investigando nuevas moléculas y siendo optimistas, se espera que se consiga más pronto que tarde.

2.5. Lecturas recomendadas

- 1) www.vaccinesafetynet.org
- 2) Healthy people 2020. Disponible en: <https://health.gov/sites/default/files/2020-12/HP2020EndofDecadeSnapshot.pdf>
- 3) America's Biopharmaceutical Companies. Medicines in development. 2020 Report. Disponible en <https://phrma.org>.

Bibliografía

1. OMS Vacunas e inmunización. ¿Qué es la vacunación?. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=EALalQobChMI79iKwvm8-QIV6lOD-Bx3KtQM4EAAYASAAEgJPY_D_BwE
2. Pérez Díaz, Julio; Abellán García, Antonio; Aceituno Nieto, Pilar; Ramiro Fariñas, Diego. (2020). "Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos". Madrid, Informes Envejecimiento en red no 25, 39p. [Fecha de publicación: 12/03/2020].
3. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:659-66.
4. Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstein B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. *Immun Ageing.* 2007;4:9.
5. Ministerio de Sanidad y Política Social. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#decimo>.
6. Vacunación antigripal y antineumocócica. Evaluación de la temporada 2017/2018. Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.
7. 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.
8. Reporte interno Nielsen: Análisis campaña gripe SEGG, 2012 (datos no publicados).
9. Clark TC, Ward BW, Norris T, Schiller JS. Early Release of Selected Estimates Based on Data from the National Health Interview Survey, January-September 2017. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics vaccination. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201702_about.pdf.
10. 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://www.cdc.gov/NHISDataQueryTool/ER_Quarterly/index_quarterly.html
11. 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.
12. National Foundation for Infectious Diseases. Call to Action: Integrating Vaccines for Adults into Routine Care. Disponible en: <https://www.nfid.org/infectious-diseases/influenza-flu/>.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza 2018-2019. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
14. Nielsen J Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect.* 2019 Feb 18. doi: 10.1016/j.cmi.2019.02.011.
15. Ministerio de Sanidad y Política Social. Indicadores Clave del Sistema Nacional de Salud, 2008-2012. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInf-SanSNS/docsInclSNS/P_ESPANNA_2008_2012_SF.xls.
16. Estudio de Conocimiento y Actitudes en la Vacunación del Adulto. The Nielsen Company para GEsVA, 2007. Disponible en: www.vacunacionadulto.org.
17. Reporte interno Nielsen: Análisis campaña gripe SEGG, 2012 (datos no publicados).

3. LA VACUNA DE LA GRIPE

Esther Martínez Almazán

3.1. Epidemiología de la gripe

La gripe está causada por un virus de la influenza, perteneciente a la familia Orthomyxoviridae, y en humanos se conocen tres tipos A, B y C. Los tipos A y B son los responsables de la mayoría de las gripes. Se caracterizan por modificar con facilidad su estructura antigénica de forma más o menos profunda en función del tiempo, dando lugar a numerosos subtipos. Por esta razón, la infección por un determinado subtipo confiere escasa o nula protección frente a infecciones subsiguientes, a menudo causadas por diferentes variantes antigénicas. El tipo C es el que tiene menor relevancia epidemiológica por su baja capacidad de mutación y provocar sintomatología más leve.

La gripe estacional cursa en forma de brotes epidémicos de intensidad variable, que duran entre 5 y 7 semanas en la estación fría.

Los virus causantes de los brotes estacionales son fruto de variaciones antigénicas menores (*drift*), que se producen en el genoma viral, resultando en la sustitución de aminoácidos en sitios antigénicos⁽¹⁾. 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 %.

En el contexto de la pandemia por COVID-19, a pesar de la realización regular y generalizada de pruebas para la detección del virus de la gripe, la actividad gripal notificada ha sido especialmente baja, sobre todo en la temporada 2020/21⁽¹⁾. Por todo ello, los datos de gripe presentados deben interpretarse con cautela, especialmente en términos de patrones⁽¹⁾.

Si analizamos la situación previa a la pandemia en España, la tasa global de

incidencia acumulada de gripe ajustada por edad en la temporada (2010-2020) 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 acumulada 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⁾.

3.2. Inmunosenescencia y gripe

El envejecimiento inmunológico o inmunosenescencia se define como el deterioro gradual del sistema inmune provocado por el avance natural de la edad. Afecta la capacidad del individuo para responder a las infecciones y tumores, así como el desarrollo de la memoria inmune a largo plazo, especialmente mediante la vacunación. El hecho de que los mecanismos habituales de protección no funcionen de manera correcta, condiciona una respuesta inadecuada ante el patógeno y un estado de inflamación sistemática que se asocia con una respuesta inflamatoria amplificada. Se observa una disfunción de la respuesta inmunitaria innata (de la fagocitosis, de las células Natural-Killer) y también de la respuesta inmunitaria adaptativa humoral (con disminución de la calidad de los anticuerpos, produciendo pocos anticuerpos antígeno-específicos y muchos anticuerpos inespecíficos) y celular (mediada por los linfocitos T) ^(2,3).

Por ello, la gripe se presenta con más frecuencia y severidad en personas mayores, como sucede también con otras infecciones (el COVID, neumonías,

infecciones de orina y reactivación de herpes zoster, entre otras).

3.3. Características clínicas de la gripe

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 circulantes ⁽⁴⁾, que son, en realidad, las encargadas de la mayor parte de los síntomas gripales sistémicos (fiebre, mialgia, malestar).

3.3.1. Sintomatología respiratoria

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.

Los pacientes mayores, por lo general, presentan una sintomatología más intensa en el tracto respiratorio inferior, incluida tos productiva, dificultad respiratoria, respiración jadeante y dolor torácico. La presencia de fiebre no es tan común como en adultos jóvenes. La neumonía (ya sea vírica primaria o una infección bacteriana secundaria) es una complicación relativamente frecuente, predominantemente en aquellos con enfermedad cardiorrespiratoria crónica

⁽⁶⁾. La coexistencia del virus de la gripe con otras bacterias puede dar sinergias entre los patógenos. 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*. Combinadas, la gripe y la neumonía se ubican como la sexta causa de muerte en todo el mundo y como la principal causa infecciosa de muerte (estudio previo a la pandemia por el COVID)⁽⁶⁾.

Otras complicaciones frecuentes de la gripe son infecciones de oído, sinusitis, exacerbaciones de asma, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (7,8) y de otros procesos pulmonares, como la fibrosis quística y neumonía criptogénica⁽⁹⁾.

3.3.2. Sintomatología cardiovascular

La gripe incrementa el riesgo de complicaciones de algunas patologías que son la principal causa de mortalidad en todo el mundo: aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares⁽¹⁰⁾ y de enfermedades cerebrovasculares^(11,12). Se conoce que el virus de la gripe tiene amplios efectos en las vías inflamatorias y de coagulación, lo que podría conducir a la desestabilización de las placas ateroscleróticas vulnerables y, por lo tanto, a la oclusión de la arteria coronaria, la principal causa de infarto agudo de miocardio⁽¹³⁾.

En un reciente estudio, aproximadamente el 19% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en temporada son atribuibles a la gripe⁽¹⁴⁾. Kwong et al. observaron que la incidencia de

ingresos por infarto agudo de miocardio fue 6 veces más alta durante los 7 días posteriores a la confirmación por laboratorio de infección por gripe que durante el intervalo de control (de 20 ingresos/semana vs 3,3 ingresos /semana)⁽¹⁵⁾ y en otro estudio escocés de series de casos del registro nacional, el riesgo de ictus fue de entre 3-8 veces más alto en la primera semana tras la infección de gripe y permanece alto durante el primer mes.

3.3.3. Descompensación de enfermedad crónica

La edad se asocia a una mayor incidencia de presentación de otras condiciones médicas de carácter crónico. Según datos de la encuesta Europea de Salud de 2020⁽¹⁶⁾ el 89 % de los hombres y el 94% de las mujeres de 85 años y más presentan algún problema crónico de salud.

En un estudio de las temporadas gripales 2005-2006, 2006-2007 y 2007-2008, más del 80% de los adultos hospitalizados con gripe confirmada por laboratorio tenían una o más patologías médicas subyacentes y el 50% tenía dos o más comorbilidades⁽¹⁷⁾. La gripe aumenta el riesgo de complicaciones en pacientes con enfermedades no contagiosas multiplicando, en general, por 1,5 el riesgo de hospitalización⁽⁸⁾.

3.3.4. Dependencia funcional

Aunque los sistemas de vigilancia de la gripe no incluyen como indicador el deterioro funcional provocado por la gripe, últimamente se está prestando más atención a los efectos deletéreos a largo plazo sobre la capacidad funcional de los pacientes y se han publicado varios trabajos que abordan el impacto de la gripe sobre el deterioro funcional y la dependencia.

Un estudio canadiense ha relacionado la fragilidad como factor predisponente de pobre recuperación funcional tras la infección aguda y el deterioro funcional debido a la hospitalización por gripe y otras infecciones respiratorias agudas en mayores de 64 años, encontrando más probabilidad de morir en aquellos con peor situación funcional basal. Entre los supervivientes, un 20% presentó deterioro funcional al mes del ingreso (con aparición de una nueva dependencia en las actividades básicas de la vida diaria en el 9,2% y de dos o más en el 11%)⁽¹⁸⁾.

En otro estudio taiwanés de cohortes en base poblacional se valoró el efecto de la vacuna de la gripe en la mortalidad y el riesgo de hospitalización en mayores de 64 años con o sin dependencia. Se observó que el riesgo en los dependientes sin vacunar era mayor que en los dependientes vacunados, y en todo caso, mayor que en los independientes, estuvieran o no vacunados. Es el primer estudio que ha demostrado la eficacia de la vacuna de la gripe en la disminución de todas las causas de mortalidad y morbilidad relacionadas con la gripe, en las estancias hospitalarias y el coste sanitario, al menos en población asiática, tanto en personas dependientes como en independientes⁽¹⁹⁾. Destaca que la prevención de la hospitalización por gripe que infiere la vacuna es la mejor manera de evitar el deterioro funcional y prevenir la dependencia asociada.

3.3.5. Diabetes y gripe

La gripe incrementa el riesgo de hospitalización en pacientes con diabetes y puede relacionarse con complicaciones metabólicas: descompensación, cetoacidosis, disminución de la movilidad y de la actividad físi-

ca, como complicaciones secundarias⁽²⁰⁾. Además, la hiperglicemia se asocia con mayor susceptibilidad a la infección por mecanismos fisiopatológicos poco conocidos, pero probablemente relacionados con una inflamación crónica de bajo grado que también provoca un aumento del riesgo de complicaciones macro y microvasculares^(21,22).

Aunque los datos y la evidencia son limitados por la baja calidad y sesgos de los estudios, en una revisión sistemática con metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de la vacuna de la gripe en diabéticos, en mayores de 65 años la vacuna tenía una eficacia del 38% en la reducción de todas las causas de mortalidad, del 23% para todas las causas de hospitalización, del 45% para hospitalización por gripe o neumonía y del 13% para enfermedades similares a la gripe, aunque la evidencia es limitada por ausencia de estudios controlados⁽²³⁾.

3.3.6. Insuficiencia renal crónica

Las personas con insuficiencia renal crónica son más susceptibles a la morbilidad asociada a la gripe, no solo por causas cardiovasculares sino también por infecciones, debido a la alteración del sistema inmune y a la inflamación de bajo grado persistente⁽²⁴⁾.

Hay evidencias de que la vacuna de la gripe en pacientes dializados disminuye la mortalidad. En una revisión de más de 40.000 personas dializadas la vacuna disminuyó el riesgo relativo de mortalidad por todas las causas hasta un 30% en los vacunados con VG y al 40% si los pacientes estaban vacunados además frente al neumococo⁽²⁴⁾.

Se sabe que existe una peor respuesta inmune en insuficientes renales crónicos y se postula que las vacunas de in-

munogenicidad reforzada puedan estar indicadas en estos pacientes, aunque todavía faltan evidencias. En cualquier caso, las principales guías de práctica clínica en Insuficiencia Renal Crónica recomiendan la vacunación frente a la gripe.

3.3.7. Complicaciones neurológicas

La complicación neurológica más frecuente es el mayor riesgo de sufrir un ictus durante el primer mes tras la infección por gripe debido a que el virus tiene un efecto proinflamatorio y procoagulante que exacerba la enfermedad aterosclerótica ⁽²⁵⁾.

Otras complicaciones neurológicas no tan bien estudiadas y menos frecuentes incluyen encefalopatías, crisis comiciales, deterioro cognitivo y síndrome de Guillén Barré.

Respecto al deterioro cognitivo hay una posible exacerbación por aumento del riesgo vascular global y se han postulado algunas hipótesis víricas sobre la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer relacionando la influencia directa de la infección viral en el desarrollo de esta, no solo con el virus de la gripe sino también con otros ⁽⁷⁾.

3.4. Impacto sanitario y social de la gripe

En nuestra sociedad hay cierta tendencia a minusvalorar el impacto sanitario real que provoca la gripe. Sin embargo, en los adultos mayores junto con otros grupos de riesgo (los menores de 2 años, las embarazadas y las personas de cualquier edad que presenten una condición médica crónica) se produce cada año un mayor número de complicaciones, con un incremento de las tasas de hospitalizaciones, ingresos en

UCI y muertes ⁽²⁵⁾. Se estima que cada año, entre un 5 y un 15 % de la población del hemisferio norte contrae la gripe ⁽²⁶⁾. Por este hecho la gripe se considera una gran amenaza para la salud pública.

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 gripe ⁽²⁷⁾.

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 ⁽²⁸⁾.

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, 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, y apunta a la necesidad de realizar más estudios que analicen los ahorros en costes indirectos ⁽²⁹⁾.

3.4.1. Brotes

Los brotes de gripe estacional conllevan un incremento de la demanda asistencial, con un aumento espectacular

de las visitas ambulatorias, lo cual sobrecarga 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⁽¹⁾.

3.4.2. Hospitalización

Con datos del sistema de Vigilancia de la Gripe en España, en la temporada 2018/19 si bien los grupos de edad más afectados fueron los menores de 15 años, es en el grupo de más de 64 años donde se produjeron las mayores tasas acumuladas de hospitalización (61,5 casos por 100.000 habitantes)⁽³⁰⁾ y el mayor porcentaje de casos graves confirmados (61%), y además las hospitalizaciones fueron más largas en este grupo etario⁽³¹⁾.

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 2014-15⁽¹⁾. Los datos de las dos temporadas últimas, en plena pandemia por SARS-CoV-2, han sido poco relevantes por la escasa circulación del virus.

3.4.3 Mortalidad

Las muertes por gripe se incrementan con la edad y alcanzan su mayor expresión en los mayores con enfermedad crónica asociada. Con datos del Sistema de Vigilancia de la gripe en España, se estima que la mortalidad en personas de 65 años hospitalizadas es del 18%⁽¹⁾.

Estudios recientes han conseguido relacionar los brotes anuales de gripe con un exceso de mortalidad durante los meses invernales en población de avanzada edad debido a cardiopatía isquémica, infartos, exacerbaciones diabéticas e insuficiencia cardiaca congestiva^(32,33). En uno realizado en nuestro país, el diagnóstico 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 intrahospitalaria⁽³¹⁾. 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 personas⁽³⁴⁾.

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 complicaciones⁽¹⁾. 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, y que coincidió con el desarrollo de la onda epidémica gripal ⁽³⁵⁾. 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. Excesos similares se han informado en varios países europeos ⁽³⁶⁾.

3.5. La vacuna antigripal (VG)

La gripe dispone de una estrategia preventiva esencial de primer orden como es la vacunación. 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, ya 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 ^(37,38). Las vacunas antigripales actuales se formulan de acuerdo con las recomendaciones que anualmente emite la OMS (en febrero para el hemisferio norte) para la com-

posición de la vacuna que será utilizada en la temporada siguiente, a tenor del análisis de las cepas más prevalentes en la temporada inmediatamente anterior.

Las recomendaciones se construyen 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 otros ⁽³⁹⁾. Hay que tener en consideración que la actividad gripal casi ha desaparecido desde mediados de marzo de 2020 y, por tanto, en las dos últimas temporadas en plena pandemia de COVID, las predicciones se han realizado con escasos aislados virales en la temporada previa. Se han podido estudiar y caracterizar genética y 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 de lo habitual.

3.5.1. Composición de la vacuna antigripal para la temporada 22/23 en el hemisferio norte

La composición recomendada de la OMS para las vacunas tetra y trivalente en el hemisferio norte contienen las cepas que figuran en la tabla I:

3.5.2. Vacunas de inmunogenicidad reforzada

En los últimos años se está realizando un importante esfuerzo en la investigación y desarrollo de nuevas vacunas que aumenten la protección para la población más vulnerable, que son las denominadas vacunas de inmunogenicidad reforzada. Las guías y recomendaciones tanto españolas, europeas, canadienses y más recientemente, las

norteamericanas, coinciden en proteger a las personas de mayor edad con estas vacunas y hoy en día son el patrón oro para la inmunización activa contra la gripe en adultos mayores de 65 años^(40,41).

En la actualidad existen comercializadas en España dos tipos que son las vacunas de altas dosis y las vacunas adyuvadas.

3.5.2.1. Vacunas de altas dosis

Tienen un contenido cuatro veces mayor de hemaglutinina (HA) que la estándar. La HA es la glucoproteína antigénica más abundante que se encuentra en la superficie del virus de la gripe y es la responsable de la unión del virus a la célula infectada, y por ello, es el principal antígeno contra el cual se producen los antígenos neutralizantes una vez iniciada la infección.

Una revisión sobre la eficacia y efectividad de la vacuna antigripal trivalente de altas dosis IIV3-HD con estudios realizados en 10 temporadas gripales distintas, en más de 34 millones de personas de más de 64 años, comparó la eficacia de la vacuna IIV3-HD frente a la vacuna a dosis estándar y mostró de manera consistente una mayor eficacia de la vacuna IIV3-HD, previniendo la gripe y sus complicaciones 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⁽⁴²⁾.

Un estudio observacional mostró una mayor efectividad de la vacuna triva-

lente de altas dosis frente a la estándar 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 los sujetos de 85 años y más (35,6%)⁽⁴³⁾.

En otro estudio realizado en ancianos institucionalizados, la vacuna trivalente de HD también resultó ser más eficaz que la de dosis estándar, disminuyendo de manera considerable el riesgo de hospitalización por causa respiratoria, neumonía y por todas las causas⁽⁴⁴⁾.

Aunque ya se disponía de los resultados de un ensayo clínico en fase 3 de la no inferioridad de la tetravalente QIV-HD frente a la trivalente TIV-HD, en un estudio aleatorizado (1:1), doble ciego realizado en personas de más de 64 años⁽⁴⁵⁾, recientemente se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado, la superioridad inmunogénica de la vacuna tetravalente de altas dosis QIV-HD frente a la tetravalente estándar QIV-SD y seroconversión para las 4 cepas en una población de estudio (n=1.528) de 60 y más años, independientemente del status de vacunación previo o condiciones de riesgo. En cuanto a seguridad, se encontró que la vacuna de alta dosis es segura y bien tolerada⁽⁴⁶⁾. Estos resultados han permitido que la Agencia Europea del Medicamento aprobara en febrero de 2022 la ampliación de la indicación de la vacuna tetravalente de altas dosis a mayores de 60 años (anteriormente indicada para mayores de 65 años).

Además, se ha publicado recientemente un ensayo clínico aleatorizado de fase II, abierto, doble ciego y descriptivo, en población mayor de 65 años comparando la coadministración de la vacuna de alta dosis QIV-HD con la tercera dosis de refuerzo de la mRNA-1273 SARS-CoV-2 (Moderna®) y la administración

Tabla 1. Composición de la vacuna para la temporada 2022-2023 (39)

	Vacunas tetravalentes	Vacunas trivalentes
Producidas en huevo	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa análoga a A/Victoria/ 2570/2019 (H1N1) pdm09-like virus • Cepa análoga a A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus • Cepa análoga a B/Austria/ 1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus • Cepa análoga a B/Phuket/3073/ 2013 (B/Yamagata lineage)-like virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa análoga a A/Victoria/2570 /2019 (H1N1) pdm09-like virus • Cepa análoga a A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus • Cepa análoga a B/Austria/135 9417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus
Producidas en cultivos celulares o recombinantes	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa análoga a A/Wisconsin/588/2019 (H1N1) pdm09-like virus • Cepa análoga a A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus; • Cepa análoga a B/Austria/1359417 /2021 (B/Victoria lineage)-like virus • Cepa análoga a B/Phuket/3073/ 2013 (B/Yamagata lineage)-like virus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cepa análoga a A/Wisconsin/588/2019 (H1N1) pdm09-like virus • Cepa análoga a A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus • Cepa análoga a B/Austria/135 9417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus

por separado de ambas. Los resultados intermedios (a los 21 días) indican una respuesta en términos de inmunogenicidad, seguridad y tolerabilidad similares a la administración de las dos vacunas por separado. No hubo evidencia de una interferencia en la respuesta inmune por la coadministración ⁽⁴⁷⁾.

3.5.2.2. Vacuna adyuvada

La vacuna adyuvada (con el adyuvante MF59 y con antígeno de superficie inactivado) está diseñada para aumentar y ampliar la respuesta inmunitaria es-

pecífica contra los antígenos. Induce la secreción de citocinas, aumentando el reclutamiento de células inmunitarias en el lugar de inyección, lo cual permite una mayor captación del antígeno por los monocitos y finalmente su diferenciación hacia células dendríticas, que constituyen el tipo celular de referencia para el cebado de los linfocitos T sin activación previa. Prolonga la duración de esta respuesta y estimula la producción de anticuerpos protectores de larga duración con inmunogenicidad cruzada.

Recientemente Boikos et al ⁽⁴⁸⁾ en un estudio observacional retrospectivo de cohortes en el que comparaba la vacuna adyuvada trivalente con la tetravalente de huevo y la trivalente de altas dosis en población de los EE. UU. de 65 años demostraron que la adyuvada trivalente presentaba resultados más favorables con una mayor reducción de las visitas médicas respecto a la vacuna tetravalente de huevo de dosis estándar. Comparando la tetravalente convencional con la adyuvada trivalente, ésta última fue un 7,1% y un 20,4% más efectiva en la prevención de hospitalizaciones y visitas médicas en las temporadas 17/18 y 18/19 respectivamente, con una efectividad comparable frente a la de altas dosis trivalente en población anciana. En otro estudio retrospectivo de cohortes, cuando se ha comparado la vacuna trivalente adyuvada frente a la trivalente de altas dosis en el año 2018/19, las visitas a urgencias y de las hospitalizaciones relacionadas con la gripe en mayores de 64 años fueron comparables entre ambas, si bien la adyuvada trivalente fue más efectiva en la prevención de visitas médicas y eventos cardiorrespiratorios comparadas con las trivalentes de altas dosis ⁽⁴⁹⁾.

En ancianos institucionalizados en residencias de EE. UU. en un estudio aleatorizado por grupos, que comparaba la efectividad relativa de la vacuna trivalente adyuvada frente a la trivalente estándar, la adyuvada resultó ser más efectiva en la reducción de hospitalizaciones por gripe, por neumonía o por cualquier causa, durante una temporada con predominio de A/H3N2 en la que la estándar fue poco efectiva ⁽⁵⁰⁾. En otro estudio, la trivalente adyuvada resultó ser más efectiva que la trivalente estándar en la prevención de brotes sospechosos de gripe en residencias, aunque los

resultados del estudio fueron imprecisos y basados en análisis no preespecificados en el protocolo del estudio ⁽⁵¹⁾.

3.5.2.3. Vacunas producidas en cultivos celulares

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 et al. compararon la efectividad de la vacuna antigripal producida en cultivos celulares, frente a las producidas en huevos embrionarios en mayores de 65 años del programa Medicare de E.E.U.U. y observaron una mayor efectividad de la vacuna IIV3-HD respecto a la vacuna trivalente de dosis estándar (8,7%), respecto a la vacuna tetravalente producida en huevo (9%) y respecto a la vacuna trivalente adyuvada producida en huevo (5,3%) siendo este último dato bastante significativo, ya que esta última es una de las vacunas específicamente dirigidas al grupo de edad de mayores de 65 años ⁽⁵²⁾. En España está autorizada y comercializada (ver en tabla II).

3.5.3. Vacuna recombinante

Tiene un método innovador en el que se secuencian el genoma de la cepa que se identifica como “predominante” en la siguiente temporada y se incluye el gen que codifica la hemaglutinina de esta cepa en un baculovirus. Este baculovirus se replica en células de insecto (Células SF+) y una vez se hayan replicado estas células se extrae la hemaglutinina para purificarla e incluirla en la vacuna. Tiene una carga antigénica mayor (45 microgramos por cepa). Su indicación es en población mayor de 18 años, incluyendo, por tanto, a los de 60 años y más y tiene evidencias de

su superioridad frente a la dosis estándar en mayores de 65 años ⁽⁵³⁾. En España está autorizada pero todavía no comercializada.

3.5.4. Revisiones de evidencia de vacunas antigripales

Una publicación reciente avalada por distintas sociedades científicas de nuestro país ha revisado y analizado las evaluaciones públicas de tres organismos internacionales sobre los niveles de evidencia de las nuevas vacunas antigripales ⁽⁴⁰⁾.

El Comité Nacional de Asesoramiento en Prácticas de Inmunización de Canadá (NACI), utilizando metodología NACI, el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y el Comité Permanente de Vacunación de Alemania (STIKO) a través de metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), llegan a conclusiones similares, en cuanto a la superioridad de la eficacia de la vacuna de altas dosis (HD) en comparación a las vacunas antigripales clásicas.

La principal conclusión respecto a la vacuna de altas dosis (HD) es que existe una evidencia de calidad entre alta y moderada en cuestiones de eficacia/efectividad favorable, que es la que presenta mayor evidencia de entre las analizadas:

- 1) Según el NACI, la vacuna HD proporciona una protección superior frente a la gripe en comparación con las dosis estándar en personas de más de 64 años (frente a la morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe) con un grado A de evidencia.
- 2) Según el STIKO, con una calidad de la evidencia que se

puede clasificar como alta, hay una alta probabilidad de que la vacuna HD sea superior a las vacunas convencionales, suponga una mejor protección en ≥ 60 años y reduzca la morbimortalidad asociada a la gripe. Este organismo recomienda la vacuna antigripal tetravalente inactivada de alta dosis anual para todas las personas ≥ 60 años.

- 3) Según el organismo europeo ECDC la vacuna HD de altas dosis y la vacuna recombinante tienen un nivel de evidencia moderada y pueden ofrecer mejor protección frente a la gripe confirmada por laboratorio y frente a otras medidas indirectas que las vacunas antigripales tradicionales.

En publicaciones posteriores a esta revisión, la vacuna HD también obtiene un nivel de evidencia moderado en la protección frente a gripe en comparación con las vacunas tradicionales, dando mayor robustez a los datos ⁽⁵⁴⁾.

Las vacunas antigripales adyuvadas reúnen evidencia que indica que son eficaces frente a gripe y a las hospitalizaciones causadas por gripe, o síndrome gripal, en comparación a la no vacunación o el placebo. Para ECDC y NACI tanto la vacuna adyuvada como la de cultivo celular carecen de evidencia suficiente para establecer diferencias en su efectividad sobre las vacunas antigripales tradicionales.

Con fecha posterior a esta revisión, se han publicado dos revisiones sistemáticas de la efectividad relativa de la vacuna adyuvada, incluyendo las evidencias de estudios observacionales aparecidos después de las publicaciones de los tres organismos mencionados, en las que la vacuna trivalente adyuvada

resultó ser más efectiva que el estándar frente a la gripe^(55,56). Muchos de los estudios incluidos son del mundo real, con datos procedentes de pocas estaciones y con el uso de las trivalentes y no incluyen el resultado final de gripe confirmada por laboratorio, además de estar financiados por la industria. Pero es cierto que hoy en día, no hay ningún estudio doble ciego en el que se comparen las distintas vacunas reforzadas.

Finalmente, en el mes de junio de 2022, la Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) norteamericana⁽⁴¹⁾ en una revisión sistemática de la evidencia disponible basada en GRADE de las vacunas de alta dosis, la recombinante y la vacuna adyuvada comparándose entre sí y con la vacuna de dosis estándar, mostró que la vacuna de altas dosis es la que dispone de mayor nivel de evidencia, pero también se consideraron otros aspectos prácticos y de

disponibilidad, producción, y finalmente, ha recomendado por primera vez, la utilización de vacunas específicas para mayores de 65 años, preferiblemente con las vacunas de altas dosis, las adyuvadas o las recombinantes, siempre que haya disponibilidad, si bien específica que siempre es mejor vacunar frente a no vacunar aunque sea con las vacunas estándar.

3.5.5 Vacunas autorizadas en España

Las vacunas autorizadas disponibles en España cada temporada se pueden consultar en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>). Ver en tabla 2.

3.5.6. Pauta de vacunación

Se recomienda la administración anual de 1 dosis de vacuna antirripal. vía IM

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

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

Vía de administración: IM intramuscular, SC subcutánea. Entre paréntesis, las que no están comercializadas a septiembre de 2022. * Autorizada a partir de 60 años, ** autorizada a partir de los 18 años.

en deltoides, durante la campaña de vacunación o en cualquier momento posterior, si no se ha podido practicar la vacunación en las fechas previstas, incluso en los supuestos en los que la formulación de los virus sea igual a la del año anterior, ya que el porcentaje de población protegida tras la vacunación anual disminuye con el tiempo.

3.5.7. Efectividad vacunal (EV)

La efectividad de la vacuna antigripal tiene una alta variabilidad en función de aspectos relacionados con la vacuna (similitud entre las cepas vacunales y las circulantes salvajes, el tipo de vacuna atenuada o inactivada, la presencia de adyuvantes o la vía de administración). 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.

La capacidad protectora de la vacuna es mayor en personas más jóvenes y con mejor estado de salud, pero en los mayores de 65 años, a pesar de ser menos efectiva en la prevención de la enfermedad, sí que se ha mostrado muy efectiva en prevenir las complicaciones asociadas ^(37,38).

Hay abundante evidencia de que la vacuna de la gripe es eficaz y segura, como resumimos a continuación: en

mayores que viven en la comunidad se observó una reducción del riesgo de hospitalización de un 27% y de mortalidad del 48% ^(44,57). En ancianos institucionalizados, Gravenstein también obtuvo una mayor eficacia, especialmente con la vacuna de altas dosis frente a la estándar, en la prevención de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria, neumonía y por todas las causas, con una reducción considerable de los costes relacionados con la hospitalización ⁽⁴⁴⁾. En un metaanálisis, la vacuna de la gripe redujo el riesgo de eventos cardiovasculares, obteniendo mayor beneficio los pacientes de alto riesgo y con síndrome coronario agudo ⁽⁵⁸⁾. En un subestudio del PARADIGM-HF, disminuyó el riesgo de muerte por insuficiencia cardíaca ⁽⁵⁹⁾. En otro metaanálisis, la VG redujo en pacientes diabéticos mayores de 64 años, todas las causas de mortalidad hasta en un 38%, todas las causas de hospitalización un 23% y de hospitalización por gripe o neumonía hasta el 45% ⁽²³⁾. En otro estudio de cohortes taiwanés se objetivó una disminución de todas las causas de mortalidad y morbilidad relacionadas con la gripe, así como de las estancias hospitalarias y del coste sanitario tanto en mayores dependientes como independientes vacunados, si bien los primeros eran más susceptibles a los eventos adversos, sobre todo los no vacunados ⁽¹⁹⁾. Varios estudios han demostrado también en mayores con insuficiencia renal crónica, el efecto beneficioso de la vacunación de la gripe, disminuyendo el riesgo de arteriopatía periférica incidental en los vacunados de más de 66 años ⁽⁶⁰⁾ y de demencia vascular en mayores de 70 años ⁽⁶¹⁾. 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 gripe ⁽²⁹⁾.

En la última revisión de la Cochrane ⁽⁶²⁾ se resumen los estudios de investigación que examinan los efectos de la inmunización de las personas de edad avanzada con la vacuna contra la gripe. 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 discrepancias. 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 y aumenta la probabilidad de no encontrar un efecto beneficioso de la vacunación aun cuando este sí existe).

Datos de la temporada 2019/20 en España muestran que la efectividad vacunal 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). Se ha estimado un impacto muy positivo del programa de vacunación antigripal en España en dicha temporada, entre los mayores de 64 años. La vacuna antigripal fue capaz de prevenir en este grupo de edad un 26% de hospitalizaciones con gripe, 40% de las admisiones en UCI y un 37% de las defunciones por todas las causas atribuibles a gripe que se estima ocurren en hospitales ⁽¹⁾.

3.5.8. Seguridad vacunal

La seguridad de las vacunas antigripales inactivadas es, en general, excelente, y en ningún caso pueden provocar la gripe. Las reacciones adversas más frecuentes se producen en el ámbito local, en la zona de la inyección, y consisten en dolor, inflamación, eritema e induración, con una duración de 1-2 días, que aparecen en un 5 % de los individuos vacunados. Pueden producirse episodios febriles, mialgia o malestar ⁽⁶³⁾.

Cada año se distribuyen más de 300 millones de dosis, y los efectos adversos graves son extremadamente raros. El síndrome de Guillen Barré se ha descrito en algunos casos tras administrar la vacuna de la gripe con una incidencia anual de 0,4-4 casos por 100. 000 habitantes, pero este riesgo es varias veces menor que tras la infección por la gripe, por lo que el beneficio de la vacuna de la gripe es significativamente superior a su potencial riesgo ⁽⁷⁾.

No se ha observado ningún incremento o recrudescimiento 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).

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).

En la ficha técnica de las vacunas antigripales comercializadas en España figura la contraindicación en pacientes con hipersensibilidad a las proteínas del huevo y ha sido la norma no administrarlas en casos de anafilaxia a

las proteínas del huevo, o en aquellos con historial de reacciones alérgicas graves subsiguientes a un acto vacunal. Sin embargo, según las últimas recomendaciones del Ministerio de Sanidad ⁽⁶⁴⁾, existe evidencia suficiente para recomendar que las personas con historia de alergia después de la exposición al huevo pueden recibir vacunas frente a la gripe sin precauciones especiales, tanto las vacunas inactivadas como atenuadas. Las precauciones deben ser similares a las tomadas ante la administración de cualquier otra vacuna. En caso de haber presentado reacciones alérgicas graves o anafilaxia al huevo se recomienda realizar la vacunación por personal con experiencia y supervisión durante 30 minutos tras la administración ⁽⁶⁵⁾. Otra opción, será el empleo en estos pacientes de las vacunas de cultivos celulares.

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

3.5.9. Vacuna de la Gripe y el COVID-19: coberturas de vacunación.

En las campañas 2020/2021 y 2021/2022 las coberturas vacunales de la gripe alcanzadas han sido altas. Se estima que en la mayoría de las CCAA rondan el 70% en mayores de 65 años, pero aun así no alcanzaron las recomendadas por la OMS (75%) ⁽⁶⁵⁾.

Cabe recordar que el Ministerio de Sanidad apunta que las vacunas de ARNm frente a la COVID-19 se pueden administrar de manera concomitante con la vacuna antigripal y no existe

ninguna contraindicación al respecto. Además, no es necesario guardar ningún tipo de intervalo temporal entre la administración de cada vacuna.

Un estudio reciente asignó a adultos a partir de 65 años a recibir una tercera dosis de la vacuna ARNm-1273 SARS-Cov2 de forma concomitante o por separado de la administración de la vacuna antigripal de alta dosis. No se observaron problemas de seguridad o interferencia inmunitaria para la administración concomitante de las dos vacunas ⁽⁴⁷⁾.

La amplia aceptación de la vacuna COVID-19 ha ayudado a mejorar las tasas de vacunación antigripal. Es posible que la eficacia de la vacuna frente al SARS-CoV-2 haya facilitado su implantación y las altas tasas de vacunación, aunque no se debe perder la oportunidad de la doble vacunación, pues la concienciación frente a la COVID-19 es superior que frente a la gripe. Otras estrategias diseñadas para la consecución de coberturas elevadas quedan resumidas en la tabla 3.

3.6. Recomendaciones de la SEGG sobre la vacunación antigripal

El gran impacto que las medidas de salud pública implementadas para la reducción de la transmisión de SARS-CoV-2, entre las que se encontraron el uso de la mascarilla y las coberturas vacunales masivas de la población vulnerable, de profesionales sanitarios y de la población general, nos ha de ayudar en nuestra responsabilidad para transmitir a nuestros pacientes, sus familiares y cuidadores que las nuevas vacunas de la gripe han demostrado ser seguras y eficaces, disminuyen complicaciones como son las hospitalizaciones por causa cardiorrespiratoria u otras descompensaciones de pato-

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

Lugar/Grupo	Estrategia
Centros sanitarios	<ul style="list-style-type: none"> a) Vacunación oportunista y coadministración con la dosis de refuerzo de la vacuna de la COVID: ofrecimiento de la vacuna a la población de riesgo que entre en contacto con Atención Primaria antes de la temporada gripal. b) Información y sensibilización a la población diana sobre la necesidad de vacunarse: <ul style="list-style-type: none"> 1. Desde las sociedades científicas, colegios de médicos/enfermería y asociaciones de pacientes 2. Divulgación de la campaña en medios de comunicación 3. Educación sanitaria individualizada desde las consultas c) Recordatorios postales, telefónicos/SMS, con uso de nuevas tecnologías d) Recaptación de los pacientes que no acuden a las citas de vacunación e) Accesibilidad a los puntos de vacunación: oferta en vacunódromos con flexibilidad de horarios, citas y de barreras burocráticas
Hospitales	Vacunación antes del alta de los pacientes de riesgo
Atención domiciliaria	<ul style="list-style-type: none"> a) Administración de la vacuna en el domicilio de la población de riesgo b) Ofrecimiento a los cuidadores y convivientes de población de riesgo
Centros proveedores de servicios a poblaciones de riesgo	Ofertar la vacunación a los servicios sociales que trabajan con colectivos de riesgo (residencias, centros de día, hemodiálisis y centros recreativos).
Personal sanitario	<ul style="list-style-type: none"> a) Ofrecimiento de la vacuna y programación en el centro de trabajo b) Campañas de formación y sensibilización específicas para personal sanitario c) Incentivos

logías crónicas, ingresos en UCI, pero también a largo plazo previenen un deterioro funcional que puede ser catastrófico y además, salvan vidas.

Finalmente, y para concluir, de acuerdo con recomendaciones nacionales

e internaciones, la SEGG recomienda la vacunación antigripal, preferiblemente con las vacunas de inmunogenicidad reforzada en la población mayor y en las situaciones indicadas en la Tabla 4.

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

Personas con alto riesgo de padecer complicaciones
<ol style="list-style-type: none"> 1. Universal a todas las personas de 60 años o más, recomendándose la incorporación progresiva a partir de los 50 años 2. Residentes en las instituciones cerradas 3. Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión arterial aislada) o respiratorias (incluyendo asma, displasia broncopulmonar y fibrosis quística) 4. Enfermedades metabólicas crónicas (Diabetes mellitus y obesidad mórbida), insuficiencia renal, hemoglobinopatías y anemias, asplenia, inmunodepresión, tratamiento con eculizumab, fistula LCR; implante coclear, hepatopatías crónicas y otras que comprometen el aparato respiratorio por aumento de secreciones o disfunción neuromuscular (lesión medular, disfunción cognitiva, enfermedades neuromusculares).
Personas que pueden transmitir la gripe a individuos de alto riesgo de complicaciones
<ol style="list-style-type: none"> 1. Personal sanitario y estudiantes en prácticas de cualquier servicio asistencial, tanto hospitalario como ambulatorio, público o privado. 2. Personal de instituciones donde residen individuos de alto riesgo (centros geriátricos, de crónicos, discapacitados) 3. Cuidadores y voluntariado de sujetos de alto riesgo en instituciones, hospitales o domicilio 4. Visitadores médicos y personal de oficinas de farmacia 5. Convivientes en el domicilio de individuos de alto riesgo (incluidos niños mayores de 6 meses)
Colectivos que realizan servicios esenciales para la comunidad
<ol style="list-style-type: none"> 1. Policía, Bomberos, Protección Civil, Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado nacionales, autonómicos o locales 2. Trabajadores de los servicios de emergencias sanitarias, sociales y de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial
Otros
Trabajadores de granjas avícolas o porcinas o con aves silvestres

A este respecto y ante la evidencia científica de la que disponemos en este momento, se recomendaría la vacuna de altas dosis como primera opción, y si ésta no estuviese disponible, la vacuna adyuvada como alternativa. Y si

no se dispone de ninguna de las dos, otras vacunas antigripales se considerarán alternativas aceptables y son adecuadas también en este segmento de población.

Bibliografía

1. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España Temporada 2019-20. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España [Internet]. 2020;2019-20.:1–35. Available from: http://vgripe.isciii.es/documentos/20152016/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016_v16082016.pdf
2. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Lambert ND, Kirkland JL. A systems biology approach to the effect of aging, immunosenescence and vaccine response. Vol. 29, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 62–8.
3. del Giudice G, Goronzy JJ, Grubeck-Loebenstien B, Lambert PH, Mrkvan T, Stoddard JJ, et al. Fighting against a protean enemy: immunosenescence, vaccines, and healthy aging. *NPJ Aging Mech Dis* [Internet]. 2018 Dec 1;4(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41514-017-0020-0>
4. 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.
5. Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. *Am J Med*. 1987;82 (6 SUPPL. 1).
6. McCullers JA, Bartmess KC. Role of Neuraminidase in Lethal Synergism between Influenza Virus and *Streptococcus pneumoniae* [Internet]. • McCullers and Bartmess; 2003. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/187/6/1000/886366>
7. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021 Mar 15;39:A6–14.
8. Puig-Barberà J, Burtseva E, Yu H, Cowling BJ, Badur S, Kyncl J, et al. No Title. *BMC Public Health BioMed Central*; Aug 22, 2016 p. 757.
9. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, Mushtaq A, Soubani AO. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. Vol. 131, *Postgraduate Medicine*. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 299–308.
10. Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H, Elkind MSV v. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Apr 1;5(4):456–63.
11. Boehme AK, Kulick ER, Canning M, Alvord T, Khaksari B, Omran S, et al. Infections increase the risk of 30-day readmissions among stroke survivors: Analysis of the National Readmission Database. *Stroke*. 2018;49⁽¹²⁾:2999–3005.
12. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenemy J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: A self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *European Respiratory Journal*. 2018 Mar 1;51(3):AR.
13. Harskamp RE, van Ginkel MW. Acute respiratory tract infections: A potential trigger for the acute coronary syndrome. 2009; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iann20>
14. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, Udell JA, Rosamond W, Temte J, et al. Association of Influenza-like Illness Activity with Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4(4).
15. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jan 24;378(4):345–53. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>
16. Encuesta Europea de Salud [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 30]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=resultados&idp=1254735573175

17. Dao CN, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Adult Hospitalizations for Laboratory-Positive Influenza during the 2005–2006 through 2007–2008 Seasons in the United States. *J Infect Dis.* 2010 Sep 15;202(6):881–8.
18. Andrew MK, Macdonald S, Godin J, Mcelhaney JE, Leblanc J, Todd ¶, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc.* 2021 Mar 1;69(3):696–703.
19. Chang YC, Tung HJ, Huang YT, Lu C te, Ernawaty E, Wu SY. Effect of influenza vaccination on mortality and risk of hospitalization in elderly individuals with and without disabilities: A nationwide, population-based cohort study. *Vaccines (Basel).* 2020 Mar 1;8(1):1–14.
20. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, Mathieu C, van Genderen P, Beyer WEP, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine.* 2017 Sep;35(8):5095–101.
21. Diepersloot RJA, Bouter KP, Hoekstra JBL. Influenza Infection and Diabetes Mellitus Case for Annual Vaccination [Internet]. Vol. 13, *Diabetes Care.* 1990. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/13/8/876/440144/13-8-876.pdf>
22. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in Diabetes Mellitus and Hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Sep;21(3):617–38.
23. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: Systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015 Dec 17;13(1):53.
24. Bowman BT, Rosner MH. Influenza and the patient with end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2018 Apr;31(2):225–30.
25. Delgado-Sanz C, Oliva J, Mazagatos C, Larrauri A, Pozo F. Informe elaborado por [Internet]. 2019. Available from: <http://vgripe.isciii.es/>
26. 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
27. European Centre for Disease Prevention and Control, European Centre for Disease Prevention and Control. Review of the scientific literature on drivers and barriers of seasonal influenza vaccination coverage in the EU/EEA. ECDC; 2013. 1–39 p.
28. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *Journal of Infectious Diseases.* 2000;181(3).
29. Torner N, Navas E, Soldevila N, Toledo D, Navarro G, Morillo A, et al. Costs associated with influenza-related hospitalization in the elderly. *Hum Vaccin Immunother [Internet].* 2017 Feb 7;13(2):412–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1264829>
30. 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>
31. Oliva J, Delgado-Sanz C, Larrauri A, Gallardo V, Navarro JM, Marco E, et al. Estimating the burden of seasonal influenza in Spain from surveillance of mild and severe influenza disease, 2010-2016. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018 Jan 1;12(1):161–70.
32. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect.* 2005;133(2).
33. Wong JY, Goldstein E, Fang VJ, Cowling BJ, Wu P. Real-time estimation of the influenza-associated excess mortality in hong kong. *Epidemiol Infect.* 2019;147.
34. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. Vol. 4, *Lancet Infectious Diseases.* 2004.
35. Informes MoMo 2020 [Internet]. [cited 2021 Mar 27]. Available from: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Paginas/Informes-MoMo-2020.aspx>

36. WHO | Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [Internet]. [cited 2021 Mar 27]. Available from: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
37. Castilla J, Godoy P, Domínguez Á, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(2).
38. Monto AS. Reflections on The Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) at 65 Years: An Expanding Framework for Influenza Detection, Prevention and Control. Vol. 12, *Influenza and other Respiratory Viruses*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 10–2.
39. WHO. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).[Internet].[cited 2021 Mar 27. Available from: https://www.who.int/influenza/gisrs_labaratory/en.
40. Javier Álvarez Aldeán et al. Revisión y análisis de las evaluaciones publicas de organismos internacionales sobre los niveles de evidencia de las nuevas vacunas antigripales. EsmonPublicidad S.A. Barcelona; 2021.
41. Recomendaciones ACIP 2022. [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7101a1.htm?s_cid=rr7101a1_e&ACSTrackingID=USCDC_921-DM88432&ACSTrackingLabel=This%20Week%20in%20MMWR%20-%20Vol.%2071%2C%20August%2026%2C%202022&deliveryName=USCD-C_921-DM88432
42. 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):226–39.
43. 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. *Lancet Infect Dis*. 2015 Mar 1;15(3):293–300.
44. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9).
45. Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2019 Sep 16;37(39):5825–34.
46. Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2021;17(12):5475–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1983387>
47. Izikson R, Brune D, Bolduc JS, Bourron P, Fournier M, Moore TM, et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥65 years: a phase 2, randomised, open-label study. *Lancet Respir Med*. 2022 Apr 1;10(4):392–402.
48. Pelton SI, Divino V, Postma MJ, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, et al. A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018–19 influenza season. *Vaccine*. 2021 Apr 22;39(17):2396–407.
50. Mcconeghy KW, Services H, Mcconeghy KW, Davidson HE, Canaday DH, Han L, et al. Clinical Infectious Diseases Clinical Infectious Diseases © 2020;XX(X):1-7 Cluster-randomized Trial of Adjuvanted Versus Nonadjuvanted Trivalent Influenza Vaccine in 823

- US Nursing Homes. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1233/5901187>
51. Gravenstein S, Mcconeghy KW, Saade E, Davidson HE, Canaday DH, Han L, et al. Clinical Infectious Diseases Adjuvanted Influenza Vaccine and Influenza Outbreaks in US Nursing Homes: Results From a Pragmatic Cluster-Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* © [Internet]. 2021;73(11):4229–65. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4229/6064531>
 52. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines among Elderly Persons in the United States, 2017–2018. *Journal of Infectious Diseases*. 2019 Sep 13;220(8):1255–64.
 53. Keitel WA, Treanor JJ, el Sahly HM, Gilbert A, Meyer AL, Patriarca PA, et al. Comparative immunogenicity of recombinant influenza hemagglutinin (rHA) and trivalent inactivated vaccine (TIV) among persons ≥65 years old. *Vaccine*. 2009 Dec 11;28(2):379–85.
 54. Comber L, O Murchu E, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of high-dose seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥18 years of age. *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2022.
 55. Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, et al. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective – A systematic review of recently published literature on real-world data. Vol. 40, *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2022. p. 2999–3008.
 56. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Sep;122:855–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S120197122200443X>
 57. 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).
 58. 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).
 59. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, et al. Influenza Vaccination in Patients with chronic heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Failure* 2016. 4(2):152-158.
 60. Hu PJ, Hu J, Chen CH. Influenza vaccination reduces incidence of peripheral arterial occlusive disease in elderly patients with chronic kidney disease. & Li-Chin Sung [Internet]. 2(3):18. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84285-8>
 - 61.
 62. 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>
 63. 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).
 64. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/va> [Internet]. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf. 2022 [cited 2022 Oct 1]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf
 65. Grupo de trabajo [Internet]. 2022. Available from: www.fundacionfundamed.org

4. VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

Eva María López Álvarez

4.1. Introducción:

4.1.1. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)

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

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

El neumococo es una bacteria gram positiva, anaerobio facultativo que aparece generalmente en forma de diplo-

cocos, pero también en ocasiones como cadenas cortas. La mayoría están encapsulados con su superficie compuesta por polisacáridos que son los determinantes de su patogenicidad. Hay tipificados 92 serotipos hasta 2011, en la actualidad más de 100. Sólo unos pocos serotipos provocan la mayoría de las infecciones neumocócicas, se estima que los 10 serotipos más comunes provocan el 62% de la enfermedades invasivas en todo el mundo (8,3,22F,19 A, 12F,9N,15 A,10 A,11 A Y 23B)^(1,9).

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

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

misiones son directas ocurre persona a persona a través de gotitas o autoinoculación en portadores.⁽¹⁾

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

4.1.2. Enfermedad neumocócica

En 2017 se confirmaron en la UE 23886 casos de enfermedad neumocócica invasiva, con una tasa de incidencia de 6.2 por 100.000 habitantes, en España la tasa notificada es de 6.6. La incidencia es mayor en población anciana (18,9 casos por 100.000 hab) siendo mayor en varones.

que en mujeres. Se está observando un aumento progresivo en la incidencia ⁽⁹⁾. En la UE se ha notificado en 2017 una mortalidad del 15%, siendo ésta mayor en personas 65 años o más, un 22%⁽⁹⁾

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

La neumonía neumocócica es la forma clínica más frecuente de enfermedad neumocócica en adultos. Tiene un periodo de incubación corto de 1 a 3 días, presentando un inicio brusco generalmente fiebre, escalofríos, dolor pleurítico, tos productiva, esputo herrumbroso, disnea, taquipnea, hipotermia, taquicardia, malestar, debilidad. Náusea, vómitos y cefalea son menos fre-

cuentes.⁽¹⁾ El neumococo en España puede ser causa de hasta %65de las neumonías comunitarias⁽²⁾

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

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

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

4.1.3 Factores de riesgo de enfermedad neumocócica:

Hay una serie de comorbilidades o condiciones que se asocian a mayor riesgo de enfermedad neumocócica: neoplasias hematológicas, VIH, asplenia, enfermedad renal, enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular), enfermedades pulmonares (asma en adultos, EPOC, enfermedad intersticial), hepatopatías, implantes cocleares, fistulas de LCR, diabetes, fumar, trasplante, enfermedad oncológica, tratamientos inmunosupresores ^(1,11,12).

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

4.2. La vacuna antineumocócica

Hay dos tipos de vacuna antineumocócica

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

- Vacuna de polisacáridos: VNP23, VNP14
- Vacuna conjugada: VNC13.

Todavía no comercializados pero sí autorizados por la AEM y la AEMPS:

- En febrero 2022: VNC15
- En marzo 2022: VNC20.

4.2.1. Vacuna de polisacáridos

4.2.1.1. Vacuna de polisacáridos antineumocócica (VNP23)

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

Serotipos incluidos:

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

La primera licencia de vacuna conjugada se concedió en 1977, contenía 14

serotipos (VNP14). En 1983 fue reemplazada por la de 23 serotipos^(1,7,9). Se incluyó en España entre 2003-2005 en el calendario vacunal del adulto, aunque ya se recomendaba desde 2001 a grupos de riesgo.

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

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

Se administra vía subcutánea o intramuscular.

Administración con otras vacunas:

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

Más del 80% de los adultos sanos desarrollan anticuerpos, generalmente a las 2-3 semanas. Ancianos, personas con enfermedades crónicas o inmunodeficiencia no responden tan bien. Los anticuerpos generados persisten al menos 5 años (entre 5 y 10 años) en adultos sanos, pero disminuyen antes en personas con algunas enfermedades subyacentes^(1,7,10). La relación entre título de anticuerpos y protección para enfermedad invasiva no está clara para adultos, por ello definir la necesidad de revacunación basado en título

lo de anticuerpos es limitada. Por otro lado los estudios no indican aumento sustancial de dichos anticuerpos en pacientes revacunados ⁽¹⁾. Un estudio australiano encontró niveles de anticuerpos medidos por ELISA elevados 6 años después de vacunación y una considerable disminución midiendo opsonofagocitosis.⁽⁶⁾

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

Respecto al estado de portador: los estudios no demostraron disminución del estado de portador entre los vacunados ^(1,11)

Indicada en personas de 2 o más años con ciertas enfermedades subyacentes y en personas de 65 o más años ^(1,4)

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

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

4.2.2. Vacuna conjugada

4.2.2.1. Vacuna conjugada anti-neumocócica (VNC13)

Está compuesta por polisacáridos capsulares conjugados con un variante no toxigénico de toxina difteria: CRM197.

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

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

La primera vacuna conjugada antineumocócica contenía 7 serotipos y obtuvo su licencia en 2000, en 2010 se aprobó en EEUU la 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. 20-25% de la enfermedad invasiva y 10% de las neumonías comunitarias en adultos mayores de 64 años son causadas por serotipos incluidos en la VNC13.⁽¹⁾

Administración vía intramuscular

Jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable de color blanco homogéneo. No precisa reconstitución.

Debe conservarse refrigerada entre +2 °C y +8 °C

Administración con otras vacunas:

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

Reduce el estado de portador nasal en niños.

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

Está recomendada en seriación con la VNP23 en todas las personas de 19 o más años en situación inmunocomprometida, implante coclear o fístula LCR, y en niños desde la sexta semana ^(3,4).

Efectos adversos: dolor, hinchazón en el punto de inserción (>50%) otros

como fiebre más infrecuentes en <1%.
(1,7)

Uno de los 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 mayores de 50 años inmunocompetentes recibieron una dosis de VNC13 o VNP23, en ambos el título de anticuerpos era comparable; personas que reciben primero VNP23 como primera dosis y VNC13 después tenían menor respuesta opsonofagocítica de anticuerpos que si recibían inicialmente VNC23 como dosis iniciales (1,11)

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

4.2.2.2. Vacuna conjugada anti-neumocócica 15 (VNC 15): autorizada, no comercializada en España

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

EMA/CHMP/539313/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Agency, 2021: comparte con la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 - valente, la no inferioridad y la superioridad para el serotipo compartido 3 y la superioridad para los serotipos 22F y 33F, exclusivos de VNC 15. La evaluación de la superioridad de VNC15 frente a la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 - valente se basó en las comparaciones entre grupos de las GMTs de OPA y los porcentajes de participantes con un aumento de ≥ 4 veces de los títulos de OPA específicos del serotipo desde antes de la vacunación hasta 30 días posvacunación.

4.2.2.3. Vacuna conjugada anti-neumocócica 20 (VNC 20): autorizada, no comercializada en España

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

Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada, 20valente, adsorbida, (VNC20) EMA/779603/2021: Se ha observado que VNC 20, desencadena una respuesta inmunitaria comparable a la observada con las vacunas neumocócicas autorizadas; por tanto, se espera que proteja contra la enfermedad neumocócica. Sin embargo, teniendo en cuenta que para algunos serotipos los niveles de anticuerpos observados fueron menores con VNC20 que con las vacunas de comparación, se necesitan datos sobre la eficacia para confirmar los beneficios clínicos de VNC20. Los efectos adversos de VNC20 suelen ser de intensidad leve o moderada y similares a los observados con otras vacunas neumocócicas.

Por consiguiente, la Agencia Europea de Medicamentos ha decidido que los beneficios de VNC20 son mayores que sus riesgos y ha recomendado autorizar su uso en la UE.

4.2.2.4. 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%

4.2.2.5. Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la vacuna

Reagudización de patología de base hasta que mejoren su situación clínica

4.3. Recomendaciones de vacunación

4.3.1. En España

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

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

- Personas inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas (por ejemplo, cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo). Personas inmunocomprometidas con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones (por ejemplo, asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, o en circunstancias específicas como trasplante de órganos asociados con inmunosupresión).
- Personas con infección por VIH sintomática o asintomática.

- Personas con implante coclear o que van a recibir uno. Fístula de LCR
- En la actualidad, existe evidencia para recomendar la vacunación en personas ancianas que viven en instituciones cerradas, por el mayor riesgo de contagio.

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

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

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

Revisada en 2018 para adultos:

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

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

En caso de utilizar pauta de vacunación seriada, por las condiciones del paciente, si no vacunación previa se recomienda empezar por VNC13 y posteriormente con las pautas descritas vacuna de polisacáridos (recomendable esperar al menos un año). Si ya se vacunaron a los 65 años con vacuna de polisacáridos completar (recomendable esperar al menos un año) con vacuna conjugada.

Es de reseñar la variabilidad existente en España, dependiendo de la comunidad autónoma, tanto en la indicación de vacunación en ancianos, cómo en el tipo de vacuna, así como en la indicación de pauta secuencial. Todavía no hay indicación de uso de las nuevas vacunas. Sería recomendable intentar unificar criterios.

4.3.2. 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 continuar disminuyendo la incidencia en adultos mayores de 65 en los serotipos incluidos en VNC13 al disminuir los portadores y la capacidad de transmisión.^(3,4)

4.3.2.1. Pauta recomendada en 2019:

En junio de 2019 tras valorar los resultados de los últimos años se revaluó las indicaciones previas, y se observa que con la pauta de vacunación seriada no había diferencias en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva ni en neumonía neumocócica⁽⁴⁾ recomendando:

- 1- Vacunar a todas las personas de 65 o más años con VNP23
- 2- Personas de 65 o más años sin situación inmunocomprometida, implante coclear o fistula LCR, valorar vacunación seriada (VNC13 y VNP23), para ello realizar una toma de decisiones conjunta con el paciente, teniendo en cuenta sus características personales, sociales y enfermedades 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) (1,3,4,6).
- 3- personas mayores de 65 años en situaciones inmunocomprometidas recomienda vacunación anti-neumocócica seriada con VNC13 y VNP23 en.^(3,4)

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

4.3.2.2. La pauta recomendada en Abril 2022 con la autorización de las nuevas vacunas: *Actualización de Centers for Disease Control and Prevention, CDC* (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades):

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

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

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

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

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

- Administre VNP23 como se recomendó anteriormente
- Para los adultos que recibieron VNC13 pero no completaron la serie recomendada de vacunas neumocócicas con VNP23, se puede usar una dosis de

VNC20 si VNP23 no está disponible. Si se usa VNC20, sus vacunas antineumocócicas están completas.

4.3.3. Consideraciones para la toma de decisiones conjunta ^(3, 4) para aquellos paciente que no han sido vacunados previamente con VNC13

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

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

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

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

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

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

4.3.5. Situaciones inmunocomprometidas incluyen:

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

Bibliografía

1. Ryan Gierke, MPH; A. Patricia Wodi, MD; and Miwako Kobayashi, MD, MPH. CDC.Pneumococcal Disease. Updated February 2021.
2. Standing orders for administering pneumococcal vaccines (PPSV23 and PCV13) to adults. Immunization Action Coalition. www.immunize.org/catg.d/p3075.pdf Item#P3075 (2/20).
3. Vila Córcoles A, Dacosta Moreira C, de Diego Cabanes C, Ochoa Gondar O, Raga Gutiérrez M, Gómez Bertomeu F, Raga Luria X, Figuerola Massana E. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en la región de Tarragona, 2012-2015: incidencia, letalidad y cobertura de serotipos para las distintas formulaciones vacunales antineumocócicas. *RevEsp Salud Pública*. 2018;92:2 de octubre e201810073.
4. Almea Matanock, MD1; Grace Lee, MD2; Ryan Gierke, MPH1; Miwako Kobayashi, MD1; Andrew Leidner, PhD1; Tamara 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*.
5. Ahmed SS, Pondo T, Xing W, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use on invasive pneumococcal disease among adults with and without underlying medical conditions—United States. *Clin Infect Dis* 2019. Epub August 12, 2019.
6. Miwako Kobayashi, MD; Nancy M Bennett, MD; Ryan Gierke, MPH; Olivia Almendares, MSPH; Matthew R Moore, MD; Cynthia G. Whitney, MD; Tamara Pilishvili, MPH. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:944-7.
7. Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases Page last reviewed: September 1, 2020.
8. MacIntyre CR, Ridda I, Trent MJ, McIntyre P. Persistence of immunity to conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines in frail, hospitalised older adults in long-term follow up. *Vaccine*. 2019;37(35):5016-5024. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.005.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
10. Zubizarreta Alberdi R, Vacunas frente al neumococo. *Fisterra*. Última actualización 21/6/2019.
11. Van Buynder. Booy. Pneumococcal vaccination in older persons: where are we today? *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.

5. DIFTERIA, TÉTANOS Y TOSFERINA

José Manuel Marín Carmona

5.1. Epidemiología

5.1.1. Difteria

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

La puesta en marcha de extensos programas de vacunación frente a la difteria en las décadas de 1940 y 1950 en los países occidentales provocó un rápido descenso en la incidencia de una enfermedad que había constituido una lacra hasta entonces, de tal forma que en la década de 1970 la enfermedad quedó prácticamente erradicada en estos países. Sin embargo, al inicio de la década de los 90, en los países de la antigua Unión Soviética se declaró una

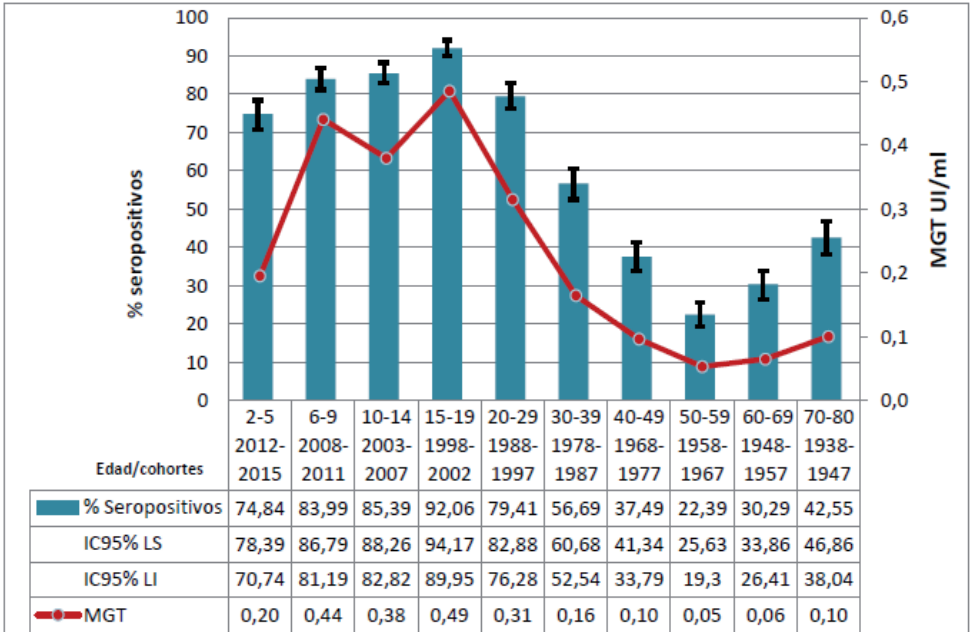
epidemia que afectó sobre todo a los adultos, con una mortalidad del 20% y que supuso la decisión de aplicar refuerzos de la vacuna a las personas de esta edad⁽²⁾.

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

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

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

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



*MGT: media geométrica del título de anticuerpos

Tomado de referencia bibliográfica 1

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 transmisión secundaria de difteria en el supuesto de casos importados de zonas endémicas⁽¹⁾.

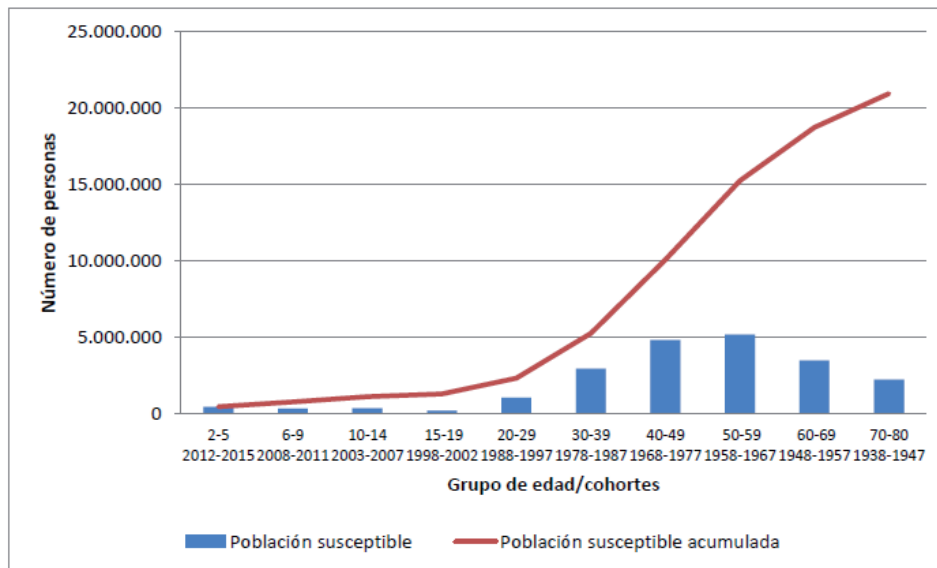
El diagnóstico de difteria es eminentemente clínico, seguido de la confirmación microbiológica (cultivos, PCR)⁽³⁾. El tratamiento específico requiere del uso precoz de antitoxina diftérica equina (intramuscular, dosis única, 20.000-120.000 UI) para neutralizar la toxina circulante (ineficaz frente a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

convalecencia se iniciará o completará la vacunación del paciente⁽³⁾.

En los contactos de pacientes con difteria se actuará:

- Contactos que hayan recibido menos de 3 dosis de toxoide diftérico en el pasado o aquellos cuyo estado de vacunación sea desconocido: deberán recibir inmediatamente 1 dosis de vacuna que contenga toxoide diftérico apropiado para su edad y completar la pauta de vacunación según el esquema recomendado en el ámbito nacional.
- Contactos que hayan recibido 3 dosis en el pasado: recibirán inmediatamente 1 dosis de refuerzo, a menos que la última dosis haya sido administrada en los 12 meses anteriores (otros autores en los últimos 5 años), en

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



Tomado de referencia bibliográfica 1

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 mundo⁽⁴⁾. En los países de altos ingresos per cápita, la incidencia del tétanos es muy baja ya que los factores que favorecen la enfermedad son

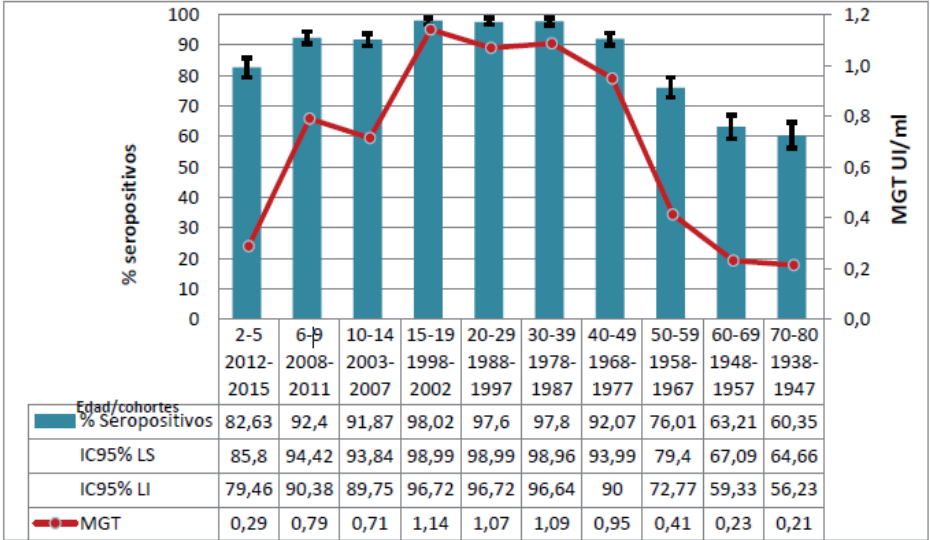
de índole socioeconómica (mayor contacto con las excretas de animales, carencia de hábitos e infraestructuras higiénicas) y de asistencia médica (bajos niveles de vacunación)⁽⁵⁾.

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

Tomando como referencia los casos notificados desde 2009, podemos considerar que⁽⁴⁾:

- Los casos de tétanos se presentan fundamentalmente en personas mayores de 64 años de edad (69,1%).

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



*MGT: media geométrica del título de anticuerpos

Tomado de referencia bibliográfica 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

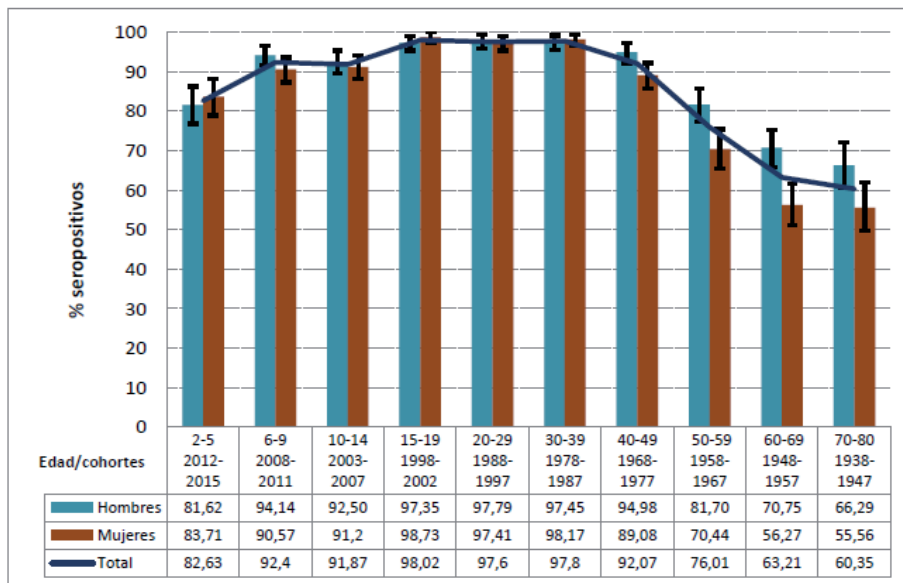
Mortalidad por causa de muerte del Instituto Nacional de Estadística registró 25 muertes por tétanos (rango entre 0-5 defunciones al año). El 72% (17/25) de las defunciones por tétanos fueron mujeres que tenían 75 años o más.

El reciente Estudio de Seroprevalencia en España⁽¹⁾ muestra que:

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

Según los datos publicados en 2019 por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC)⁽⁶⁾, correspondientes al año 2017, en Eu-

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



Tomado de referencia bibliográfica 1

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

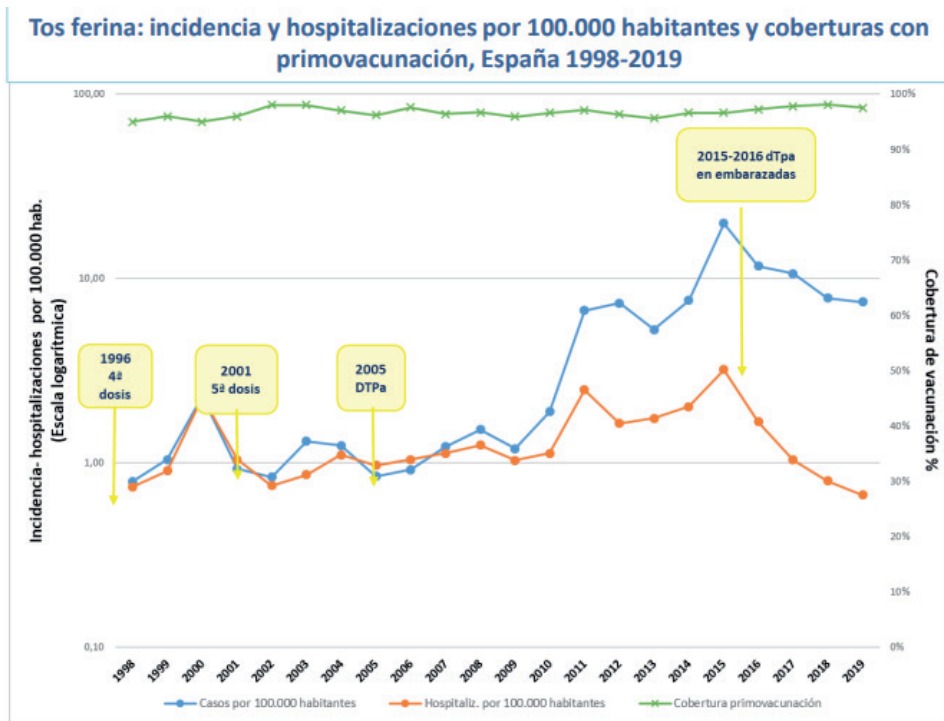
El padecimiento de la enfermedad no conlleva la producción de anticuerpos funcionales que permanezcan en el tiempo, por lo que en pacientes que hayan padecido tétanos es necesaria la administración de la vacuna para alcanzar protección frente a la enfermedad. La inmunidad frente al tétanos se pierde en el 50% de los pacientes sometidos a quimioterapia. Los sometidos

a trasplante de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos deben ser revacunados. La efectividad de la vacuna es, prácticamente, del 100%, siendo excepcionales los casos de tétanos en personas vacunadas⁽⁵⁾.

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

5.1.3. Tosferina

La tosferina es una infección respiratoria aguda altamente contagiosa. El germen causal es la *Bordetella pertussis*, que afecta a todos los grupos de edad, pero que causa enfermedad especialmente grave en los primeros meses de la vida⁽⁷⁾. Se caracteriza clínicamente por un comienzo insidioso similar a un cuadro catarral, seguido de una tos paroxística prolongada que, con frecuen-



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

Tomado de referencia bibliográfica 1

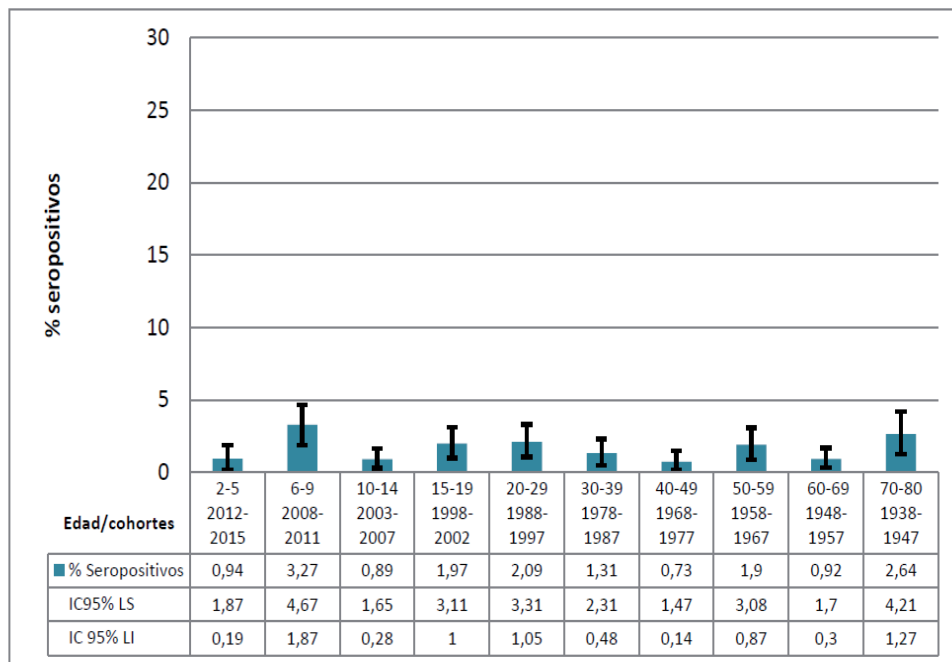
cia, se acompaña de un estridor inspiratorio característico (“gallo”)⁽⁷⁾.

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

El 2º Estudio de Seroprevalencia en España⁽¹⁾ recoge que hay mayores tasas de

anticuerpos en los niños de 6 a 9 años y en personas mayores de 70 a 80 años, probablemente por efecto de la vacunación en el caso de los niños y por haber padecido la enfermedad en el caso de las personas mayores (asintomática o desapercibida). La circulación de la bacteria es común y la carga de enfermedad se considera subestimada⁽¹⁾.

En el último informe publicado del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) referente a tosferina⁽⁸⁾ (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

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


Tomado de referencia bibliográfica 1

menores de un año presentan las mayores tasas de incidencia (44/100.000) y peor pronóstico.

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

- Aumento de la población de adolescentes y adultos susceptibles por la disminución de la inmunidad vacunal (disminuye ya en los primeros 3 años y desaparece transcurridos 4-12 años desde la quinta y última dosis) o natural (desaparece a

los 4-20 años de padecer la enfermedad) con el tiempo.

- Ausencia del efecto *booster* de la infección natural después de un largo periodo de tiempo con escasa circulación de *B. pertussis* por las altas coberturas de vacunación.
- Respecto a las vacunas enteras, las vacunas acelulares son menos reactógenas, pero presentan menor efectividad (74-88,7% frente a 92%) y menor duración de la inmunidad vacunal (que hacen necesarias 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 transmisión de la enfermedad a lactantes que aún no han completado su programa de vacunación⁽⁶⁾. Aunque siendo considerada una enfermedad leve en el adulto mayor, no está exenta de complicaciones⁽⁹⁾, máxime en sujetos frágiles y con patologías comórbidas. Asimismo, en personas mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y no vacunadas en la adolescencia, se recomienda la vacunación frente a la tosferina como estrategia de manejo de la enfermedad y prevención de exacerbaciones⁽¹⁰⁾.

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 con la tosferina, junto a las de gripe y frente al neumococo⁽¹¹⁾.

Hay un amplio margen de mejora en el control de la tosferina en Europa para garantizar la protección directa e indirecta de los grupos más vulnerables a la enfermedad, que se concentran en los extremos de la vida, lactantes y personas mayores⁽⁶⁾. Cada vez más grupos de expertos recomiendan la vacunación con dTpa en adultos mayores^(12,13), recomendaciones recogidas en los calendarios vacunales de algunos países, como Italia⁽¹⁴⁾.

5.2. Vacunas disponibles para la inmunización del adulto

En España se comercializan vacunas combinadas que contienen los antígenos necesarios para hacer frente a estas enfermedades (tablas 1, 2, tomadas de referencia bibliográfica)⁽¹⁵⁾. La

vacuna antitetánica monovalente ya no se encuentra disponible en España. Las vacunas pueden ser bivalentes, contienen los toxoides tetánico y diftérico (vacunas Td), o trivalentes, si además contienen antígenos para proteger frente a la tosferina (vacunas dTpa). Se puede consultar la ficha técnica de las vacunas Td y dTpa.

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

5.2.1. Vacuna Td

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

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

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

Tabla 1¹⁵. Vacunas combinadas frente a difteria, tétanos

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicación en FT	Composición
diTeBooster (AJ VACCINES A/S)	A partir de 5 años de edad. Vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos.	<ul style="list-style-type: none"> – Toxoide diftérico (baja carga). – Toxoide tetánico (carga completa).
DIFTAVAX (SANOFI PASTEUR EUROPE)	<p>Niños de 7 años de edad en adelante y en adultos.</p> <p>Vacunación primaria y vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos. En caso de heridas, como profilaxis frente a tétanos y como dosis de recuerdo frente a difteria.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Toxoide diftérico (baja carga). – Toxoide tetánico (carga completa).
DITANRIX (GLAXOSMI-THKLINE, S.A.)	A partir de 7 años de edad en adelante y en adultos. Vacunación primaria y vacunación de recuerdo frente a difteria y tétanos.	<ul style="list-style-type: none"> – Toxoide diftérico (baja carga). – Toxoide tetánico (carga completa).

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

Nombre de la vacuna (Laboratorio Titular)	Indicación en FT	Composición
BOOSTRIX	A partir de 4 años de edad.	– Toxoide diftérico (baja carga).
(dTpa) (GLAXOSMI-THKLINE S.A)	Vacunación de recuerdo frente a difteria, tétanos y tosferina.	<ul style="list-style-type: none"> – Toxoide tetánico (carga completa). – Antígenos de Bordetella pertussis (baja carga): Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina.
TRIAxis (SANOFI PASTEUR EUROPE)	A partir de 4 años de edad como dosis de recuerdo tras la inmunización primaria. Protección pasiva frente a pertussis (tosferina) en la infancia más temprana después de la inmunización materna durante el embarazo.	– Toxoide diftérico (baja carga).
(dTpa) (SANOFI PASTEUR EUROPE)		<ul style="list-style-type: none"> – Toxoide tetánico (carga completa). – Antígenos de Bordetella pertussis (baja carga): Toxoide pertúsico, Hemaglutinina filamentosa, Pertactina, Fimbrias tipos 2 y 3.

5.2.2. Vacuna dTpa⁷

La vacunación de los adultos con vacuna de tosferina no era posible hasta hace poco tiempo, porque las vacunas que contienen este antígeno y que se administran en la infancia provocan excesivos efectos secundarios en edades más avanzadas. La comercialización de vacunas de tosferina con carga antigénica más reducida —adaptada al sistema inmunitario de un adulto— permite el objetivo de prolongar la inmunidad frente a esta enfermedad durante toda la vida. Adicionalmente, estas nuevas vacunas se combinan con los tradicionales antígenos frente a difteria y tétanos, con lo que se consigue una vacuna combinada frente a difteria, tétanos y tosferina (o, en su acrónimo, dTpa) en un solo preparado.

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

La dTpa también se ha mostrado segura y la reacción adversa más frecuente es el dolor en el punto de inoculación, si bien de manera similar a las vacunas bivalentes. De forma similar, la frecuencia de otras reacciones adversas, como eritema, induración y dolor en el lugar de inyección, fue similar al de las vacunas Td. En personas que han recibido múltiples dosis de refuerzo previas de toxoide tetánico pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo Arthus) con reacción local importante, debido al alto nivel de anticuerpos circulantes. Las reacciones adversas sistémicas más comunes reportadas durante los 15 días posteriores a la vacunación con vacuna dTpa son dolor de cabeza, malestar corporal generalizado y

cansancio. Los casos reportados en los estudios clínicos de fiebre superior a 38 °C se produjeron en el 1,4% de la vacunados, de forma similar a los vacunados con vacuna Td. En general, la frecuencia de reacciones adversas fue mayor en adolescentes que en adultos mayores de 18 años, y la respuesta inmune fue superior en edades más jóvenes.

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

5.3.1. Indicaciones de la vacuna Td¹⁵

- Primovacunación y dosis de recuerdo frente a tétanos y difteria en adultos
- Profilaxis antitetánica en lesiones potencialmente tetanígenas
- Profilaxis del tétanos puerperal y neonatal.

Estimación del número de dosis previas recibidas a lo largo de la vida⁽²⁾

- Según el año de nacimiento (por el calendario de vacunación infantil vigente):
- Cohortes desde 1965: 2 dosis DTP (coberturas del 70%).
- Cohortes desde 1967: 3 dosis DTP.
- Cohortes desde 1975: 6 dosis de tétanos y 4 de difteria (3 DTP, 1 DT y 2 T).
- Cohortes desde 1995: 6 dosis de T y D (4 DTP y 3 DT y 1 Td).
- Según el género del paciente. Servicio Militar Obligatorio: primovacunación de reclutas frente a tétanos desde 1967 (y desde 1995 frente a tétanos-difteria) y

hasta 2001. Así, la mayoría de los varones nacidos en España entre 1949 y 1983 han recibido, al menos, una pauta de primovacunación frente a tétanos.

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

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

Pautas de vacunación recomendadas en España (2022)⁽¹⁶⁾

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

- Adultos sin dosis previas (ausencia de vacunación): 3 dosis de Td en total, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre la 1.^a y la 2.^a dosis y de 6 meses entre la 2.^a y la 3.^a Posteriormente, se administrarán 2 dosis de recuerdo (Td o dTpa) con un intervalo de 1 a 10 años entre do-

sis, hasta completar un total de 5 dosis. Aun cuando las recomendaciones oficiales¹⁶ recogen realizar las dosis de recuerdo con vacunas Td preferentemente, cada vez más países y grupos de expertos recomiendan realizarlo con dTpa^(12,13,14), dada la morbilidad infraestimada de la tosferina en personas mayores y sus consecuencias epidemiológicas y clínicas. Asimismo, en personas mayores de 65 años que recibieran las cinco dosis durante su infancia y adolescencia. La tabla 3 sintetiza ambas recomendaciones

- Adultos con primovacunación incompleta: no debe nunca reiniciarse la pauta de vacunación, cualquier dosis administrada en el pasado se considerará válida y se completará la pauta, respetando los intervalos mínimos descritos en el párrafo anterior
- Adultos que han recibido 5 dosis o más en la infancia: administrar 1 única dosis de recuerdo en torno a los 65 años 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 primovacunación es similar

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

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

Elaboración propia a partir de referencias^{14,15,16}

al resto de la población general. Además, todas las embarazadas recibirán 1 dosis de vacuna dTpa en el último trimestre de gestación.

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

5.3.2. Indicaciones de la vacuna dTpa

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

- Vacunación sistemática del adolescente y del adulto: dosis de recuerdo frente a tétanos, difteria y tosferina (aun cuando no se haya recibido componente pertúsico previamente)^(7,15). Utilizar preferentemente dTpa frente a Td como dosis de refuerzo tras la primovacunación completa. Pauta: 2 dosis de dTpa, con un intervalo de 1 a 10 años entre dosis (tabla 3).
- Embarazadas⁽⁷⁾: vacunación en el 3.º trimestre, con el objeti-

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

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

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

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

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

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

Tomada de referencias 2,15

vo de proteger al recién nacido frente a la tosferina mediante la transferencia transplacentaria de anticuerpos, hasta que sea vacunado según el calendario de vacunación infantil. La vacunación de la gestante persigue reducir la gravedad y la mortalidad de la

tosferina en los lactantes desde el momento del nacimiento, sin que la medida tenga impacto directo sobre el resto de grupos de edad. La vacuna debe administrarse a la madre, independientemente de su estado de inmunización previa o del hecho de haber

padecido la enfermedad. En España, la Comisión de Salud Pública aprobó la recomendación de vacunar frente a tosferina en el embarazo, en junio de 2015, si bien algunas comunidades autónomas ya lo habían implantado en sus territorios. Entre enero de 2014 (Cataluña) y enero de 2016 todas las comunidades han implantado la vacunación frente a tosferina en la embarazada. La cobertura nacional en 2017 fue del 80,7%, inferior a la alcanzada en 2016 (82,7%).

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 obstetricia⁷, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna Td.

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

5.3.3 Profilaxis antitetánica en caso de herida

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

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

Se procederá según se recoge en tabla 4

Bibliografía

1. 2º estudio de Seroprevalencia en España. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comotrabajamos/docs/EstudioSeroprevalenciaEnfermedadesInmunoprevenibles.pdf>. 2020
2. Grupo de trabajo de recomendaciones Td 2017. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de salud. Ministerio de sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017
3. Comité Asesor de vacunas de la AEP. Difteria . MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP. Actualizada en marzo de 2022. Acceso el 09/06/2022
4. Comité Asesor de vacunas de la AEP. Tétanos . MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP. Actualizada en marzo de 2022. Acceso el 09/06/2022
5. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Epidemiología del tétanos en España. 2005-2015. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd.enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2017/RENAVE-vigilancia-tetanos_2005.2015.pdf
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
7. Comité Asesor de vacunas de la AEP. Tosferina . MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP. Actualizada en marzo de 2022. Acceso el 09/06/2022
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
9. Rothstein E, Edwards K. Health Burden of Pertussis in Adolescents and Adults. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005; 24(5): S44-S47 doi: 10.1097/01.inf.0000160912.58660.87
10. Global Strategy for The Diagnosis , Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2022 Report). www.goldcopd.org Acceso 02/06/2022
11. World Health Organization (WHO), Immunization in the context of COVID-19 pandemic. Frequently Asked Questions (FAQ) → https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332016/WHO-2019-nCoV-immunization_services-FAQ-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acceso 26/03/2021
12. Gabutti G, Cetin I, Conversano M, Costantino C, Durando P, Giuffrida S. Experts' Opinion for Improving Pertussis Vaccination Rates in Adolescents and Adults: A Call to Action. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19: 4412. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074412>
13. Hoe Nam L, Chiu C-H, Heo J, Ip M, Jung K-S, Menzies R, Pearce R, et als. The need for pertussis vaccination among older adults and high-risk groups: a perspective from advanced economies of the Asia Pacific región. *Expert Review of Vaccines*, 2021; 20(12) : 1603-1617, DOI: 10.1080/14760584.2021.1990759
14. Calendario Vaccinale per la Vita, 4ª Edizione, 2019. <http://www.igiensionline.it/docs/2019/21cvplv.pdf> (acceso 26 de septiembre de 2022)
15. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018
16. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2022. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Gobierno de España.

6. VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER

Francisco Suárez García

El herpes virus humano 3 (alfa), también conocido como virus de la Varicela-Zóster (VZ) causa dos enfermedades distintas:

- a) la varicela, producida por la infección primaria, tras la cual el virus queda acantonado en las neuronas de los ganglios sensitivos de las raíces dorsales de la médula espinal o en los ganglios de los pares craneales
- b) el herpes zóster (HZ) cuando el virus se reactiva. El único reservorio del Virus de la Varicela-Zóster es el humano.

El herpes zóster es la manifestación local de la reactivación del VZ, que tras la infección primaria queda latente en los ganglios raquídeos de la médula espinal o en los pares craneales. Las personas con herpes zóster pueden transmitir el VZ por contacto directo con el líquido vesicular de las lesiones cutáneas (y por objetos contaminados). La enfermedad es tanto más contagiosa cuanto mayor es el número de lesiones cutáneas que presenta la persona infectada. Estas lesiones dejan de ser infecciosas cuando se convierten en costras. En países desarrollados se estima que hasta un 30% de la población desarrollará HZ a lo largo de la vida, y hasta el 50% en las personas de 85 o más años¹.

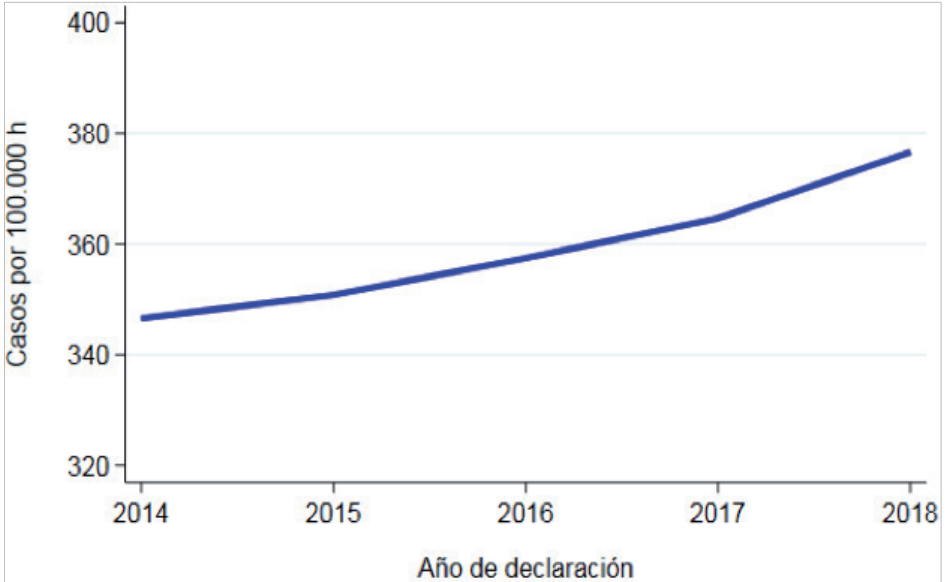
6.1. Epidemiología

La vigilancia del herpes zóster se incluyó en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en el año 2007 con la notificación anual de casos agregados por grupo de edad, sexo y antecedente de vacunación frente a varicela. Desde el año 2014 las CCAA han empezado a notificar los casos de herpes zóster de forma individualizada. Con la serie de casos notificados de forma continua se observa que la tasa de incidencia (TI) (casos por 100.000 habitantes) de HZ ha aumentado ligeramente pasando de 346,4 en 2014 a 376,6 en 2018².

La tasa de incidencia de herpes zoster es más alta en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad. La incidencia muestra una tendencia creciente con la edad. En 2017 la incidencia fue de 26,0 en los menores de 1 año y 886,4 en los mayores de 84 años. El grupo de edad de 55-64 años (TI=535,9) marca un punto de inflexión en la tendencia con un incremento del 80,4% sobre la tasa de incidencia del grupo de edad inmediatamente más joven 45-54 años (TI=297,0).

Un reciente estudio sobre la incidencia de herpes zóster en España en adultos ≥ 50 años³ tuvo como resultado una tasa de incidencia de 488/100.000 por año, similar para ambos sexos. La incidencia aumentó con la edad, de

Tasas de incidencia (casos por 100.000 h.)



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)

254 en personas de 50 a 54 años a 640/100.000 por año en personas de 75 a 79 años. A nivel mundial las variaciones geográficas son escasas y los datos en España son similares a los de otros países de nuestro entorno^{4,5}. En términos generales, se espera que en los próximos años exista un aumento de la incidencia debido al envejecimiento de la población y al creciente número de personas con comorbilidades y con inmunodepresión.

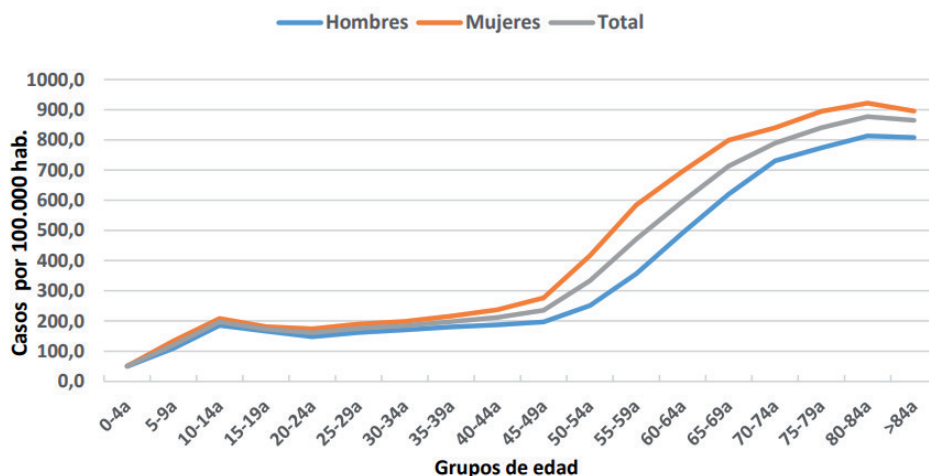
También las tasas de hospitalización aumentan con la edad sobre todo a partir de los 60-64 años (incremento del 50% respecto al grupo de 54-59 años) y en este caso es más alta en hombres. El 68,8% de casos y el 80,2% de hospitalizaciones por herpes zóster ocurren a partir de los 50 años, suponiendo las de los mayores de 80 años el 30% del total⁶.

6.2. Factores de riesgo

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

6.2.1. Edad

Es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de herpes zoster. Se estima que aproximadamente el 50 por ciento de las personas que viven hasta los 85 años habrán tenido un episodio de herpes zóster. A nivel mundial, los pacientes mayores representan la mayoría de las consultas médicas y hospitalizaciones por herpes zóster.



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

La gravedad de la enfermedad y la probabilidad de complicaciones, incluida la neuralgia posherpética (NPH), también aumentan con la edad. En un estudio, realizado en nuestro país tras un seguimiento prospectivo de 545 pacientes con herpes zóster, la proporción de pacientes con neuralgia posherpética fue del 4,59 %. La proporción de pacientes que desarrollaron NPH aumentó con el aumento de la edad³. En otro estudio, la neuralgia posherpética se produjo en el 18 % de los pacientes adultos con herpes zóster en general, pero en más de un tercio de los que tenían ≥ 79 años⁷.

Algunos trabajos plantean la posibilidad de que la inmunización generalizada contra la varicela en la infancia pueda aumentar la incidencia de herpes zóster específica por edad en adultos⁸. Su hipótesis se basa en la evidencia de que la exposición a la varicela endémica aumenta la inmunidad específica de virus de la varicela-zóster en adultos y que el cese de la varicela en la comuni-

dad daría lugar a una disminución de la inmunidad mediada por células T necesaria para mantener la latencia de VVZ en las neuronas. Sin embargo, numerosos estudios epidemiológicos no han logrado documentar este efecto⁹.

6.2.2. Pacientes inmunodeprimidos

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

6.3. Manifestaciones clínicas del herpes zóster y complicaciones

Los primeros signos de herpes zóster comienzan frecuentemente con sensa-

ciones anormales en la piel y dolor en el área afectada de la piel (dermatoma). Como parte de la fase prodrómica, pueden presentarse dolor de cabeza, fotofobia, malestar general y, con menor frecuencia, fiebre. En cuestión de días o semanas, aparece típicamente una erupción vesicular unilateral (ampollas llenas de líquido) en una distribución dermatomal. En individuos inmunocomprometidos, puede ocurrir una erupción que involucra múltiples dermatomas. El área afectada puede ser intensamente dolorosa con parestesia asociada (hormigueo, pinchazos o entumecimiento de la piel), y es común un picazón intenso. La erupción suele durar entre dos y cuatro semanas.

La complicación más frecuente del zóster es la neuralgia posherpética, que afecta hasta a un 30% de los pacientes mayores de 80 años¹⁰. El dolor que persiste o aparece más de 90 días después del inicio de la erupción es una definición comúnmente aceptada para la neuralgia posherpética. En promedio, dura de tres a seis meses, pero puede persistir por más tiempo, incluso años, lo que genera una pérdida de calidad de vida y mayor riesgo de hospitalizaciones. La intensidad del dolor puede variar y puede ser constante, intermitente o provocada por la estimulación del área afectada.

Otras complicaciones menos frecuentes son:

- Herpes zóster oftálmico. Afectación por herpes zoster del quinto par craneal. Comienza con dolor de cabeza, malestar general y fiebre. El dolor unilateral o la hipoestesia en el ojo afectado, la frente y la parte superior de la cabeza pueden preceder o seguir al pródromo. Secundariamente puede provocar

queratitis, ulceración corneal, conjuntivitis, retinitis, neuritis óptica. y/o glaucoma. La tasa de incidencia oscila entre el 8 y el 20 por ciento¹¹.

- Infecciones secundarias en la localización del rash, habitualmente por estreptococos o estafilococos.
- Síndrome de Ramsay-Hunt
- Afectación de la rama oftálmica del nervio trigémino, puede asociarse con conjuntivitis, queratitis, ulceración corneal, glaucoma e, incluso, ceguera.
- Meningitis aséptica, encefalitis, neuropatía periférica, mielitis transversa y Sd de Guillain-Barré
- También hay La evidencia acumulada indica que hay un riesgo incrementado para un ACV isquémico tras un corto periodo de infección por zoster¹².

6.4. Vacunas para el Herpes Zóster

Cada vez son más los países que incluyen la vacunación en sus programas: EEUU, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Israel y entre los países de nuestro entorno: Austria, Bélgica, República Checa, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Reino Unido, Suiza, Andorra, San Marino, Suecia, Holanda e Irlanda.

En 2018, en el seno del Consejo Interterritorial, se revisó la vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y se recomendó la utilización de HZ/su en cuanto estuviera disponible en personas con trasplante de progenitores hematopoyéticos, con trasplante de órgano sólido, con el VIH y en tratamiento con fármacos anti-JAK.

Actualmente, hay dos vacunas autorizadas frente a herpes zoster, ambas

indicadas para la prevención del herpes zóster y la neuralgia posherpética en personas a partir de los 50 años de edad: la vacuna Zostavax® (ZVL), y la vacuna HZ/su (Shingrix®).

4.1. La vacuna Zostavax® (ZVL), autorizada por la Comisión Europea en 2006, y que se encuentra disponible en España desde 2014, es una vacuna viva atenuada de virus varicela zoster de la cepa Oka/Merck también presente en la vacuna frente a la varicela, pero con una concentración de virus muy superior que se administra en una dosis. Está contraindicada en estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida.

Dos estudios evaluaron inicialmente la eficacia de ZVL: el estudio SPS (P004) en adultos de 60 años y mayores y el estudio ZEST (P022) en adultos de 50 a 59 años de edad. El estudio de prevención del herpes zóster (SPS) demostró la eficacia de la vacuna contra el herpes zoster durante los 4 años posteriores a la vacunación¹³. La vacuna contra el herpes zóster redujo la incidencia de neuropatía postherpética en un 60,1 % y la incidencia de herpes zoster en un 39,6 %. Un subestudio de persistencia a corto plazo (STPS) demostró la eficacia de la vacuna durante al menos 5 años después de la vacunación¹⁴. Posteriormente se llevó a cabo otro subestudio a largo plazo (LTPS) para evaluar la eficacia de la vacuna en los receptores de la vacuna SPS con seguimiento hasta 11 años después de la vacunación¹⁵. El estudio LTPS incluyó a 6867 receptores de vacunas del estudio SPS. En comparación con SPS, la eficacia estimada de la vacuna en el estudio LTPS disminuyó del 66,5 % al 35,4 % para la incidencia de neuralgia posherpética, y del 51,3 % al 21,1 % para incidencia de HZ. La eficacia de la vacuna para la incidencia de herpes

zoster fue significativamente mayor que cero hasta el año ocho mientras que la eficacia para la neuralgia postherpética llegó hasta el año once¹⁵.

La eficacia de ZVL se relaciona de forma inversa con el incremento de la edad pasando de una eficacia del 64% al 38% en el grupo de población de mayores de 70 años. En los estudios inmunológicos realizados tras la administración de una dosis de la vacuna ZVL se observó que la respuesta inmune celular dependía de la edad, siendo menor a mayor edad. La respuesta disminuía notablemente entre las seis semanas y el primer año después de la vacunación y continuaba disminuyendo entre un 2-4% en el segundo año, permaneciendo estable durante el tercer, cuarto y quinto año, con una caída notable en el sexto año. En un estudio realizado en EEUU para evaluar la efectividad de la vacunación frente a la neuralgia postherpética fue similar en los distintos grupos de edad analizados (60- 69, 70-79 y ≥80). A partir del quinto año la efectividad frente a la incidencia de neuralgia postherpética no fue significativa en las personas ≥80 años¹⁶

Un estudio de cohortes retrospectivo realizado en EEUU evaluó la efectividad y la duración de protección de los adultos ≥65 años. Se comparó la cohorte vacunada y la cohorte que, siendo beneficiaria de la vacunación, no se vacunó durante el periodo entre enero de 2007 y julio de 2014 (se incluyó a un total de 1.891.984 personas). Se analizó la efectividad de la vacunación durante los primeros 3 años y durante 4 o más años. En los primeros tres años, la efectividad frente a la incidencia de herpes zóster fue de 33%, frente a la hospitalización de un 74% y frente a la neuralgia postherpética un 57%. La

Tabla 1. Intervalos de administración entre dosis de diferentes vacunas

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

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

efectividad tras 4 años o más frente a herpes zoster se redujo al 19%, frente a hospitalización a un 55% y frente a la neuralgia postherpética un 45%. No se observaron diferencias significativas en la efectividad obtenida en los distintos grupos de edad analizados¹⁷. No se recomienda una dosis de recuerdo aunque podría ser una posibilidad en el futuro¹⁸.

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

- Reacciones adversas en el lugar de la inyección: los efectos adversos (eritema, tumefacción, calor local, dolor, prurito) en la mayoría de los casos fueron de intensidad leve.
- Reacciones generales: poco frecuentes y similares tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió el placebo.
- Al ser una vacuna viva atenuada, la vacuna está contraindicada en inmunocomprometidos.

- No está contraindicada en adultos con tratamiento crónico o de mantenimiento con corticoides sistémicos, adultos con el VIH con la función inmune inalterada
- La vacuna se puede administrar a personas con historia previa de herpes zoster (si ha pasado más de 1 año desde que padeció el HZ). El perfil de seguridad fue similar al observado en sujetos sin antecedentes de HZ.
- Puede ser coadministrada con la vacuna antigripal inactivada, pero no con la neumocócica 23-valente, al observarse en la administración simultánea una reducción de la respuesta inmunitaria de la vacuna frente a HZ. No se dispone de datos relativos al uso concomitante de otras vacunas.

Un trabajo reciente recoge a experiencia posautorización de la vacuna tras 22 años de uso en el mercado, coincidiendo el perfil de seguridad con la información de la ficha técnica de la vacuna¹⁹.

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

La eficacia de la vacuna se evaluó en dos estudios principales: ZOE-50 y ZOE-70. El esquema de vacunación consistió en dos dosis (administradas a los 0 y 2 meses). El estudio ZOE-50 es un estudio de fase III, controlado con placebo (1:1) realizado en adultos de 50 años de edad o mayores. Participaron un total de 16.145 personas con historia previa de haber padecido varicela. Se siguió a las personas por un periodo medio de 4,1 años. La eficacia global de la vacuna frente a la incidencia de herpes zóster en ≥ 50 años fue de 97,2. Respecto a la eficacia frente a la neuralgia postherpética, se observó una disminución significativa de la incidencia en comparación con placebo. El estudio ZOE-70 solo se incluyeron personas ≥ 70 años y se realizó simultáneamente con el estudio ZOE-50, con un diseño similar y en los mismos países y centros. Participaron un total de 14.816 personas, la mitad recibió vacuna y la otra mitad placebo. Tras el análisis agrupado de los dos estudios (ZOE-50 y ZOE-70) la eficacia en los adultos de 70-79 años fue del 91,3% y de 91,4% en ≥ 80 años de edad. Respecto a la eficacia frente a la neuralgia postherpética en ≥ 70 años la eficacia fue del 88,8%. En ninguno de los dos estudios no se encontraron diferencias de eficacia en relación a la edad²⁰. En los estudios de seguimiento, se observa que, aunque no se ha

establecido una correlación inmunológica de protección frente al HZ, tanto la inmunidad celular como la inmunidad humoral persistieron tras 6 años de la administración de dos dosis de vacuna HZ/su en todos los grupos de edad analizados²¹.

Otro estudio, en personas a partir de los 65 años de edad²², se observó que la efectividad de la vacuna HZ/su para prevenir HZ era del 70,1% en las personas que habían recibido la pauta completa. Los datos de efectividad eran menores a partir de los 80 años y en personas con enfermedades autoinmunes, pero la diferencia no era estadísticamente significativa. En personas con inmunodepresión se muestran datos de efectividad de 64,1%. La efectividad de la pauta completa de vacunación en la prevención de la NPH fue de 76% y del 66,8% en la prevención del zoster oftálmico. Debido a problemas de desabastecimiento fue necesario administrar la segunda dosis muy separada de la primera, observándose que la efectividad de una sola dosis era del 56,9%, significativamente inferior a la pauta completa, independientemente de la separación entre las dosis.

Actualmente, hay en marcha un estudio de extensión del ZOE-50 y ZOE-70 donde se evalúa la eficacia frente a HZ e inmunogenicidad a largo plazo de HZ/su tras recibir 2 dosis. Los resultados intermedios del estudio indican que la eficacia se mantiene alcanzando un 84 % en el período de 2 años del estudio de seguimiento, es decir, de 5,1 a 7,1 años tras inicio de la vacunación, y de un 90,9 % en el periodo desde 1 mes tras la segunda dosis hasta los 7,1 años de seguimiento. También se observó que las respuestas inmunitarias humorales y celulares inducidas se mantuvieron por encima de los nive-

les previos a la vacunación hasta el año 8 después de la vacunación²³

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

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

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

- Una reciente revisión sistemática concluye que ZVL y HZ/su son efectivas en la prevención del herpes zoster. ZVL también reduce el riesgo de neuralgia posherpética²⁴.
- Parece que ambas vacunas son efectivas en la prevención de la enfermedad por herpes zóster hasta por tres años (los estudios principales no siguieron a los participantes durante más de tres años). No existen datos que permitan recomendar la revacunación luego de recibir el esquema básico para cada tipo de vacuna. Ambas vacunas producen eventos adversos sistémicos y en el lugar de la inyección de intensidad leve a moderada²⁵.

En términos generales podemos afirmar que:

- Ambas vacunas son seguras, siendo HZ/su más reactogénica.
- HZ/su tiene una respuesta más robusta, independiente de la edad y más estable con el paso del tiempo comparado con la obtenida tras administración de ZVL²⁶
- Un reciente metaanálisis, patrocinado por la compañía GSK, concluyó que la vacuna HZ/su es más eficaz en los grupos de edad estudiados (60 y 70 años)²⁷
- La eficacia de la vacuna HZ/su frente a HZ y NPH es independiente de la edad mientras que ZVL es menos eficaz en las personas de mayor edad que en las más jóvenes.
- La eficacia de la vacuna HZ/su no se ve afectada por enfermedades de base como EPOC, diabetes, depresión o enfermedad renal crónica y muestra una elevada eficacia en personas con inmunodepresión. El perfil de seguridad es similar en personas con condiciones de riesgo que en la población general.
- La vacuna HZ/su también ha demostrado ser altamente eficaz frente a otras complicaciones relacionadas con HZ como son vasculitis por HZ, enfermedad diseminada, enfermedad oftálmica, enfermedad neurológica incluyendo accidente cerebrovascular y enfermedad visceral.

6.5. Recomendaciones del Ministerio de Sanidad:

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

personas con trasplante de progenitores hematopoyéticos, con trasplante de órgano sólido, con el VIH y en tratamiento con fármacos anti-JAK. Esta recomendación no se ha implantado por falta de disponibilidad de vacuna en España.

Las recomendaciones específicas de grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster son¹:

1- Incorporar la vacunación con HZ/su en las personas con las siguientes condiciones de riesgo, a partir de los 18 años de edad, en cuanto se disponga de dosis. Teniendo en cuenta la disponibilidad progresiva se priorizarán las personas con:

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos en los últimos 2 años. En caso de recibir tratamiento inmunosupresor o desarrollar enfermedad injerto contra huésped también estará indicada independientemente desde el tiempo transcurrido del trasplante.
- Trasplante de órgano sólido con tratamiento inmunosupresor o personas que se encuentren en lista de espera para el mismo.

- Tratamiento con fármacos anti-JAK (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib, y upacitinib).
- VIH bien controlado con terapia antirretroviral durante al menos un año
- Hemopatías malignas, tales como leucemias, linfomas o trastornos linfoproliferativos crónicos.
- Tumores sólidos en tratamiento activo con quimioterapia (QT) o recibida en los últimos 6 meses.

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

6.6. Vacunaciones con HZ/su en situaciones especiales²⁸⁻³¹

<p>Personas con antecedente de HZ previo o con HZ de repetición</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se pueden vacunar aquellas personas incluidas en los grupos recomendados de vacunación y con antecedentes de esta enfermedad.
<p>Personas vacunadas con ZVL (Zostavax®) con anterioridad</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se pueden vacunar las personas que han recibido vacuna de virus vivos ZVL (Zostavax®) con anterioridad. La primera dosis de RZV (Shingrix®) se podría administrar a partir de los dos meses de la administración de la vacuna de virus vivos, aunque teniendo en cuenta la duración de la eficacia de la vacuna ZVL, se recomienda administrar a partir de los 5 años con pauta de 2 dosis.
<p>Personas sin antecedentes de varicela ni documentación de vacunación frente a varicela</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se recomendará la vacunación frente a varicela, de acuerdo a las indicaciones recogidas en el calendario de vacunación
<p>Vacunación en personas con trastornos de la coagulación</p> <ul style="list-style-type: none"> – En personas con alteraciones de la coagulación o en tratamiento crónico con anticoagulantes que mantengan controlado y estable su INR, al igual que para el resto de inyecciones intramusculares, puede aplicarse con seguridad razonable.
<p>Toma de antivirales</p> <ul style="list-style-type: none"> – El uso de antivirales antes, durante o después de la vacunación con Shingrix® no tienen efecto sobre ésta, ya que es la vacuna no contiene virus vivos, por lo que no se produce interferencias en su mecanismo de acción. – En el caso de Zostavax, al tratarse de una vacuna de virus vivos atenuados, algunas autoridades como PHE y el ACIP indican que debe detenerse el tratamiento antiviral 48h antes de la vacunación
<p>Infección reciente por SARS-COV-2</p> <ul style="list-style-type: none"> – No se describen contraindicaciones médicas para administrar la vacuna Shingrix®, no siendo necesario esperar un tiempo determinado. Sin embargo, se recomienda posponer la vacunación hasta una vez se alcance la recuperación clínica y respetados los días de aislamiento recomendados.
<p>Vacunación frente a COVID 19</p> <ul style="list-style-type: none"> – La vacunación con Shingrix® se debe separar idealmente 7 días de la vacunación frente a COVID-19 y viceversa. La coadministración rutinaria de ambas vacunas no se ha estudiado, los efectos adversos de Shingrix® puede confundirse con los de las vacunas de COVID-19
<p>Administración con otras vacunas</p> <ul style="list-style-type: none"> – HZ/su se puede administrar de forma concomitante con la vacuna inactivada no adyuvada frente a la gripe estacional, con la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23) o con la vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido (dTpa). Las vacunas se deben administrar en lugares de inyección distintos. Asimismo, recientemente ha sido publicado un estudio que evalúa la coadministración de HZ/su y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13)

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zoster. Marzo 2021.
2. 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.
3. Comas LG, Cerdán T, Cambronero MR, García Martínez JA, López Sanromà M, et al. Incidence of herpes zoster and its complications in ≥ 50 -year-old Spanish adults: A prospective cohort study. *Vacunas*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.01.006>
4. Govern UK. Green book. Shingles (Herpes Zoster) Chapter 28a. Last updated 2021. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/shingles-herpes-zoster-the-green-book-chapter-28a>
5. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014 Jun 10;4(6):e004833. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004833.
6. Masa-Calles J, López-Perea N, Vila Cordero B, Carmona R. Vigilancia y epidemiología del herpes zóster en España [Surveillance and epidemiology of Herpes Zoster in Spain.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2021;95:e202106088. Published 2021 Jun 25.
7. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction [published correction appears in *Mayo Clin Proc*. 2008 Feb;83(2):255]. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1341-1349.
8. Harpaz R, van Hoek AJ. Point-Counterpoint: The Hope-Simpson Hypothesis and Its Implications Regarding an Effect of Routine Varicella Vaccination on Herpes Zoster Incidence. *J Infect Dis*. 2018;218(suppl_2):S57-S62.
9. Carryn S, Chevart B, Povey M, Dagnew AF, Harpaz R, et al. No Consistent Evidence of Decreased Exposure to Varicella-Zoster Virus Among Older Adults in Countries with Universal Varicella Vaccination. *J Infect Dis*. 2022;225(3):413-421.
10. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013; 81(10):928-930.
11. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. 2008;115(2 Suppl):S3-S12.
12. Lian Y, Zhu Y, Tang F, Yang B, Duan R. Herpes zoster and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171182. Published 2017 Feb 8.
13. Oxman MN, Levin MJ; Shingles Prevention Study Group. Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2(Suppl 2):S228-S236.
14. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1320-1328.
15. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):900-909.
16. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Marks MA, Hansen J, et al. Long-term effectiveness of zoster vaccine live for postherpetic neuralgia prevention. *Vaccine*. 2019;37(36):5422-5427.

17. Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, Wong S, Forshee R et al. Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):785-793.
18. Levin MJ, Schmader KE, Pang L, Williams-Diaz A, Zerbe G, et al. Cellular and Humoral Responses to a Second Dose of Herpes Zoster Vaccine Administered 10 Years After the First Dose Among Older Adults. *J Infect Dis*. 2016 Jan 1;213(1):14-22.
19. Woodward M, Marko A, Galea S, Egel B, Straus W. Varicella Virus Vaccine Live: A 22-Year Review of Postmarketing Safety Data. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(8):ofz295.
20. Willer DO, Oostvogels L, Cunningham AL, Gervais P, Gorfinkel I et al. Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) by sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: A post-hoc analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Vaccine*. 2019;37(43):6262-6267.
21. Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, Rijckevosel G, Richardus JH et al. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine*. 2016;34(6):863-868.
22. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sing HM et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):941-948.
23. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022;74(8):1459-1467.
24. Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(4):e263-e275.
25. Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO, de Oliveira Gomes J, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD008858. DOI: 10.1002/14651858.CD008858.pub4.
26. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis*. 2012;206(8):1280-1290.
27. McGirr A, Widenmaier R, Curran D, Espié E, Mrkvan T et al. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network metaanalysis. *Vaccine*. 2019;37(22):2896-2909.
28. Vaccination against shingles: information for healthcare practitioners. Public Health England. February 2022. Vaccination against shingles (publishing.service.gov.uk)
29. Raunak Parikh, Robyn Widenmaier & Nicolas Lecrenier (2021) A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations, *Expert Review of Vaccines*, 20:9, 1065-1075
30. Protocolo de vacunación frente al virus herpes zóster en personas con patología de riesgo. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. Región de Murcia: Febrero de 2022.
31. Inclusión de la vacuna frente a herpes zoster en el calendario sistemático de vacunación. Información para profesionales sanitarios. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Abril 2022.

7. VACUNAS DE APLICACIÓN NO SISTEMÁTICA

Raquel Vial Escolano

7.1. Hepatitis A

7.1.1. Virus de la hepatitis A y enfermedad:

La hepatitis A (HA) ⁽¹⁻³⁾ es una infección aguda del hígado producida por el virus de la hepatitis A (VHA), un RNA-virus de la familia *Picornaviridae*.

El VHA tiene como único reservorio el ser humano y se transmite principalmente vía feco-oral, (persona a persona o por contacto con objetos o ingesta de agua/alimentos contaminados). Es un virus altamente contagioso, especialmente entre contactos estrechos, convivientes y familiares. En países desarrollados, con buenas condiciones higiénico-sanitarias, otras vías de transmisión son el contacto con un caso importado, viajar a países endémicos, prácticas sexuales (sexo oral-anal) o por uso de drogas por vía parenteral. Mucho más excepcional en estos países es la transmisión a través de transfusión de sangre o hemoderivados.

El VHA, una vez en el organismo, alcanza el hígado donde se replica. Tras 10-12 días de la infección, puede detectarse en sangre y heces, siendo aquí donde el nivel es mayor. Tras aparecer la clínica, los niveles disminuyen en 7-10 días, pudiendo persistir la excreción de virus en heces en función del curso de la enfermedad. Este curso de-

Clínica:

Se relaciona con la edad. Los niños suelen ser asintomáticos (70%) y los adultos sintomáticos (70%). La ausencia de clínica en los niños hace que actúen como vehículo de transmisión del virus para la población mayor.

Periodo de incubación: 15 a 50 días (media unos 28 días).

Suele asociar: ictericia, coluria, acolia, afectación del estado general, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, abdominalgia y fiebre.

La presencia de una ictericia franca obliga a diagnóstico diferencial con patología biliar.

Curso:

Enfermedad autolimitada que no precisa tratamiento. Un 10-15% puede tener 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 (80%), siendo la edad y la comorbilidad (como la hepatopatía previa) factores de riesgo para su desarrollo.

Complicaciones:

Extrahepáticas y mediadas por el sistema inmune: neurológicas, hematológicas, renales o pancreáticas.

termina también la capacidad de transmisión del virus por parte de la persona afectada.

El diagnóstico de la HA aguda se establece mediante detección en sangre de anticuerpos IgM frente al VHA, ya presentes en los 5-10 días previos al inicio de los síntomas, que persisten unos 6 meses. Los anticuerpos IgG frente al VHA aparecen en la fase de convalecencia y se conservan durante toda la vida.

En España, país de baja endemicidad de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad se presenta como casos esporádicos en población de riesgo o pequeños brotes.

En cuanto a datos epidemiológicos en España ⁽⁴⁾, tras el repunte experimentado en 2017 con una tasa de incidencia de 9,34 por 100.000 habitantes, en 2018 disminuyó hasta 3,67, continuando este descenso en 2019 y 2020 según se refleja en el Atlas de enfermedades infecciosas del *European Centre for Disease Prevention and Control* ⁽⁵⁾. La enfermedad predomina en hombres frente a mujeres, entre los 20 y 44 años, siendo excepcional en mayores de 65 años.

El segundo estudio de la seroprevalencia frente al VHA realizado en España (2020) ⁽⁶⁾, revela unos niveles inferiores al 10% en población menor de 15 años y por encima del 70% en población entre 50 y 59 años (no recoge datos en población de mayor edad). A pesar de que la infección por el VHA confiere inmunidad prolongada a quien la padece y la presunción de que los nacidos antes de 1960 son mayoritariamente inmunes ⁽⁷⁾, la alta susceptibilidad en población infantil, la baja seroprevalencia en jóvenes por la mejora de las con-

diciones higiénico-sanitarias, la inmunosenescencia y el mayor riesgo de hepatitis sintomática y de formas fulminantes en la población adulta, obliga a mantener la vigilancia epidemiológica para identificar casos, intervenir en brotes para limitar su extensión y recomendar la vacunación en población de riesgo.

7.1.2. Vacuna frente a la Hepatitis A:

En España, la vacuna frente al VHA es una vacuna de virus inactivados, que puede ser monocomponente o combinada con la vacuna frente al virus de la hepatitis B. Se administra por vía intramuscular (en el deltoides), incluso en pacientes en tratamiento anticoagulante. Se suele tolerar bien, aunque puede producir reacciones locales en el punto de inyección (dolor, enrojecimiento e inflamación) o síntomas generales como somnolencia, irritabilidad, cefalea, síntomas gastrointestinales o fiebre.

La vacuna en España está recomendada en adultos incluidos en grupos de riesgo para contraer la infección (Tabla 1) ⁽⁸⁾ y como profilaxis postexposición ^(1,2,7) en contactos de enfermos. Dado que existen grupos de población en los que se suponen tasas elevadas de anticuerpos ^(6,7) (nacidos antes de 1960, individuos procedentes de zonas de alta o moderada endemicidad, hombres que practican sexo con hombres y usuarios de drogas por vía parenteral), y debido al aumento de casos detectados en 2016 y al fallo de suministro de vacunas en 2017, se recomienda, previo a la vacunación, determinar la susceptibilidad en nacidos antes de 1977 y en algunos de estos grupos poblacionales mediante serología de VHA (IgG-VHA) ⁽⁸⁾.

Otras poblaciones a valorar el riesgo de infección por VHA ^(1-3,9): personal de

guarderías, manipuladores de alimentos, sujetos en contacto con aguas residuales/material sanitario potencialmente contaminado o que precisan viajar a zonas con condiciones higiénico-sanitarias deficientes, pacientes oncológicos/asplénicos/con enfermedad de células falciformes/en tratamiento inmunosupresor, receptores habituales de transfusiones o hemoderivados, residentes de instituciones cerradas y 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. Uso preexposición ⁽⁷⁻¹⁰⁾:

- Hepatopatía crónica, cirrosis y alcoholismo crónico: Mayor riesgo de hepatitis A fulminante y menor capacidad de inmunorrespuesta a la vacuna. Tras segunda dosis de vacuna, determinar serología y si fuera preciso, revacunar. Valorar vacuna combinada A + B si paciente no vacunado de hepatitis B.
- Trasplante hepático o de otro órgano sólido: Determinar anticuerpos antes y después de vacunación (tras 1-3 meses). Se puede administrar pretrasplante (preferible) o postrasplante (tras 6-12 meses).
- Trasplante de precursores hematopoyéticos: Si hepatopatía o grupo 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 $>350/\text{mm}^3$: 2 dosis separadas por 6 meses. Si $<350/\text{mm}^3$: 3 dosis (0, 1 y 6 meses). En ambos casos, serología

Vacunas para adultos comercializadas en España y pauta de vacunación¹¹

AVAXIM® Sanofi Pasteur.

- Dos dosis.
- 0, 6-12 meses (entre 6-12 meses tras primera dosis).

HAVRIX 1440® GlaxoSmithKline.

- Dos dosis.
- 0, 6-12 meses (entre 6 a 12 meses tras primera dosis).

VAQTA 50® MSD.

- Dos dosis.
- 0, 6-18 meses (intervalo mínimo 6 meses desde primera dosis).

TWINRIX adultos® GlaxoSmithKline.

- Combina hepatitis A y B. Tres dosis.
- 0, 1, 6 meses (mínimo 5 meses desde segunda dosis).

Contraindicaciones: reacción anafiláctica a dosis previa, hipersensibilidad grave a algún componente, rango de edad fuera de lo establecido o presentar enfermedad aguda grave en el momento de su administración.

En vacuna monocomponente, se aconseja terminar la pauta de vacunación con la misma vacuna inicial, pero podría intercambiarse en caso de no disponibilidad o desconocer con qué vacuna se inició la pauta.

Estas vacunas son altamente inmunógenas. Tras la primera dosis, el 95% de los adultos desarrollaran anticuerpos en las primeras 4 semanas, y el 100% tras la segunda dosis.

Tras la administración de la vacuna, los anticuerpos se mantienen en niveles protectores, durante al menos, 20 años.

a los 2-3 meses de última dosis, administrando nueva dosis si es negativa. Revacunar a los 10 años si se mantiene el riesgo de exposición.

- Tratamiento con inmunosupresores: Valorar riesgo de individuo para infección por VHA y la hepatotoxicidad del tratamiento para decidir vacunación.
- Situación de riesgo de exposición: Nacidos antes de 1977, realizar serología (IgG). Si negativa, vacunar con dos dosis (0 y 6 meses).
 - Personal que trabaja en centros educativos con niños de 0-3 años procedentes de zonas de alta endemicidad.
 - Personal sanitario que trabaja con VHA o con factores de riesgo.
 - 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, usuarios de drogas por vía parenteral y personas que se dedican a la prostitución: Serología independiente del año de nacimiento. Si vacuna combinada (Hepatitis A + B), 3 dosis (0, 1 y 6 meses).
 - Viajeros a zonas de alta o moderada endemicidad: Valorar edad del viajero, lugar del viaje y condiciones higiénico-sanitarias de la zona, fuera de los circuitos turísticos habituales. Primera dosis 2 semanas antes del viaje. Si

riesgo de exposición, vacunación simultánea (Hepatitis A + B). Se puede hacer vacunación acelerada, 3 dosis (0, 7 y 21-30 días), con dosis de recuerdo a los 12 meses.

- 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.

2. Uso postexposición ^(1,2,7):

La vacuna debe administrarse antes de que hayan transcurrido 14 días de la exposición. Se recomienda administrar segunda dosis separada al menos 6 meses de la primera. Esta segunda dosis permite conseguir la inmunidad en casi el 100% de los vacunados.

En la población mayor se podría valorar en contactos personales estrechos de un caso de hepatitis A (convivientes y contactos sexuales susceptibles), en personas susceptibles que hayan sido consumidores de alimentos manipulados por un caso índice (si está indicado por la investigación epidemiológica) o como medida de control de brotes en comunidades cerradas o instituciones, siempre asociado a otras medidas de salud pública. En esta población expuesta deberemos de tener en cuenta la posible inmunidad previa y el estado de inmunodepresión para determinar el uso de vacuna junto con inmunoglobulina o solo inmunoglobulina.

7.2. Hepatitis B

7.2.1. Virus de la hepatitis B y enfermedad:

La hepatitis B (HB) ^(6,12-14) es una enfermedad viral causada por el virus de la

Clínica:

Periodo incubación: 60-90 días (1 a 6 meses).

Asintomática en infancia y hasta en un 50% de adultos.

Curso:

Pródromos: 3 a 10 días. Fiebre brusca, malestar, anorexia, náuseas y dolor abdominal. La coluria aparece 1 o 2 días antes de la ictericia.

Fase icterica: De 1 a 3 semanas. Acolia o heces grises, molestias hepáticas y hepatomegalia con/sin esplenomegalia.

Convalecencia: Puede persistir malestar y fatiga semanas o meses, pero la ictericia, anorexia y otros síntomas desaparecen.

Complicaciones:

Formas agudas: 1% como fulminante y hasta un 5-10% puede cronificar.

Formas crónicas: 5% de los casos. De ellos, 15-20% pueden evolucionar a cirrosis con desarrollo de insuficiencia hepática y cáncer de hígado.

hepatitis B (VHB), un virus DNA del género *Orthohepadnavirus*, perteneciente

a la familia *Hepadnaviridae*.

El genoma del VHB permite identificar hasta 10 genotipos distintos relacionados con la vía de transmisión y el riesgo de desarrollar enfermedad crónica (cirrosis o hepatocarcinoma)⁽¹³⁾. Así los genotipos B, C y F se asocian a cáncer primario de hígado, F con hepatitis aguda fulminante y D con enfermedad crónica. En España los genotipos más frecuentes son el D y el A, otros se relacionan con población inmigrante: F (Latinoamérica), B y C (China) y E (África)⁽¹⁵⁾.

El ser humano es el único reservorio del VHB. La transmisión se produce por exposición percutánea o mucosa a productos hemáticos (usuarios de drogas parenterales, transfusión de sangre o hemoderivados) o fluidos corporales infectados (semen, secreciones vaginales, saliva, líquidos cefalorraquídeo, pleural, peritoneal, pericárdico o sinovial). Por lo tanto, la transmisión puede ser parenteral (por sangre infectada), sexual (por fluidos corporales) y perinatal (de madre a hijo). Otra vía de transmisión es a través de objetos contaminados (el virus permanece estable alrededor de siete días en superficies y materiales) como es el caso de pacientes o trabajadores sanitarios.

Tabla 1. Población en riesgo para infección por VHA

- Enfermedad hepática crónica y alcoholismo crónico.
- Trasplantados o en espera de trasplante.
- Infección por VIH.
- Riesgo de exposición:
 - personas usuarias de drogas inyectadas
 - personas con conductas sexuales de riesgo: prostitución, hombres que practican sexo con hombres
 - personal que trabaja con VHA
 - individuos que viajan a zonas de alta endemicidad

Tabla 2. Grupos de riesgo para infección por Virus de la Hepatitis B

<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatopatías crónicas, alcoholismo crónico • Receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) o trasplante de precursores hematopoyéticos (THP) o en espera de TOS • Síndrome de Down • Personas con infección por VIH <p>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</p>

En países desarrollados, la enfermedad se relaciona más con varones jóvenes con prácticas de riesgo y sus contactos, así como con población procedente de otros países⁽⁶⁾. En España, la tasa de incidencia en 2020 fue 0,71 casos por 100.000 habitantes siendo más frecuente en varones entre 45 y 54 años, seguidos de los de 35 a 44 años, el sexo femenino predomina en la población 75 a 84 años⁽⁶⁾. En relación con la prevalencia de la infección en la población española, España se considera país de prevalencia baja, siendo muy baja (menor del 1%) en menores de 20 años, y alcanzando el 17% en el grupo de edad de 70 a 80 años⁽⁶⁾.

El VHB tiene distintos componentes antigénicos que, junto con los anticuerpos que inducen, permiten identificar la infección y la fase evolutiva en la que se encuentra. Actualmente, también se determina la carga viral, mediante técnicas de detección de ADN del virus, como indicador cuantificable de replicación viral y del grado de infectividad en los pacientes infectados⁽¹⁴⁾.

7.2.2. Vacunas frente a la Hepatitis B:

La vacuna frente al VHB se indica en España en población adulta siempre y cuando pertenezcan a grupos de riesgo (Tabla 2)⁽⁸⁾.

Al igual que en la hepatitis A, existen otros grupos de riesgo a tener en cuenta para recomendar vacunar frente al VHB^(13,15): 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.

La vacunación induce la aparición de anticuerpos anti-HBs en el suero, pero no de anti-HBc (que si los produce la infección natural). Se aconseja realizar marcadores serológicos (anti-HBc, anti-HBs, AgHBs) previo a la vacunación de personas de riesgo⁽⁴⁾ o de personas procedentes de países de alta endemia sin antecedentes de infección por VHB.

En población adulta se recomiendan 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Se puede optar a vacunación acelerada ante adultos que viajen a zonas de alta o moderada en-

demicidad. 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).

Tras vacunación, en 1-2 meses, se recomienda serología de seguimiento (anti-HBs) en personal sanitario, diálisis, infección por VIH e inmunosupresión y contactos sexuales de personas portadoras de AgHBs. Se consideran valores protectores de anti-HBs ≥ 10 U/l. En población de menos de 40 años, la pauta de vacunación con tres dosis (0, 1 y 6 meses) consigue concentraciones de anti-HBs protectoras en el 90% de los casos, en mayores de 40 años el porcentaje es menor, siendo también favorecido este descenso en casos de obesidad, tabaquismo o presencia de enfermedades crónicas⁽¹⁷⁾.

Hay que tener en cuenta que un conteo inferior a 10 U/l no implica falta de inmunización, ya que un 15-50% de los sujetos vacunados pueden negativizar sus anticuerpos con el tiempo, conservando la memoria inmunológica que proporciona la vacuna⁽¹⁴⁾. A pesar de ello, en pacientes de riesgo y que no responden a la vacunación se aconseja nuevo ciclo. Si tras segundo ciclo sigue sin haber anticuerpos, se considerarán no respondedores. En este caso, ante exposición a VHB estará indicada la administración de inmunoglobulina específica antihepatitis B^(8,14,15). En algunas de las poblaciones de riesgo (hemodializados, inmunodeprimidos) se recomiendan controles anuales de anticuerpos anti-HBs, aconsejando dosis de refuerzo de la vacuna si los niveles son inferiores a 10 U/l⁽¹⁴⁾.

Recomendaciones vacunales en poblaciones específicas^(8,9):

- En TOS: Vacunación previa al trasplante, si no ha sido posible,

Vacunas para adultos comercializadas en España y pauta de vacunación¹¹

Monocomponente: Inactivadas

HBVAXPRO 40 μ g@ MSD.

- Tres dosis (0, 1 y 6 meses).
- Intramuscular (IM). Subcutánea (sc) si anticoagulante o trastorno hemorrágico.
- En diálisis y prediálisis.

HBVAXPRO 10 μ g@ MSD.

- Tres dosis (0, 1 y 6 meses) o cuatro (0, 1, 2 y 12 meses).
- IM, sc si anticoagulante o trastorno hemorrágico.
- En mayores de 16 años.

FENDRIX@ GlaxoSmithKline.

- Cuatro (0, 1, 2 y 6 meses).
- Intramuscular. Adyuvada.
- En mayores de 15 años en diálisis y prediálisis.

ENGERIX B 20 μ g@ en jeringa precargada GlaxoSmithKline.

- Tres dosis (0, 1 y 6 meses) o cuatro (0, 1, 2 y 12 meses).
- IM, sc si anticoagulante o trastorno hemorrágico.
- En mayores de 16 años.
- Para mayores de 16 años con insuficiencia renal o diálisis, 4 dosis dobles (0, 1, 2 y 6 meses).

Combinadas

TWINRIX adultos@ GlaxoSmithKline.

- Vacuna combinada A y B.

INFANRIX GlaxoSmithKline.

VAXELIS Mcm Vaccine B.V.

HEXYON Sanofi Pasteur Europe

- Vacunas hexavalentes (hepatitis B, difteria, tétanos, tosferina, polio y *Haemophilus*).

- administrarla a los 6 meses del mismo. Se realizará serología pre y posvacunación. Se indican 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses) con vacuna de 40 µg o adyuvada. Si no respondedor, administrar dos dosis adicionales y valorar inmunoprofilaxis en situaciones de riesgo.
- En TPH: Vacuna combinada hexavalente (hepatitis B, difteria, tos ferina, tétanos, polio y *Haemophilus*) 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 cronicación de la infección por VHB y de reactivación de infección oculta. La coinfección contribuye al 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), se recomienda vacuna adyuvada (AS04) o con dosis doble 20 µg de AgHBs 0, 1, 2, 6 meses, o vacuna de 40µg de AgHBs, pauta 0, 1, 6 meses. 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).
 - En paciente psiquiátrico institucionalizado y en residentes de instituciones penitenciarias: Pauta habitual de 3 dosis.
 - En sujetos síndrome de Down: 3 dosis y repetir si precisa tras serología posvacunal.

7.3. *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

7.3.1. Enfermedad invasora por Hib:

El *Haemophilus influenzae* o bacilo de Pfeiffer es un cocobacilo Gram negativo comensal habitual de la nasofaringe de niños y adultos sanos y, en menor medida, de la conjuntiva y del tracto genital. Puede inducir enfermedad mucosal y una enfermedad invasora con

Tabla 3. 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

afectación de múltiples órganos (meningitis, septicemia, epiglotitis, neumonía bacteriémica, artritis séptica, celulitis, osteomielitis y pericarditis). Existen formas capsulares (a-f) y no capsulares o no tipables. Dentro de las capsulares, el más virulento es el tipo b (Hib) que también era el responsable más frecuente de la enfermedad invasora hasta que se implantó la vacunación sistemática⁽¹⁸⁻²¹⁾. Las formas no capsuladas también pueden generar enfermedad invasora con más frecuencia en mayores de 65 años, siendo algo menos virulenta⁽¹⁸⁾.

El único reservorio de la bacteria es el ser humano que actúa como portador sano, transmitiéndose a través de gotas o por contacto con secreciones respiratorias. Circunstancias que favorezcan el contacto estrecho (instituciones, hacinamiento) pueden favorecer su diseminación. El periodo de incubación es de 1 a 60 días. La transmisión finaliza tras 24-48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico adecuado.

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 y fundamentalmente por el Hib) a tener dos picos de incidencia, menores de 1 año y mayores de 85 y de estar producida por el serotipo b, a ser originada por cepas no capsuladas⁽²¹⁾.

De acuerdo con las recomendaciones del Consejo Interterritorial del Sistema

Nacional de Salud (CISNS), la vacuna frente al Hib estaría indicada en mayores de 18 años con unas condiciones de riesgo determinadas (Tabla 3)⁽⁸⁾. Otras referencias amplían la población de riesgo incluyendo a pacientes sometidos a TPH, tratamiento con quimioterapia o radioterapia, pacientes VIH y déficit de inmunoglobulinas (incluyendo déficit de inmunoglobulina de tipo G2)^(10,20).

7.3.2. Vacunas frente al Hib:

En España disponemos de vacunas inactivadas que contienen polisacárido capsular de Hib. Estas vacunas pue-

Vacunas comercializadas en España¹¹

Monocomponente:

HIBERIX® GlaxoSmithKline

- Uso IM (deltoides).
- En trastornos de la coagulación puede usarse vía sc.

Combinadas:

INFANRIX GlaxoSmithKline.

VAXELIS Mcm Vaccine B.V.

HEXYON Sanofi Pasteur Europe

- Vacunas hexavalentes (hepatitis B, difteria, tétanos, tosferina, polio y haemophilus).

den ser monocomponente conjugadas o combinadas con otros antígenos (ver apartado Hepatitis B)⁽¹¹⁾.

Recomendación de vacunación en adultos⁽⁸⁻¹⁰⁾:

- Tratamiento con eculizumab, asplenia anatómica o funcional 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: Como en hepatitis B.

Debido al cambio epidemiológico, tanto en relación con los gérmenes implicados (no capsulados) como con el grupo poblacional afecto (población mayor), es necesario extremar la vigilancia y plantear la posibilidad de nuevas vacunas.

7.4. Varicela

7.4.1. Enfermedad por virus varicela zoster (VVZ):

El virus de la varicela es un DNA virus perteneciente a la familia de los herpes virus. Es el responsable de la varicela, como primoinfección, y del herpes zoster por reactivaciones posteriores. Aunque la enfermedad confiere inmunidad prolongada, puede activarse el VVZ en personas inmunocomprometidas. El virus queda acantonado en los ganglios de los nervios raquídeos de la médula espinal o de los pares craneales, reactivándose posteriormente como herpes zóster⁽²²⁻²⁴⁾. En el caso del paciente mayor, la inmunosenescencia puede contribuir tanto a la reactivación del virus (herpes zoster) como a contraer una nueva infección⁽²⁵⁾.

Clínica:

Inicio: Cuadro pseudogripal (fiebre, malestar general, odinofagia, hiporexia y cefalea).

Exantema: Tras 24-48 horas de inicio. Maculopapular pruriginoso, cabeza y tronco desde donde se extiende a extremidades.

Posteriormente, vesículas, pústulas y costras.

Complicaciones:

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

La varicela se presenta como enfermedad febril y exantemática, típica de la infancia, con clínica leve y autolimitada, siendo excepcional en mayores de 45 años, población en la que, cuando se presenta, es más grave, especialmente en inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas.

La transmisión del VVZ se produce por el aire, a través de gotas desde la faringe del individuo enfermo, (toser, estornudar) o por contacto directo con el líquido contenido en las vesículas (ya sea de la varicela o del herpes zoster).

Su periodo de incubación oscila entre 10 y 21 días y el enfermo puede ser infectante hasta 2 días antes de aparición de las vesículas. Una vez en el organismo, el virus se replica, en nasofaringe (puerta de entrada); y en ganglios regionales, desde donde se disemina a otros órganos (hígado, bazo, ganglios sensoriales).

7.4.2. Vacunas y pauta de vacunación:

El CISNS establece para el 2022 la indicación de vacunación frente a varice-

Tabla 4. 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

la en adultos con condiciones de riesgo (tabla 4)⁽⁶⁾. La vacuna de la varicela está constituida por virus vivos atenuados.

Otros grupos de riesgo que se benefician de la vacuna frente a la varicela son los convivientes con 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)^(9,10).

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 inmune, 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. Si el adulto sólo había recibido una dosis de la vacuna, recibirá una segunda dosis para completar la pauta^(6,17).

Recomendaciones de vacunación según situación de riesgo^(9,10,26,27):

- 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.
- Brote: Vacunar a expuestos susceptibles que tengan contacto con susceptibles de riesgo.
- Pacientes HIV con CD4 \geq 200 cels/mm³ sin evidencia de inmunidad frente al virus y estables clínicamente: Vacunar con 2 dosis de vacuna monocomponente, separadas 3 meses. Realizar serología tras 4-6 semanas de la segunda dosis para valorar seroconversión. Vacuna contraindicada en VIH con CD4 < 200 cels/mm³.
- 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: Vacunar 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, fampiciclovir), se suspenderá 1 día antes de la vacunación y hasta 2 semanas después.
- Personas en tratamiento inmunosupresor o con fármacos biológicos que inducen inmunosupresión grave ⁽²⁶⁾: Contraindican el uso de vacunas atenuadas. Si puede demorarse el inicio del tratamiento, se aconseja valorar inmunidad frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela previo al mismo (antecedentes de enfermedad y serologías). Estas vacunas no se administrarán 4 semanas antes del inicio del tratamiento, respetándose los tiempos que correspondan para cada fármaco (tabla 5). Para la vacuna de la varicela, 1 dosis al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento (o 2 dosis separadas por cuatro semanas si hay tiempo). Tras finalizar el tratamiento con corticoides a altas dosis, se puede administrar tras 1-3 meses. Con los tratamientos con fármacos biológicos, el intervalo de cese previo a la vacunación será de 3-6, incluso 12 meses, según el fármaco.

(Se recomienda al lector consultar la Guía de vacunación en pacientes tra-

tados con anticuerpos monoclonales: una revisión actualizada de la Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva ⁽²⁷⁾ publicada en 2022).

- Tratamiento con radioterapia: Se desaconseja la administración de vacuna.
- Pacientes pendientes TOS: Vacuna monocomponente (2 dosis) entre 4-6 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor previa determinación de serología. Se realiza también serología postrasplante.
- Enfermedad renal: Si se puede prever, se vacunará antes de iniciar la diálisis.
- Otras circunstancias en las que se aconseja vacunación: Algunos enfermos crónicos (mucoviscidosis o fibrosis quística, enfermedad cutánea diseminada grave).

7.5. *Neisseria Meningitidis*

7.5.1. Enfermedad meningocócica

La *Neisseria meningitidis* (NM) o meningococo ⁽²⁸⁻³⁰⁾ es un diplococo Gram negativo cuyo huésped único es el ser humano. Es la responsable de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI), enfermedad con elevada morbilidad y mortalidad condicionadas por su presentación atípica, en muchas ocasiones de apariencia benigna, y por su curso fulminante e inesperado, que impiden el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento adecuado.

Existen 12 serogrupos diferentes de esta bacteria en función de su cápsula polisacárida, siendo seis de estos serogrupos (A, B, C, W, X e Y) los responsables de más del 90% de casos de EMI.

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

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

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

La infección tiene un comportamiento estacional (meses de invierno y principio de la primavera) y aunque puede afectar a cualquier edad, es más propia de la infancia, pudiéndose presentar como casos esporádicos o en brotes.

La bacteria coloniza la mucosa oro y nasofaríngea del huésped actuando como portador asintomático. La enfermedad se transmite por secreciones de la nasofaringe (tos, estornudos) de persona (colonizada o en-

ferma) a persona, facilitándose por el contacto estrecho entre los individuos (dormitorios colectivos, compartir cubiertos y vajillas). El riesgo de transmisión persiste mientras permanezcan los meningococos en la nasofaringe. Éstos desaparecen en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico adecuado. Excepcionalmente puede producirse transmisión por inoculación accidental parenteral de la bacteria en medio hospitalario o en laboratorio.

La infección por NM tiene un periodo de incubación que oscila entre 1-10 días (media 4 días). La clínica puede ser muy variada, desde formas paucisintomáticas, con fiebre transitoria, hasta formas fulminantes que conducen a la muerte a las pocas horas de inicio de los síntomas. Aunque la bacteria se localiza en nasofaringe raramente se manifiesta con clínica de vías respiratorias altas (epiglotitis, faringitis).

La forma de presentación de la infección más habitual, y también más severa, es la enfermedad meningocócica invasiva (EMI) debida a la diseminación hematogena y al paso de la barrera hematoencefálica de la bacteria. La clínica inicial de la EMI suele ser repentina, con fiebre, náuseas, vómitos, cefalea intensa, alteración de la capacidad de concentración, mialgias, rigidez de nuca y fotofobia. Esta inespecificidad clínica, común a procesos víricos (gripe estacional) y bacterianos (faringitis estreptocócica), junto con su curso rápido e incluso fulminante, puede llevar al fallecimiento del paciente tras unas horas de inicio del cuadro. Esta clínica inicial puede no estar presente en pacientes adultos. La EMI se manifiesta habitualmente como meningitis (30–60%), sepsis meningocócica o meningococemia (20–30%) o ambas. Existen

otras formas clínicas menos frecuentes (neumonía, artritis séptica, pericarditis/miocarditis, peritonitis, epiglotitis, bacteriemia oculta, meningococemia crónica, sinusitis, otitis, uretritis y conjuntivitis) pero con presentación más común en adultos mayores⁽³¹⁻³⁷⁾.

En relación con datos epidemiológicos, en España, la tendencia en la tasa de incidencia de la EMI es creciente hasta la temporada 2018-2019 con descenso en la temporada 2019-2020, esto último en probable relación con el inicio de la pandemia, el descenso en la vigilancia y la introducción en el calendario vacunal de la vacuna conjugada tetra-valente (MenACWY)⁽³⁸⁾. Los serogrupos más frecuentemente identificados en España son el W e Y. Nuestra tasa de letalidad es superior al 10% con mayor afectación en la población de 84 años o más. Respecto a la temporada 2020-2021 destaca la baja incidencia (descenso del 75%) tanto por grupos de edad como por serogrupos favorecido por la pandemia de COVID, con predominio del serogrupo B en todos los grupos de edad y con descenso también de la letalidad (6.25%) pero conservándose en la población de 84 años o más.⁽³⁹⁾

Como se ha descrito previamente, el pronóstico de la EMI es malo a pesar de tratamiento antibiótico adecuado y del inicio precoz de las medidas de resucitación, ya que asocia una alta morbimortalidad. En concreto, la meningitis tiene una mortalidad del 5%, la meningococemia puede llegar al 70% en casos de meningococemia fulminante y hasta el 100% el síndrome de Waterhouse-Friderichsen⁽³⁶⁾. En los pacientes que sobreviven, hasta en un 25% de ellos, pueden quedar secuelas importantes, físicas, neurológicas o psicológicas, que condicionan deterioro de la calidad de vida con afecta-

ción también en las familias, cuidadores y su entorno ⁽³²⁾.

La EMI en el adulto mayor determina mayor estancia hospitalaria, secuelas y letalidad. Estas consecuencias de la enfermedad podrían explicarse por una mayor prevalencia de la presentación atípica, una sintomatología inicial inespecífica (común a otros procesos), una clínica típica de aparición tardía y una rápida evolución hacia la gravedad, junto con la comorbilidad y la inmunosenescencia propias de este grupo poblacional ⁽⁴⁰⁾.

7.6. Vacunas y pautas de vacunación

El calendario vacunal en España para el 2022, establece la indicación de vacunación frente a meningococo en adultos con condiciones de riesgo (Tabla 6) ⁽⁸⁾.

a. Tipos de vacunas e indicación ⁽¹¹⁾:

1. 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. Uso vía IM. **Bexsero®** GlaxoSmithKline, (2 dosis separadas por un mes) y **Trumenba®** Pfizer (2 dosis separadas por 6 meses o 3 dosis -0, 1 y 6 meses-). No son intercambiables.

2. Conjugadas: En población de riesgo sin discriminar ningún subgrupo. Se administran en dosis única por vía IM.

a. **Frente a serogrupo C:** **Menjugate®** GlaxoSmithKline, **Menjugitec®** Nuron Biotech (conjugadas ambas con *Corynebacterium diphtheriae*) y **NeisVac-C®** Pfizer (conjugada con Toxoide tetánico).

b. **Frente a serogrupos combinados (A, C, W-135 e Y):** **Menveo®** GlaxoSmithKline (conjugada con *Corynebacterium diphtheriae*), **Nimenrix®** Pfizer y **Menquadfi®** Sanofi Pasteur (conjugadas con proteína transportadora de Toxoide tetánico).

b. Recomendación de uso de los distintos tipos de vacunas según situación de riesgo. ^(8-10,17,26,31)

- En caso de alteraciones del sistema del complemento, asplenia anatómica o funcional o tratamiento con eculizumab:
 - 2 dosis de vacuna MenACWY (separadas por 8 semanas), con revacunación cada 5 años si persiste el riesgo.
 - 2 o 3 dosis de la vacuna MenB (según presentación comer-

Tabla 6. Población de riesgo de 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.
- 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...).

- cial) con dosis de recuerdo al año y posteriormente cada 2-3 años si persiste el riesgo.
- En esplenectomía programada o ante tratamiento con eculizumab: 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: Vacunar 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.
 - Casos de brote en una comunidad o ante un caso confirmado, debidos a un serogrupo del que exista vacuna: Vacunar con vacuna conjugada o la disponible frente a dicho serogrupo, a los contactos próximos que no estuvieran vacunados previamente y a los que se administró quimioprofilaxis, aunque exista inmunización previa con vacuna de polisacáridos.
 - En receptores de TPH: 2 dosis (pauta 0, 6 meses), iniciando la vacunación a los 12 meses del trasplante, tanto para serogrupo MenB como para MenACWY.
 - 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).
 - Personal de laboratorio, personal de riesgo: 1 dosis MenC o MenACWY o 2 dosis MenB.

Bibliografía

1. Hepatitis A. Asociación española de vacunología. [consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/hepatitis-a-2/>
2. Foster MA, Haber P, Nelson NP. Hepatitis A. En: *The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th ed. Centers for Disease Control and Prevention; 2021. [consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepa.html>
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Hepatitis A. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; mar/2022. [consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-28>.
4. 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. [consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/ultimo%20informe.pdf>
5. Surveillance atlas of infectious diseases. European Centre for Disease Prevention and Control. Final del formulario [consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=25>
6. 2º estudio de seroprevalencia en España. Septiembre 2020. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. [Consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/EstudioSeroprevalencia_EnfermedadesInmunoprevenibles.pdf
7. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional, 2017. [consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomend_HepatitisA.pdf
8. Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación específica en personas adultas (≥ 18 años) con condiciones de riesgo. Calendario recomendado año 2022. [consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf
9. Ministerio de Sanidad. Profesionales. Salud Pública. Vacunas y Programa vacunación. Condiciones de riesgo. [consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/home.htm>
10. Adult Immunization Schedule. Recommendations for Ages 19 Years or Older, United States, 2022. Centers for disease control and prevention. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html#print>
11. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Medicamentos de uso humano. Vacunas. [consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/vacunas/>
12. Hepatitis B. Asociación española de vacunología. [consultado 22 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/hepatitis-b-2/>
13. Haber P, Schillie S. Hepatitis B. En: *The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th ed. Centers for Disease Control and Prevention; 2021. [consultado 22 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hepb.pdf>

14. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Hepatitis B. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jul/2022. [consultado 22 agosto 2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29>
15. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. [Madrid, 2013. [consultado 22 agosto 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
16. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica de la hepatitis B en España, 2020. Madrid; junio 2022. [consultado 22 agosto 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enfermedades-Transmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Hepatitis%20B/Vigilancia_HepatitisB_2020.pdf
17. 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. [consultado 22 agosto 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf
18. Oliver SE, Moro P, Blain AE. Haemophilus influenzae type B. En: The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 14th ed. Centers for Disease Control and Prevention; 2021. [consultado 24 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>
19. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Haemophilus influenzae tipo b. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jul/2022. [consultado 24 agosto 2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>
20. Haemophilus influenzae tipo b. Asociación española de vacunología. [consultado 24 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/haemophilus-influenzae/>
21. Soler Soneira M, Sastre García M, Martínez de Aragón MV, Cano Portero R. Enfermedad invasora por Haemophilus influenzae (2015-2020). Boletín epidemiológico semanal. 2021;29(3): 24-34.
22. Lopez A, Harrington T, Marin M. Varicella. En: The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 14th ed. Centers for Disease Control and Prevention; 2021. [consultado 23 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>
23. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Varicela. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jul/2022. [consultado 26 agosto 2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>
24. Varicela. Asociación española de vacunología. [consultado 26 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/varicela-2/>
25. Cunningham AL, McIntyre P, Subbarao K, Booy R, Levin MJ. Vaccines for older adults. BMJ 2021;372:n188. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n188>
26. 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. [consultado 26 agosto 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
27. Rivera Izquierdo M, Valero Ubierna MC, Nieto Gómez P, Martínez Bellón MD, Fernández Martínez NF et Barranco Quintana JL. Guía de vacunación en pacientes tratados con anticuerpos

- monoclonales: una revisión actualizada. Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva. 2022. Ed Ergon. [consultado 26 agosto 2022]. Disponible en: www.sociedadandaluzapreventiva.com/wp-content/uploads/Guia_vacunacion_2022.pdf
28. Mbaeyi S, Duffy J, McNamara LA. Meningococcal disease. En: *The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th ed. Centers for Disease Control and Prevention; 2021. [consultado 26 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html>
 29. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Meningococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2022. [consultado 26 agosto 2022]. Disponible en: <http://vacunasae.org/documentos/manual/cap-30>
 30. Meningococo. La enfermedad. Asociación española de vacunología. [consultado 26 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/enfermedad-meningococica/>
 31. 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. [consultado 26 agosto 2022]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf
 32. Pollard AJ. Infecciones por meningococos. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20th ed. McGraw Hill; 2018.
 33. Siqueira Batista R, Gomes AP, Dutra Gazineo JL, Balbino Miguel PS, Santana LA, Lisa Oliveira L et al. Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2017; 10(11): 1019–1029. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.004>
 34. Apicella M. Clinical manifestations of meningococcal infection. En UpToDate, Tunkel AR, Edwards MS (Ed), UpToDate, Mitty J. [consultado 26 agosto 2022].
 35. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *Journal of Infection*. 2016; 72:405-438. D
 36. González Martínez F, Herráiz de Castro C, Huete Hurtado A. Meningococcemia. En: Piñera Salmerón P, Moya Mir, MS, Marín Blanco M. eds. *Tratado de Medicina de Urgencias*. 2th ed. Ergon.
 37. Erviti Machain E, Aguinaga Pérez A, Navascues Ortega A, Ezpeleta Baquedano C. Artritis meningocócica primaria. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(5):509-510.
 38. Soler Soneira M, Carmona Alférez MR, Cano Portero R. Boletín epidemiológico semanal: Enfermedad meningocócica. Temporadas 2018-2019, 2019-2020. 2021;29(4):35-51. <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1179>
 39. Soler Soneira M, Carmona Alférez Mr, Cano Portero R. Boletín epidemiológico semanal: Enfermedad meningocócica. Temporada 2020-2021. 2022;30(4):37-49.
 40. Guedes S, Bertrand-Gerentes I, Evans K, Coste F, Oster P. Invasive meningococcal disease in older adults in North America and Europe: is this the time for action? A review of the literatura. *BMC Public Health*. 2022;22:380.

8. VACUNAS FRENTE AL SARS-CoV-2

Lizzeth Canchucaja Gutarra

8.1. Epidemiología del SARS-CoV-2

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

El primer caso de COVID-19 en España fue diagnosticado el 31 de enero de 2020 en La Gomera, mientras que

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

Desde el inicio hasta la fecha de este informe 05 de Octubre del 2022 se han

alcanzado más de 620 millones de casos notificados en todo el mundo y más de 13 millones de casos en España ⁽⁶⁾.

8.2. Características clínicas del SARS-CoV-2

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos. Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) ⁽⁷⁾.

Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. Se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia ^(8,9).

El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales (10), lo que podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de se-

creciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo.

Con la evidencia científica acumulada, se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. También se puede producir el contagio por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados de las secreciones respiratorias del enfermo con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible ^(11,12,13). También se sabe que las personas transmiten el SARS-CoV-2 en el período asintomático y presintomático. Durante la convalecencia, los pacientes pueden eliminar el ARN viral durante muchas semanas e incluso más si están inmunosuprimidos. Sin embargo, existe una asociación poco clara entre el ARN detectable por RT-PCR cuantitativa y la capacidad de cultivar SARS-CoV-2 in vitro.

La presentación clínica más habitual es la de una infección respiratoria, y los síntomas más frecuentes, fiebre, tos y disnea; sin embargo, algunos pacientes pueden ser asintomáticos ⁽¹⁴⁾. La mayoría de los pacientes presentan fiebre (83-99%), tos (59-82%), astenia (44-70%), anorexia (40-84%), disnea (31-40%) y mialgias (11-35%). También se han descrito otros síntomas inespecíficos, como odinofagia, congestión nasal, cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. A medida que la pandemia ha evolucionado, se ha comprobado que hay otros síntomas asociados a la infección por la COVID-19, que son más específicos, como la anosmia y la ageusia, y pueden aparecer antes del inicio de los síntomas respiratorios ⁽¹⁵⁾.

Las personas de edad avanzada y los pacientes inmunodeprimidos en particular, pueden presentar síntomas atípicos, como astenia, disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, hiporexia, síndrome confusional agudo y ausencia de fiebre ^(16,17). Las manifestaciones cutáneas asociadas a la infección COVID-19 son de gran heterogeneidad, con una frecuencia que oscila entre 0,2-21%. Aunque sea difícil determinar el momento de aparición de dichas manifestaciones cutáneas, las erupciones vesiculosas aparecen más en las primeras fases de la COVID-19, mientras que el patrón de pseudoperniosis suele aparecer en fases tardías y el resto de los patrones tienden a coincidir con otros síntomas de COVID-19. Las manifestaciones neurológicas en la enfermedad por coronavirus (COVID-19) son muy variadas. Predominan las cefaleas, mareos, mialgias, confusión, alteración del olfato y/o del gusto, y son excepcionales y graves las complicaciones vasculares (ictus isquémicos o hemorrágicos), encefalitis y neuropatías.

La presencia de una clínica compatible y la exposición conocida en los últimos 14 días al virus SARS-CoV-2 facilitan la sospecha de la COVID-19. Aunque existen algunos síntomas de presentación más comunes, los pacientes pueden manifestar una amplia variedad. El diagnóstico de COVID-19 es clínico y se apoya en resultados de laboratorio y hallazgos radiográficos ⁽¹⁸⁾. Aunque el diagnóstico diferencial se establece principalmente en pacientes con síntomas respiratorios, también se pueden considerar otros procesos. Mediante los síntomas y signos no siempre es fácil diferenciar la infección por el virus SARS-CoV-2 de otras enfermedades, como la gripe o infecciones respiratorias.

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

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

Dicha crisis propició que las autoridades tuvieran que emprender planes de contingencia y medidas de salud pública para afrontarla, como el confinamiento, el distanciamiento social, el autoaislamiento, el uso de mascarillas y el aumento del número de camas hospitalarias (sobre todo en salas críticas), además del aumento de recursos electromédicos y de personal cualificado, sumado a la reorganización de los protocolos de atención médica en sus diversos niveles. A pesar de que las medidas descritas con anterioridad sean herramientas necesarias para abordar la pandemia de manera correcta, se han generado efectos colaterales a múltiples niveles en los usuarios de los sistemas sanitarios que no padecían la Covid-19 ⁽¹⁹⁾.

La pandemia ha afectado profundamente la economía de España, tras cinco años de fuerte crecimiento y creación de empleo. La segunda ola de contagios que comenzó a mediados de julio del 2020 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 Europa ⁽²⁰⁾. 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. Residentes en centros de mayores

Existe una amplia evidencia científica de que las personas mayores tienen más riesgo de morbilidad, ingresos hospitalarios y muerte por COVID-19, situación que se agrava si estas personas están institucionalizadas. Por otro lado, el envejecimiento provoca un deterioro del sistema inmunitario o inmunosenescencia, que afecta a todos los elementos de la respuesta inmunitaria, así como al desarrollo de memoria inmunitaria asociada a la vacunación y la duración de la misma ⁽²¹⁾. El primer informe sobre la efectividad de las vacunas que se publicó resumía los resultados de los estudios realizados para conocer la efectividad de la vacunación en residentes de centros de mayores, en el que se mostró la alta efectividad de la vacunación en esta población tan vulnerable, con una prevención de al menos el 82% de las infecciones, el 71% de las hospitalizaciones y el 82% de los fallecimientos, así como la protección indirecta en las personas no vacunadas en ese entorno. Los datos disponibles hasta la fecha obtenidos en la vida real apuntan a que la efectividad de la vacunación es alta en los mayores

de 65 años para prevenir la enfermedad grave y la muerte. No obstante, estudios más recientes realizados en Israel y Reino Unido, muestran una caída de la efectividad. Análisis de los resultados de los estudios de efectividad en residentes de centros de mayores disponibles en España indican resultados similares a los observados en otros países ^(22,23).

En el último informe del 29/08/2022 al 4/9/2022 las Comunidades Autónomas han notificado 552 casos en las residencias de personas mayores; respecto a los datos previos la incidencia de casos en centros residenciales desde el inicio de la pandemia ha disminuido progresivamente, así como la letalidad global y la mortalidad lo que evidencia claramente la efectividad vacunal. Un ejemplo en cifras; la letalidad global en centros residenciales desde el inicio de la pandemia hasta la fecha se sitúa en el 7,99% cuando en el 2020 había llegado a ser del 20,39% y la letalidad, tras pauta de vacunación completa generalizada a todos los residentes se sitúa en el 2,51% ⁽²⁴⁾.

8.3.2. Brotes epidémicos SARS-CoV-2

El síndrome agudo respiratorio severo (SARS) es una enfermedad de reciente aparición que cursa en brotes. Se define brote como cualquier agrupación de 3 o más casos con infección activa en los que se ha establecido un vínculo epidemiológico. Desde que finalizó la desescalada se han comunicado al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) más de 45.483 brotes con más de 355.237 casos.

Existe una creciente evidencia internacional de que las personas que viven en centros sociosanitarios son particularmente vulnerables a las infecciones

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

8.3.3. Hospitalización y Mortalidad del SARS-CoV-2

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

En España desde el inicio de la pandemia hasta Setiembre 2022 se han notificado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 13.441.941 casos confirmados de COVID-19, 2.929.281 casos en personas de 60 o más años, 617.071 hospitalizaciones, 53.466 ingresos en UCI y 114.468 fallecidos. El

Sistema de Monitorización de Mortalidad Diaria (MoMo) estima que desde el 10 de marzo de 2020 se han estimado 125.412 excesos de defunciones por todas las causas.

Desde el 15 de marzo de 2021, los hombres presentan un mayor porcentaje de ingreso en UCI que las mujeres, a partir de 10 años. Ese mismo patrón por sexo se observa en la letalidad entre hospitalizados, a partir de 50

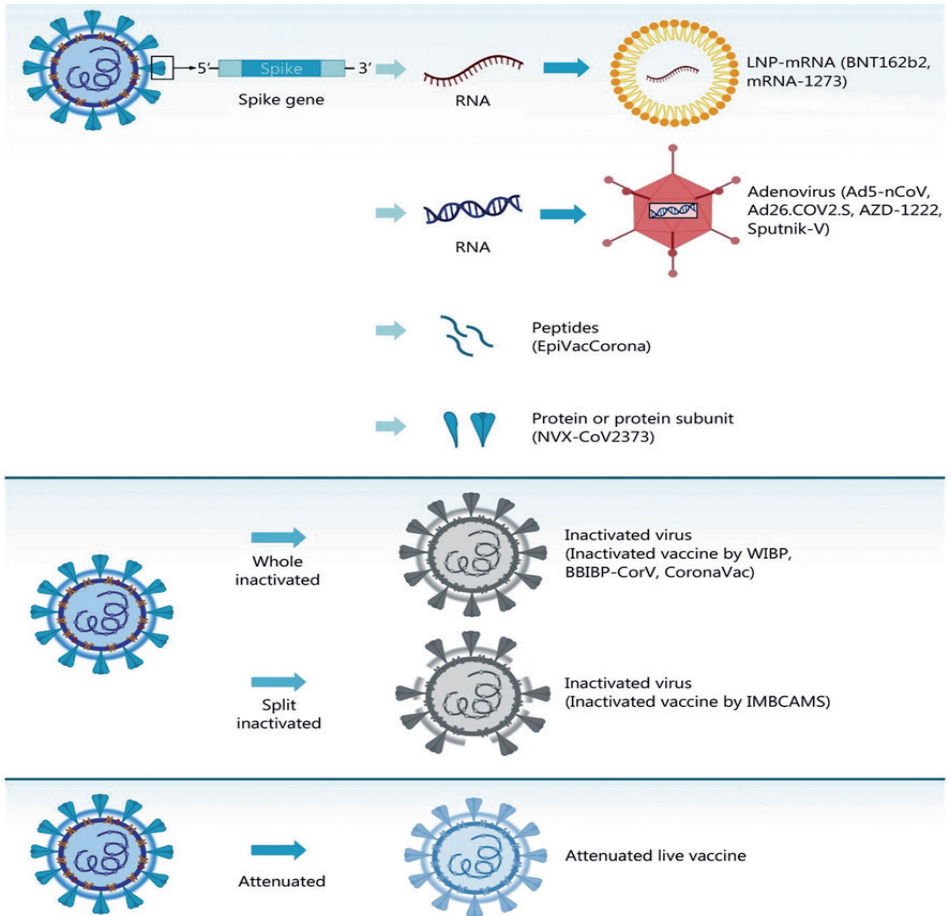


Figura 1. Varias plataformas de vacunas candidatas para COVID-19. Se han desarrollado vacunas basadas en el ARNm, otras que usan un vector como el adenovirus, otras basadas en péptidos y subunidades proteicas todas basadas en la información genética del SARS-CoV-2. También se han desarrollado vacunas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

años. Desde el 28 de marzo de 2022 (fecha de entrada en vigor de la Nueva Estrategia de Vigilancia y Control de COVID-19 en España) se han notificado a la RENAVE 78.749 hospitalizaciones en personas de 60 o más años, lo que supone un 8,1% de los casos diagnosticados. Este porcentaje de hospitalización es mucho menor que en los periodos previos. El porcentaje de ingresos en UCI (0,3%) y defunciones (1,0%) es menor que el periodo previo (0,5% y 1,5%, respectivamente).

Así mismo, el mayor porcentaje de hospitalización entre las personas de 60 o más años se observa en personas de 90 o más años (19,4%), y en el grupo de 80 a 89 años (13,5%), observándose en los mayores de 89 años la mayor letalidad (4,1%). La evolución de estos indicadores por periodo epidémico sugiere que hay un descenso en la letalidad entre los hospitalizados, a partir de 60 años, desde el 28 de marzo de 2022 con respecto a los periodos previos ⁽²⁹⁾.

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

Desde la identificación del virus SARS-CoV-2 y su genoma, un esfuerzo excepcional de la comunidad científica ha llevado al desarrollo de varios proyectos de vacunas.

Las plataformas tecnológicas en marcha son muy variadas y algunas no ensayadas a escala internacional. Las vacunas candidatas pueden dividirse en “tradicionales” (virus inactivados), basadas en estrategias más recientes y ya utilizadas en vacunas comercializadas (proteínas recombinantes y basadas en vectores víricos) y en aquellas que nunca se han utilizado masivamente (ADN y ARN). Figura 1.

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

El SARS-CoV-2 pertenece a la amplia familia de virus conocidos como coronavirus y es miembro del subgénero Sarbecovirus (betacoronavirus linaje B). Se sabe que siete miembros de la familia de virus tienen la capacidad de infectar a los seres humanos, y tres de ellos causan enfermedades respiratorias graves, incluido el virus del SARS (ahora conocido como SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). El SARS-CoV-2 tiene un genoma de 29,8 a 29,9 kb^(30,31). El virión del SARS-CoV-2 es generalmente esférico con un diámetro de 60 a 140nm y tiene una longitud de pico única de 9 a 12nm en la superficie de la partícula del virus, que se compone de cuatro proteínas estructurales y no estructurales (NSP)⁽³²⁾. Las principales proteínas estructurales de los coronavirus son la

de membrana (M), la de envoltura (E), la nucleocápside (N) que liga el ARN y conforma la cápside y la espicular “spike protein” (S). En una porción de Betacoronavirus existe una quinta proteína estructural compuesta por la hemaglutininaesterasa (HE)⁽³²⁾. La proteína S es superficial, con forma de hongo, se une a la célula del huésped mediando la entrada del virus. Está compuesta por las subunidades S1 (que favorece la adhesión) y S2 (responsable de la fusión a la membrana). El dominio receptor de unión “receptor binding domain” (RBD) es la fracción de la subunidad S1 que se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 “angiotensin-converting enzyme” 2 (ACE2) de la célula hospedadora. SARS-CoV-2 emplea esta enzima y la serina-proteasa TMPRSS2 para su penetración. De esta forma, la proteína Spike podría ser una diana en la inhibición del acceso celular del virus^(33,34). Figura 2.

El SARS-CoV2, el coronavirus responsable de COVID-19 es un virus de ARN, y estos virus generalmente tienen una alta tasa de mutación. Durante mucho tiempo se ha considerado que la inestabilidad genética representa un desafío para desarrollar vacunas eficaces contra los virus de ARN⁽³⁵⁾. En muchos casos, la recuperación de una enfermedad viral se basa en la acción combinada de los anticuerpos en los fluidos biológicos que neutralizan las partículas virales y la actividad asesina de los linfocitos que rastrean y matan las células infectadas por el virus. Sin embargo, existen enfermedades virales cuya curación depende principalmente, si no exclusivamente, de la respuesta de los anticuerpos y otras en las que la acción destructiva de los linfocitos asesinos es fundamental. El caso de COVID-19 aún no está claramente definido, aunque varios datos sugieren que el prin-

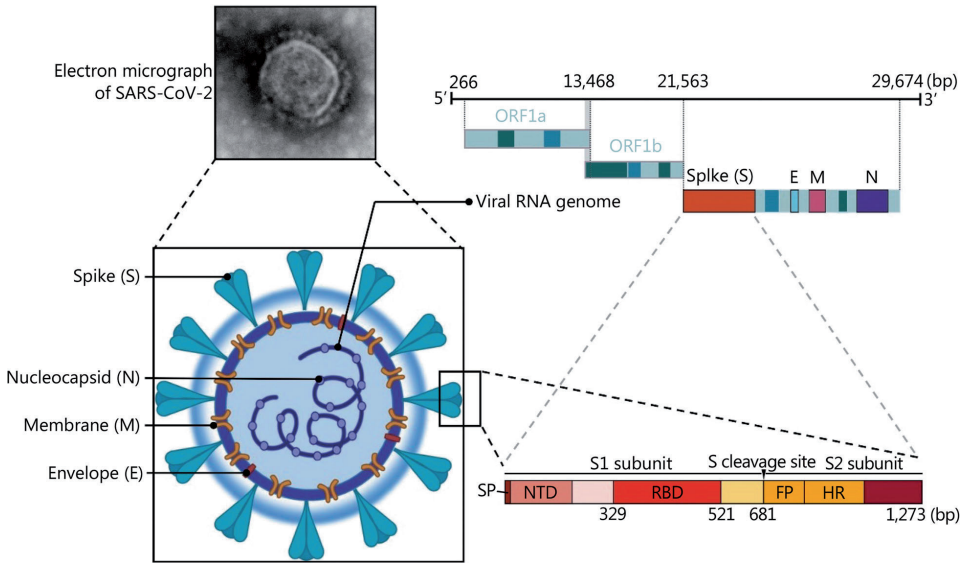


Figura 2. Los conceptos básicos de SARS-CoV-2 y una mirada en profundidad a la glicoproteína Spike del SARS-CoV-2. Micrografía electrónica que muestra el virión SARS-CoV-2 completo. Se marcan cuatro proteínas estructurales principales, S, M, N y E; se muestran los detalles del genoma del ARN y del gen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

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

El principal efecto protector debe atribuirse a los anticuerpos contra la proteína Spike y, en particular, contra su dominio de unión al receptor ⁽³⁴⁾. A menudo, los pacientes curados muestran títulos altos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2. Los datos sobre el papel de la inmunidad de las mucosas y la IgA e IgM secretoras son escasos. Además, aún no podemos saber cuánto tiempo durará la protección adquirida por los pacientes recuperados. Este punto es de interés ya que, a menudo, la duración de la protección después de la curación corresponde en cierto modo a la duración de la protección proporcionada por la vacuna ^(35,36). Los nuevos datos que surgen de los estudios de fase III muestran que las vacunas basadas en ácidos nucleicos que codifican la proteína Spike, transporta-

da por liposomas o adenovirus, pueden provocar una respuesta protectora eficaz ⁽³⁵⁾. En España se estimó que alrededor un 70% debería estar inmune protegida para asegurar la inmunidad de grupo. Dada la alta tasa de letalidad por COVID-19, la adquisición de esta protección únicamente mediante el contagio natural no es asumible y se debe abogar por otras medidas como puede ser la inmunización masiva. Una vacuna eficaz se consideraba esencial para prevenir la enfermedad y disminuir la gravedad y mortalidad de la misma, además de disminuir el impacto de la pandemia sobre el sistema asistencial y la economía, protegiendo especialmente a aquellos grupos con mayor vulnerabilidad. La vacunación es la estrategia más importante para poner fin a la pandemia. Sin embargo, la apari-

ción de múltiples variantes del SARS-CoV-2 con susceptibilidad reducida a la inmunidad inducida por la vacuna y la enfermedad amenaza el progreso. A pesar de estas amenazas continuas, la eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2 ha brindado una verdadera esperanza.

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

A la fecha, en la Unión Europea se dispone de seis vacunas autorizadas por la Comisión Europea, Comirnaty, de BioNTech/Pfizer, autorizada el 21 de diciembre de 2020; Spikevax vacuna de Moderna, autorizada el 6 de enero de 2021; Vaxzevria, de AstraZeneca, autorizada el 29 de enero de 2021; vacuna de Jcovden desarrollada por Janssen/Johnson & Johnson, autorizada el 11 de marzo de 2021, la vacuna Nuvaxovid, del laboratorio Novavax autorizada el 20 de diciembre 2021, es la primera vacuna basada en una plataforma de proteínas y COVID-19 Vaccine Valneva, vacuna frente a la COVID-19 (inactivada, potenciada) desarrollada por Valneva autorizada el 24 de Junio de 2022, contiene partículas enteras de la cepa original del SARS-CoV-2 (el virus que causa el COVID-19) que ha sido inactivado y no puede causar la enfermedad.

Todas estas 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 ensayadas. Cuatro de estas vacunas estuvieron disponibles en España al inicio de la vacunación, dos de ellas eran 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. Posteriormente se han ido añadiendo las otras dos indicadas para primovacunación.

La evidencia actual indica que las diferentes vacunas contra la COVID-19 tienen una efectividad muy alta para reducir las formas moderadas y graves de la enfermedad así como la letalidad.

8.4.2. Características, Mecanismo de acción, Pauta de vacunación, Seguridad Vacunal y Eficacia de las vacunas autorizadas en España

COMIRNATY 30 µg/dosis (Vacuna COVID-19 ARNm, PfizerBioNTech) ^(37,38,39)

Es una vacuna que contiene tozinameran, que es una molécula de ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2. 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 30 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 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 cé-

Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	
<p>DISTRIBUCIÓN</p> <p><i>Distintos componentes de la vacuna (se mezclan en los centros de vacunación):</i></p> <p>1. Vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>2. Diluyente: 1,8 ml de solución inyectable de cloruro sódico 0,9% (suero fisiológico)</p> <ul style="list-style-type: none"> Transportadas a los lugares de vacunación a temperatura ambiente (hasta 30°C) <p>3. Caja térmica de transporte, debe devolverse después de su uso.</p>	<p>CENTRO DE ADMINISTRACIÓN</p> <p><i>Almacenamiento:</i></p> <p>A. Congeladores con capacidad de ultracongelación (-90°C a -60°C) Máximo 9 meses</p> <p>B. Congelada (entre -25°C a -15°C) durante 2 semanas.</p> <p>C. Almacenamiento en las cajas térmicas de transporte (-90°C a -60°C):</p> <ul style="list-style-type: none"> Una vez recibida la caja, se debe recargar con hielo seco antes de que transcurran las primeras 24 horas (día 1). Cada 5 días la caja térmica se debe recargar de hielo seco. Cada recarga se realiza con 23 kg de hielo seco. El día 15, las vacunas se trasladan a las neveras (2-8°C). Las vacunas se deberán usar como máximo en 5 días. Las cajas térmicas sólo pueden abrirse 2 veces al día. <p>D. Guardar las dosis recibidas en nevera (2-8°C) y utilizar en 1 mes</p> <p><i>Descongelada pero no reconstituida (2-8°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Debe usarse en periodo máximo de 1 mes (desechar dosis no utilizadas si se supera este tiempo) <p><i>Reconstituida, a temperatura ambiente (máximo 30°C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 descongelado la vacuna, debe reconstituirse en un máximo de 2 horas. Si no puede ser, conservar en nevera entre 2-8°C. Debe usarse como máximo 6 horas después de la reconstitución.
<p>DOSIS ASIGNADAS</p> <p><i>Sólo a centros logísticos identificados</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Solicitud mínima de 1 bandeja con 195 viales 	<p>ADMINISTRACIÓN</p> <p><i>Personas ≥12 años de edad</i></p> <p><i>Pauta con 2 dosis de 0,3 ml (intervalo de 21 días entre dosis)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p><i>Posibilidad de dosis de recuerdo de 0,3 ml</i></p>
<p>EFICACIA</p> <p>La eficacia en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 94,6% (IC95%: 89,9%-97,3%).</p>	<p>SEGURIDAD</p> <p>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 desapareciendo en pocos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y su frecuencia disminuye con la edad.</p> <p>Además, se han observado casos muy raros de miocarditis y pericarditis</p>

Fuente: Ficha técnica Comirnaty

lula. 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.

ped. 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.

Si la 2ª dosis se aplicara antes de los 19 días, esa dosis no se tendrá en cuenta y se deberá administrar una nueva dosis (3ª dosis) a los 21 días de la 2ª dosis aplicada fuera de plazo.

Si se retrasa la 2ª dosis más allá del intervalo establecido, se administrará en ese momento, no siendo necesario reiniciar la pauta.

En personas de 12 o más años con inmunosupresión severa puede ser necesaria la administración de una 3ª dosis al menos 28 días después de la 2ª dosis.

En personas de 18 o más años puede administrarse una dosis de recuerdo de Comirnaty al menos 5 meses después de la 2ª dosis si se administró una vacuna de ARNm en la pauta de primovacuna, o una vacuna no autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En caso de haber recibido una dosis de vacuna de Janssen o dos dosis de Vaxzevria como primovacuna, la dosis de recuerdo se podrá administrar a partir de los 3 meses.

La recomendación actual para cualquier persona con pauta incompleta de vacunación es la administración de una dosis de una vacuna de ARNm para completar la misma, independientemente de la vacuna administrada previamente.

Además, en las personas en las que esté recomendada una dosis adicio-

nal o una dosis de recuerdo se les administrará una vacuna de ARNm, independientemente de la vacuna recibida como primovacuna.

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.

Reacciones adversas

La seguridad de la vacuna Comirnaty se ha evaluado principalmente en el estudio de fase 3, con más de 44.000 participantes, de 16 años de edad o mayores, de los cuales más 21.700 recibieron la vacuna (y otros tantos un placebo), de los que más de 19.000 se han seguido hasta 2 meses tras recibir la 2ª dosis. Adicionalmente, se ha realizado un estudio fase 3 con 306 participantes entre 18 y 55 años que reci-

bieron una dosis de recuerdo (3ª dosis), aproximadamente 6 meses después de la 2ª dosis, en el que se objetivó que el perfil de seguridad de esta 3ª dosis era similar al observado después de la 2ª dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes, en personas de 16 años o más (después de dos dosis), 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 2ª dosis y su frecuencia disminuye con la edad. Además, se han observado casos muy raros de miocarditis y pericarditis.

En participantes de 18 y más años, después de la dosis de recuerdo (3ª dosis), las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron dolor en el lugar de la inyección (>80%), fatiga (>60%), cefalea (>40%), mialgias (>30%), escalofríos y artralgias (>20%). Además, se observó con mayor frecuencia la presencia de linfadenopatía (5%) entre los participantes que recibieron la 3ª dosis comparada con los que recibieron dos dosis (0,4%).

Puede utilizarse un tratamiento sintomático, con analgésicos y/o antipiréticos (como paracetamol) para tratar estos efectos.

Eficacia 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 participantes a partir de 16 años de edad, después de dos dosis, 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 2ª dosis y hasta 6 meses después de la 2ª dosis. La eficacia en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 91,3% (IC95%: 89,0-93,2); en el grupo de 16 a 64 años fue del 90,6% (IC95%: 87,9-92,7), en el grupo de 65 años o más la eficacia fue del 94,5% (IC95%: 88,3-97,8) y en el de 75 años o más del 96,2%, (IC95%: 76,9-99,9).

La eficacia en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, después de dos dosis, 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. Como con cualquier otra vacuna, Comirnaty puede no ofrecer una protección completa a todos los que la reciban y no se conoce la duración de la protección. Se comparó la inmunogenicidad en personas de 18 y más años un mes después de una dosis de recuerdo (3ª dosis), con la observada un mes después de la 2ª dosis de la vacuna, demostrando no inferioridad en los títulos de anticuerpos.

SPIKEVAX (Vacuna COVID-19 ARNm, Moderna) ^(40,41,42)

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 maquinaria celular produce

Spikevax (Moderna)	
<p>DISTRIBUCIÓN</p> <p>Vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (-25°C a -15°C). • Viales multidosis (10 dosis de 0,5ml (20 dosis de 0,25l)/ vial) 	<p>CENTRO DE ADMINISTRACIÓN</p> <p>Almacenamiento:</p> <p>Congelada (-25°C a -15°C) Los viales congelados deben usarse en un periodo máximo de 7 meses.</p> <p>Refrigerada (2 a 8°C) Los viales refrigerados deben usarse en un periodo máximo de 30 días.</p> <p>Para descongelar la vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descongelar en la nevera, a 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. <p>Después de descongelar, no volver a congelar de nuevo.</p> <p>Temperatura ambiente (máximo 25°C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desde que el vial se saca de la nevera (temperatura entre 8°C y 25°C) debe usarse como máximo en 24 horas. • Una vez que el vial se ha perforado, la totalidad de dosis deben administrarse en un máximo de 19 horas (entre 2°C y 25°C). • Desechar dosis no usadas si se supera el tiempo.
<p>DOSIS ASIGNADAS</p> <p>Sólo a centros logísticos identificados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicitud mínima de dosis una caja con 10 viales • Mantener a -20°C 	<p>ADMINISTRACIÓN</p> <p>Personas ≥12años de edad</p> <p>Pauta con 2 dosis de 0,5 ml (intervalo de 28 días entre dosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • No necesita reconstitución • Agite suavemente el vial antes de retirar una dosis. No agitar vigorosamente. • Administración intramuscular (IM). <p>Possibilidad de dosis de recuerdo de 0,25 ml</p>
<p>EFICACIA</p> <p>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%).</p>	<p>SEGURIDAD</p> <p>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%), náuseas/vómitos (23%), fiebre (15,5%), inflamación en el lugar de inyección (14,7%), siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo unos días tras la vacunación. Estas reacciones son más frecuentes tras la segunda dosis y su frecuencia disminuye con la edad.</p> <p>Además, se han observado casos muy raros de miocarditis y pericarditis</p> <p>También se han descrito reacciones cutáneas tardías cercanas al lugar de inyección que ocurren unos 7 días (entre 2 y 12 días) después de recibir la vacuna de Moderna y que fueron descritas como placas rosáceas edematosas, pruriginosas y dolorosas. Esta reacción puede aparecer antes tras la segunda dosis. Suelen resolverse en unos 5 días, pero en algunos casos pueden persistir hasta 21 días. Esta reacción tras la primera dosis no es una contraindicación para la administración de la segunda dosis.</p>

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 en aproximadamente 48 horas.

Pauta de vacunación

La vacuna se administra por vía intramuscular en una pauta de 2 dosis (de 0,5 ml en personas de 12 y más años de edad y de 0,25ml en niños de 6 a 11 años de edad) separadas al menos 28 días.

Si la 2ª dosis se aplicara antes de los 25 días, esa dosis no se tendrá en cuenta y se deberá administrar una nueva dosis (3ª dosis) a los 28 días de la 2ª dosis aplicada fuera de plazo.

Si se retrasa la 2ª dosis más allá del intervalo establecido, se administrará en ese momento, no siendo necesario reiniciar la pauta.

En personas de 12 o más años con inmunosupresión severa puede ser necesaria la administración de una 3ª dosis al menos 28 días después de la 2ª dosis. En personas de 6 a 11 años de edad con inmunosupresión severa puede valorarse la administración de una 3ª dosis o dosis adicional al menos 8 semanas después de la 2ª dosis.

En personas de 18 o más años de edad puede administrarse una dosis de recuerdo de Spikevax al me-

nos 5 meses después de la 2ª dosis. Esta dosis de recuerdo será de 0,25 ml (50 µg de ARNm), es decir, la mitad de la dosis habitual en cada administración de la pauta de primovacunación en personas de 12 o más años de edad (en este grupo de edad cada una de las dos dosis en primovacunación es de 0,5 ml y contiene 100 µg de ARNm).

La recomendación actual para cualquier persona con pauta incompleta de vacunación es la administración de una dosis de una vacuna de ARNm para completar la misma, independientemente de la vacuna administrada previamente. Además, en las personas en las que esté recomendada una dosis adicional o una dosis de recuerdo se les administrará una vacuna de ARNm, independientemente de la vacuna recibida como primovacunación.

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.

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

La seguridad de la vacuna Spikevax se ha evaluado principalmente en el estudio principal de fase 3, con 30.351 participantes de 18 años de edad o mayores, de los cuales 15.185 recibieron la vacuna y otros 15.166 un placebo; de ellos, más del 96% recibieron la 2ª dosis, con una mediana de seguimiento de 64 días tras la 2ª dosis.

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 2ª dosis y menos frecuentes a mayor edad de los vacunados.

También se han descrito reacciones cutáneas tardías cercanas al lugar de inyección que ocurren unos 7 días (entre 2 y 12 días) después de recibir la vacuna Spikevax y que fueron descritas como placas rosáceas edematosas, pruriginosas y dolorosas. Esta reacción puede aparecer antes de los 7 días tras la 2ª dosis. Suelen resolverse en unos 5 días, pero en algunos casos pueden persistir hasta 21 días. Esta reacción no es una contraindicación para la administración de la 2ª dosis. Como reacciones adversas raras, también se han observado parálisis facial y edema facial.

Eficacia frente a COVID-19

En el análisis primario de eficacia del estudio de fase 3 se incluyeron 28.207 participantes de 18 años de edad o mayores (14.134 en el grupo que recibió la vacuna y 14.073 en el grupo placebo), sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 hasta 14 días tras la 2ª dosis. El estudio se realizó en EE. UU. Los resultados presentados en participantes a partir de 18 años de edad señalan que se encontraron 11 casos confirmados de COVID-19 en el grupo vacunado y 185 casos en el grupo placebo a partir de 14 días tras la 2ª dosis. 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.

Vaxzevria (COVID-19 Vaccine Astra Zeneca) ^(43,44,45)

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 $2,5 \times 10^8$ 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 8 y 12 semanas (56 a 84 días). El intervalo mínimo en base a los ensayos clínicos para que la segunda dosis sea válida es de 21 días.

Si la segunda dosis se aplicara antes de los 21 días, esa dosis no se tendrá

en cuenta y se deberá administrar una nueva dosis (tercera dosis) entre 10 y 12 semanas de la segunda dosis aplicada fuera de plazo.

Si se retrasa la segunda dosis más allá de las 12 semanas (84 días), se administrará en ese momento, no siendo necesario reiniciar la pauta.

Tras la primovacunación (dos dosis de Vaxzevria administradas en el intervalo recomendado) se recomienda la administración de una dosis de recuerdo con una vacuna de ARNm (Comirnaty o Spikevax) a partir de los 3 meses.

Se han realizado varios estudios sobre intercambiabilidad entre las diferentes vacunas frente a la COVID-19. Tras los resultados del estudio CombiVacs, la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España recomendó que las personas menores de 60 años que recibieran una primera dosis con la vacuna Vaxzevria, de AstraZeneca se les administrara como segunda dosis la vacuna Comirnaty, de Pfizer/BioNTech, preferentemente a las 8-12 semanas tras la primera dosis. La recomendación actual para cualquier persona con pauta incompleta de vacunación es la administración de una dosis de una vacuna de ARNm para completar la misma, independientemente de la vacuna administrada previamente.

Además, en las personas en las que esté recomendada una dosis adicional o una dosis de recuerdo se les administrará una vacuna de ARNm, independientemente de la vacuna recibida como primovacunación.

Contraindicaciones y precauciones de uso

La vacuna está contraindicada en personas que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad al com-

Vaxzevria (AstraZeneca)	
DISTRIBUCIÓN Vacuna: <ul style="list-style-type: none"> • Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (2-8°C) • Viales multidosis <ul style="list-style-type: none"> ○ (10 dosis de 0,5ml / vial) • Cajas de 10 viales (100 dosis) 	CENTRO DE ADMINISTRACIÓN Almacenamiento: Refrigerada (2-8 °C) <ul style="list-style-type: none"> • Los viales refrigerados deben usarse en un periodo máximo de 6 meses A Tª ambiente <ul style="list-style-type: none"> • 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 transcurrido este tiempo, la vacuna debe desecharse.
DOSIS ASIGNADAS Sólo a centros logísticos identificados <ul style="list-style-type: none"> • Solicitud mínima de dosis una caja con 10 viales • Mantener a 2-8 °C 	ADMINISTRACIÓN Personas ≥60 años de edad Pauta con 2 dosis (de 0,5 ml) separadas entre 10 y 12 semanas <ul style="list-style-type: none"> • 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, a partir de 15 días tras la segunda dosis, se sitúa alrededor del 80%.	SEGURIDAD Los efectos adversos más frecuentes fueron sensibilidad en el lugar de inyección (63,7%), dolor en el lugar de inyección (54,2%), fatiga (53,1%), cefalea (52,6%), mialgias (44%), artralgias (26,4%), escalofríos (31,9%), náuseas (21,9%), fiebre (7,9%) siendo mayoritariamente de intensidad leve o moderada y desapareciendo unos días tras la vacunación. Estas reacciones son más leves y menos frecuentes tras la segunda dosis. Las personas de mayor edad presentaron menor frecuencia de reacciones adversas y de intensidad leve. Existe un riesgo muy infrecuente de trombosis con trombocitopenia, sobre todo en personas menores de 60 años y mujeres. También se han producido algunos casos del síndrome de fuga capilar, con una frecuencia no conocida. De forma muy rara se han observado casos de Síndrome de Guillain-Barré. Se puede utilizar paracetamol como tratamiento profiláctico o sintomático para reducir estos síntomas, sin que su uso interfiera en la respuesta inmune ¹³⁹ .

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

puesto activo o a cualquiera de los expicientes.

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 Medicamen-

tos 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), y por lo tanto de desarrollar síndrome de trombosis con trombocitopenia.

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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (>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. Otras reacciones adversas raras son el síndrome de fuga capilar (SFC) y el síndrome de Guillain-Barré. El SFC se ha notificado con una frecuencia muy rara y en la mayoría de los casos en los primeros días después de la vacunación; algunos tuvieron desenlace mortal. En algunos casos eran personas con antecedentes conocidos de SFC, se ha contraindicado la administración de estas vacunas a estas personas.

Eficacia frente a COVID-19

Los resultados presentados en participantes a partir de 18 años de edad señalan que se encontraron 64 casos confirmados de COVID-19 en el grupo vacunado y 154 casos en el grupo

control a partir de 15 días tras la 2ª dosis. La eficacia en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, en los que se administró con un intervalo entre dosis de 4 a 12 semanas, fue del 59,5% (IC95%: 45,8%-69,7%).

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%).

COVID-19 Vaccine Janssen ⁽⁴⁶⁾

Es una vacuna monovalente recombinante compuesta por un vector de

COVID-19 Vaccine Janssen	
<p>DISTRIBUCIÓN</p> <p>Vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Directamente desde el distribuidor al centro logístico seleccionado (congelada a -25°C a -15°C o refrigerada a 2°C y 8°C) Viales multidosis (al menos 5 dosis de 0,5ml / vial) 	<p>CENTRO DE ADMINISTRACIÓN</p> <p>Almacenamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Congelada (-25°C a -15°C) Los viales deben usarse un período máximo de 2 años Refrigerada (2°C a 8°C) Los viales refrigerados deben usarse en un período máximo de 3 meses. <p>Para descongelar la vacuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> En la nevera, entre 2°C a 8°C, durante 12 horas si es una caja completa de 10 viales o 2 horas los viales individuales. A temperatura ambiente (máximo 25°C), para su uso inmediato, durante unas 2 horas si es una caja completa de 10 viales o 1 hora en caso de viales individuales. <p>Después de descongelar no se puede volver a congelar.</p> <p>Temperatura ambiente (entre 9°C y 25°C)</p> <ul style="list-style-type: none"> Desde que el vial se saca de la nevera (2°C-8°C) 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.
<p>DOSIS ASIGNADAS</p> <p>Sólo a centros logísticos identificados.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) 	<p>ADMINISTRACIÓN</p> <p>Personas ≥18 años</p> <p>Pauta con 1 dosis de 0,5 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> No necesita reconstitución. Girar suavemente el vial en posición vertical durante 10 segundos, sin agitar. Administración intramuscular (IM).
<p>EFICACIA</p> <p>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).</p> <p>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</p>	<p>SEGURIDAD</p> <p>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. Existe un riesgo muy infrecuente de trombosis con trombocitopenia, sobre todo en personas menores de 60 años y mujeres.</p> <p>También se han producido algunos casos del síndrome de fuga capilar, con una frecuencia no conocida.</p> <p>De forma muy rara se han observado casos de Síndrome de Guillain-Barré.</p>

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

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, contri-

buyendo 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-CoV2.

Pauta de vacunación

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

Tras la primovacunación se recomienda la administración de una dosis de recuerdo con una vacuna de ARNm (Comirnaty o Spikevax) a partir de los 3 meses.

Contraindicaciones y precauciones de uso

La vacuna está contraindicada en personas que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad al componente 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 induci-

da por heparina, pero no está contraindicada en personas en tratamiento con heparina.

Reacciones adversas

La seguridad de COVID-19 Vaccine Janssen se ha evaluado principalmente en el estudio de fase III, con 21.895 participantes de 18 años de edad o mayores que recibieron la vacuna; con una mediana de seguimiento de 2 meses, y en 11.948 adultos de más de 2 meses tras la administración de la vacuna.

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.

Eficacia frente a COVID-19

En el análisis de eficacia del estudio de fase III se incluyeron 44.325 participantes de 18 años de edad o mayores (21.895 en el grupo que recibió la vacuna y 21.888 en el grupo placebo), la mayoría con serología frente a COVID-19 negativa. El estudio se realizó en EE. UU., Sudáfrica y América Latina.

Los resultados presentados en participantes a partir de 18 años de edad señalan que se encontraron 116 casos confirmados de COVID-19 en el grupo vacunado y 348 casos en el grupo placebo a partir de 14 días tras la administración. 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).

Vacuna Nuvaxovid (Novavax) ^(47, 48)

El 20 de diciembre 2021, la Comisión Europea autorizó la vacuna Nuvaxovid, del laboratorio Novavax (también conocida como NVX-CoV2373), para la prevención de la enfermedad causada por SARS-CoV2 en personas a partir de 18 años y es la primera vacuna autorizada basada en una plataforma de proteínas. Es la quinta vacuna autorizada en la Unión Europea (UE) y próximamente se dispondrá de dosis en España. Esta vacuna contiene proteína S del SARS-CoV-2, producida mediante tecnología de recombinación de ADN utilizando un sistema de expresión del baculovirus en una línea celular de insectos que se deriva de células Sf9 de la especie *Spodoptera frugiperda*, y adyuvante Matrix-M. La eficacia de la vacuna se ha evaluado en varios estudios. En un estudio la eficacia de Nuvaxovid frente a la aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis fue del 90,4% (IC95%: 82,9%-94,6%), sin ningún caso grave entre los participantes que recibieron la vacuna

Las reacciones adversas encontradas con mayor frecuencia fueron generalmente de intensidad leve a moderada (sensibilidad y dolor en el lugar de inyección, fatiga, mialgias y cefalea, etc.) y que se resuelven en aproximadamen-

te 2 días. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente a menor edad de los participantes.

Teniendo en cuenta los resultados de estos ensayos clínicos, se propone la utilización de esta vacuna para personas que tenían contraindicadas las vacunas disponibles o que han recibido vacunación incompleta por reacciones adversas graves a las vacunas de ARNm por antecedentes de alergia a alguno de sus componentes y por otras indicaciones médicas que recomiendan evitar la vacunación con estas vacunas u otras circunstancias.

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

A lo largo de la pandemia se han ido describiendo diferentes variantes de SARS-CoV-2; las variantes de mayor impacto para la salud pública (VOC) son aquellas más transmisibles, más virulentas o que pueden escapar, total o parcialmente, al efecto de los anticuerpos adquiridos tras la infección natural o la vacunación con variantes previas.

Con respecto a las cepas circulantes, la variante ómicron sigue siendo la dominante en España. Esta variante se caracteriza por una mayor capacidad de escape inmune que variantes previas, el incremento en la transmisibilidad y la menor gravedad de los casos. Según el último informe semanal del CCAES publicado el 13 de septiembre con la actualización de variantes, mediante secuenciación de muestras aleatorias, en la semana 36 de 2022 (04 a 11 de Septiembre del 2022) el porcentaje de ómicron se sitúa en 100%. Los linajes predominantes son BA.5 y los derivados de BA.5. Los cribados aleatorios mediante PCR específica para los linajes BA.4 y BA.5 detectaron en la semana

38 de 2022 (19-25 de Setiembre) porcentajes que oscilaron en las diferentes CCAA entre el 88,2% y el 100%. Esa misma semana, para el linaje BA.2, se encontró entre el 0% y el 11,8%. En los análisis en aguas residuales, se encontró un predominio de BA.3/BA.4/BA.5 a nivel nacional ⁽⁵⁰⁾.

Hasta el momento no se han observado diferencias en la gravedad de los casos para ninguno de ellos.

Aunque algunos artículos muestran un descenso de la efectividad frente a la hospitalización con el paso del tiempo, los últimos informes sobre la efectividad vacunal en España mostraban, en mayo de 2022, una alta efectividad (85-90%) frente a hospitalización y defunción en mayores de 60 años, a pesar de la ligera caída con el paso del tiempo desde la vacunación, mayor en personas de 80 y más años ⁽⁵¹⁾. En un reciente estudio basado en la vigilancia centinela de IRAG en España que ha estimado la efectividad frente a hospitalización por COVID-19 en periodos de circulación de las variantes alfa, delta y ómicron, se ha observado una menor efectividad en el periodo de circulación de la variante ómicron relacionada con una pérdida de efectividad con el tiempo desde la vacunación. Los resultados muestran el beneficio de las dosis de recuerdo frente a COVID-19 grave, especialmente en los primeros meses tras la vacunación (89-92%). Otros estudios de efectividad realizados en otros países, como Reino Unido, también muestran la alta efectividad de las dosis de recuerdo en la protección frente a hospitalización por los sublinajes BA.4 y BA.5 ⁽⁵²⁾.

En relación con papel de la inmunidad híbrida (por vacunación y por inmunidad natural) hay que considerar que las personas que han tenido una infec-

ción por SARS-CoV-2 se pueden beneficiar de la vacunación, ya que se ha observado que la respuesta inmunológica en futuras exposiciones al SARS-CoV-2 es más robusta y también más amplia comparada con la que se alcanza en personas que han recibido vacuna o que solo han pasado la infección, y con mejor protección frente a nuevas variantes y subvariantes ⁽⁵³⁾.

8.6. Vacunas COVID-19 adaptadas a nuevas variantes

Las vacunas autorizadas hasta el momento confieren niveles más altos de protección frente a la enfermedad grave que frente a la infección por SARS-CoV-2, observándose una disminución a partir de los seis meses.

Las autoridades regulatorias mundiales reconocen que las vacunas monovalentes hasta ahora disponibles continúan ofreciendo protección frente a hospitalización y el fallecimiento, recomendando, por tanto, su uso en series primarias y dosis de recuerdo ⁽⁵⁴⁾. Recientemente, se han autorizado en la Unión Europea tres vacunas adaptadas a las nuevas variantes de ómicron circulantes. Estas vacunas adaptadas son vacunas de ARNm bivalentes frente a la cepa original y la variante BA.1 (de las compañías Pfizer y Moderna) y frente a la cepa original y la variante BA.4/BA.5 (Pfizer). Estos tipos de vacuna ofrecen protección tanto frente a las variantes BA.1 y BA4/5 como frente a las variantes que circularon con anterioridad.

Las nuevas vacunas frente a COVID-19 adaptadas, disponibles en nuestro medio en este momento autorizadas para la administración de dosis de recuerdo son las siguientes: Sipkevax bivalente Original/Omicron BA.1 y Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Las vacunas

adaptadas funcionan de la misma manera que las vacunas originales; incluye una secuencia de ARNm que codifica para la proteína S del virus original y una secuencia de ARNm que codifica para la proteína S de la variante BA.1 de ómicron.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 y Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1 está indicada como dosis de recuerdo para la inmunización activa frente a COVID-19 causada por SARS-CoV-2 en individuos de 12 años de edad y mayores que han recibido al menos una primovacunación frente a COVID-19.

La dosis de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es de 0,3 ml y se debe administrar por vía intramuscular, preferiblemente en deltoides. La dosis de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 es de 0,5 ml administrada por vía intramuscular. El lugar más adecuado también es el músculo deltoides del brazo.

Los estudios demostraron que Comirnaty Original/Omicron BA.1 y Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1 pueden desencadenar fuertes respuestas inmunitarias contra Omicron BA.1 y la cepa SARS-CoV-2 original en personas previamente vacunadas. En particular, fueron más eficaces para desencadenar respuestas inmunitarias contra la subvariante BA.1 que las vacunas originales^(55,56).

La evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA sobre Comirnaty Original/Omicron BA.1 se basa en los siguientes estudios; un estudio en adultos mayores de 55 años que habían recibido previamente 3 dosis de Comirnaty (vacunación primaria y un refuerzo) encontró que la respuesta inmune a la

subvariante Omicron BA.1 fue mayor después de una segunda dosis de refuerzo de Comirnaty Original/Omicron BA.1 que después de una segunda dosis de la vacuna Comirnaty original (medida por el nivel de anticuerpos contra Omicron BA.1). Además, la respuesta inmunitaria a la cepa SARS-CoV-2 original fue comparable para ambas vacunas. En el estudio participaron más de 1.800 personas, de las cuales unas 300 recibieron Comirnaty Original/Omicron BA.1 en su composición final. Otros datos de un estudio en el que participaron más de 600 personas de entre 18 y 55 años que habían recibido previamente 3 dosis de Comirnaty mostraron que la respuesta inmunitaria a Omicron BA.1 fue mayor en las personas que recibieron un refuerzo con una vacuna que solo contenía Omicron BA.1 componente que en los que recibieron un refuerzo con la vacuna Comirnaty original. Sobre la base de estos datos, se concluyó que la respuesta inmunitaria a Omicron BA.1 después de un refuerzo con Comirnaty Original/Omicron BA.1 en personas de 18 a 55 años sería al menos igual a la de las personas mayores de 55 años.

La eficacia de la dosis de recuerdo de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 es inferida de la inmunogenicidad de la vacuna adaptada Omicron BA.1. Los datos disponibles de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se basan sobre todo en datos sobre su calidad y proceso de fabricación, que confirmaron que cumple con los estándares de calidad de la UE. Además, los datos de inmunogenicidad (la capacidad de la vacuna para desencadenar una respuesta inmunitaria) proporcionaron evidencia de apoyo de que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 desencadena una inmunidad adecuada contra las cepas a las que

se dirige. Basándose en todos estos datos, el CHMP concluyó que se espera que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sea más eficaz que Comirnaty para desencadenar una respuesta inmunitaria contra las subvariantes BA.4 y BA.5.

Respecto a Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1 se realizaron los siguientes estudios; uno en el que participaron más de 800 adultos a partir de los 18 años. El estudio encontró que una dosis de refuerzo de Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1 indujo una respuesta inmunitaria más fuerte contra la cepa SARS-CoV-2 y la subvariante Omicron BA.1 en comparación con una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax original. El estudio comparó el nivel de anticuerpos en personas vacunadas previamente con una serie primaria y una dosis de refuerzo de Spikevax, y que recibieron una segunda dosis de refuerzo de Spikevax o Spikevax bivalente Original/Omicron BA.1. Con los datos clínicos y preclínicos existentes se puede concluir que las vacunas de Moderna BA.1 y Pfizer BA.4/5 (vacunas disponibles actualmente) son dos alternativas adecuadas y no hay evidencia para favorecer a una u otra.

Los efectos secundarios observados con las vacunas adaptadas fueron comparables a los observados con las originales y, por lo general, fueron leves y de corta duración.

Por otro lado, sigue siendo un objetivo prioritario lograr una alta cobertura en los grupos más vulnerables, independientemente de su historial de infección, ya que las dosis de recuerdo están asociadas con una mayor protección contra la variante ómicron y algunas de sus subvariantes ⁽⁵⁷⁾.

8.7. Recomendaciones oficiales de vacunación

El 18 de diciembre de 2020 la Comisión de Salud Pública aprobó la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. En ella se recogían los criterios de priorización, los grupos de población por orden de priorización y los aspectos que deberían considerarse para que la vacunación se realizase de la mejor manera posible en función de la disponibilidad de vacunas. El 27 de diciembre de 2020, se inició la vacunación frente a COVID-19 en España. El objetivo inicial de la Estrategia fue reducir la morbimortalidad por COVID-19, teniendo en cuenta la limitada disponibilidad de vacunas y la evolución continua del conocimiento sobre aspectos fundamentales de esta enfermedad.

En el documento de la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España, se describe que ciertas condiciones predisponen a las personas que tienen 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 condiciones ⁽⁵⁸⁾. 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 Na-

cional sobre el SIDA, se han valorado las diferentes condiciones que pueden considerarse de muy alto riesgo. Las personas de muy alto riesgo tienen una respuesta inmune inferior a la de la población general tras las pautas convencionales de las vacunas frente a COVID-19 y por tanto, una menor efectividad de la vacunación y un incremento del riesgo de clínica grave y fallecimiento. Además, es más probable que trasmitan el virus a sus contactos domiciliarios. Así mismo tras una infección por SARS-CoV-2, los pacientes inmunodeprimidos muestran una seroconversión disminuida o retrasada, un aumento de la excreción vírica y una disregulación inmune mantenida. Es bastante plausible, por otra parte, que padezcan una infección tras la vacunación (breakthrough) y que la efectividad de la vacuna sea inferior respecto a los inmunocompetentes y también hay que tener en cuenta que en los pacientes inmunodeprimidos en los cuales persiste la infección por SARS-CoV-2 pueden generar nuevas variantes de SARS-CoV-2 más transmisibles o más virulentas ^(59, 60).

La circulación de diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 con diversas mutaciones, algunas en determinadas regiones de la proteína S, pueden aumentar su capacidad de circulación e infección y, potencialmente, disminuir la efectividad de las vacunas disponibles. En los últimos meses se observó que la variante ómicron que predomina actualmente tenía una mayor capacidad de transmisión y de escape al sistema inmune respecto a la variante delta, que a su vez era más transmisible que la cepa original de Wuhan y la variante alfa ⁽⁶¹⁾. La evidencia sobre la deficiente respuesta inmune a la vacunación en algunas personas inmunocomprometidas así como la pérdida de

la efectividad con el tiempo en determinados grupos de población hizo que a partir de septiembre de 2021 se recomendara la administración de una dosis adicional para completar la primovacuna a las personas de muy alto riesgo y de una dosis de recuerdo a las personas de 70 y más años de edad y a personas internas en centros residenciales de mayores. Posteriormente, se amplió la recomendación de administrar una dosis de recuerdo a toda la población de 18 y más años de edad. En personas de alto riesgo se recomendó una dosis adicional en febrero de 2022⁽⁶²⁾. Era importante distinguir entre dosis de recuerdo, para personas que respondieron a la primovacuna, y dosis adicional, para personas con el sistema inmune debilitado que no respondieron adecuadamente a la primovacuna.

Las dosis de recuerdo se administrarían a personas vacunadas para restaurar la protección si se pierde con el tiempo. Las dosis adicionales formarían parte de la pauta de primovacuna y se administrarían a personas que, por tener el sistema inmune debilitado, no alcanzan el nivel de protección adecuado a la pauta establecida de vacunación para la población general. En todas las personas, la vacunación adicional se realizará con vacuna ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,5 ml de Spikevax) y con una separación de al menos 28 días tras la segunda dosis. En las personas que se vacunaron con Vaxzevria o Janssen la dosis adicional se realizará con vacuna ARNm. Recibirán una dosis adicional de vacuna los pacientes que en los dos años anteriores hayan sido receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T siempre que tras el procedimiento hubieran recibido dos dosis de vacunas COVID-19. En el caso de trasplante re-

ciente, que previo al mismo hubiera recibido dos dosis de vacuna COVID-19, se recomienda comenzar la pauta de vacunación desde el principio e independientemente de las dosis recibidas con anterioridad, comenzando entre dos y seis meses tras el procedimiento. En el caso de no haber recibido previamente vacunas COVID-19, el esquema de vacunación será de tres dosis. En las personas que reciben tratamiento inmunosupresor la dosis adicional puede administrarse durante el tratamiento, a ser posible, 15 días antes del ciclo de medicación que le corresponda. Dada la larga duración y el poder inmunosupresor de algunos de los fármacos, los pacientes se seguirán considerando inmunodeprimidos durante un periodo de 3 meses (6 meses en el caso de recibir Rituximab) posterior a haber recibido la medicación. Las personas que durante este periodo tras el tratamiento hubieran recibido dos dosis de vacuna (y, por tanto, durante el periodo de inmunosupresión explicitado), serán candidatos a recibir una dosis adicional (tercera dosis).

Las dosis de recuerdo se administran a personas vacunadas para reforzar la inmunidad humoral si se pierde con el tiempo.

Se administrará una dosis de recuerdo con vacunas de ARNm (0,3 ml de Comirnaty o 0,25 ml de Spikevax –la mitad de la dosis habitual en primovacuna-), independientemente de la vacuna utilizada en la primovacuna- ción, a:

- Personas internas en residencias de mayores u otros centros sanitarios y sociosanitarios.
- Personas de 18 y más años de edad, priorizando la vacunación de las personas de 40 y más años, las personas con condi-

ciones de riesgo y aquellas que hace más tiempo que recibieron la primovacuna- ción.

- Personal sanitario y sociosanitario.
- Personas vacunadas con pauta homóloga de Vaxzevria.
- Personas vacunadas con la vacuna de Janssen.
- Personas que hayan recibido vacunas no autorizadas por la EMA ni disponibles en España (tanto las autorizadas por la OMS para su uso de emergencia como las que no lo están).
- Personas que recibieron una dosis adicional de vacuna de ARNm por estar incluidas en la Tabla 1 o ser personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores.
- Personas que por razones administrativas (como las que realizan viajes internacionales por motivos de estudios o laborales) requieren la administración de dosis de recuerdo (justificando su necesidad).

El intervalo para dosis de recuerdo desde la vacunación completa con vacunas de ARNm será de 5 meses desde la última dosis administrada en primovacuna- ción si se administró una vacuna de ARNm en la pauta de primovacuna- ción, o una vacuna no autorizada por la EMA. En caso de haber recibido una dosis de vacuna de Janssen o dos dosis de Vaxzevria como primovacuna- ción, la dosis de recuerdo se podrá administrar a partir de los 3 meses. ^(63, 64,65)

A 9 de septiembre de 2022, el 54,7% de la población general y el 65,8% de las personas con 18 o más años de edad ha recibido una dosis de recuerdo tras la primovacuna- ción.

Desde marzo de 2022, se ha seguido estrechamente la situación epidemiológica de COVID-19 en la población más vulnerable (a partir de 60 años), con la intención de actualizar las recomendaciones de vacunación en relación a la administración de una nueva dosis de recuerdo. Así, el 21 de julio 2022 la Comisión de Salud Pública (CSP) acordó las Recomendaciones provisionales de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España, en las que se planteó la administración de una dosis de recuerdo frente a COVID-19 en el otoño-invierno a la población de 60 y más años de edad, a las personas internas en residencias de mayores y a aquellas con condiciones de riesgo, independientemente del número de dosis recibidas y del número de infecciones previas, al menos 5 meses desde la última dosis de vacuna. También se recomendó la administración de una dosis de recuerdo al personal sanitario y socio-sanitario.

8.7.1. Recomendaciones de vacunación para el otoño de 2022.

Completar la pauta de primovacuna-ción frente a COVID-19

Es importante recordar a la población que inicie o complete, cuanto antes y según cada caso, la pauta de primovacuna-ción recomendada para su edad, incluso aunque haya pasado la enfermedad.

Vacunación con dosis de recuerdo frente a COVID-19 en otoño de 2022

Se realizan las siguientes recomendaciones en las poblaciones más vulnerables a padecer enfermedad grave por COVID-19:

Se recomienda la administración de una dosis de recuerdo frente a COVID-19 a la población de 60 y más años de edad, a las personas internas en residencias de mayores y otros centros de discapacidad y a aquellas con condiciones de riesgo (ver tabla 1). La dosis de recuerdo se administrará independientemente del número de dosis recibidas con anterioridad, al menos 5 meses desde la última dosis administrada. La infección reciente no es una contraindicación ni una precaución para la vacunación frente a COVID-19. Se ha observado una mejor respuesta a la vacunación cuando se respeta un intervalo de tiempo entre la infección previa y la vacunación^(66,67). Por ello, en el caso de una infección reciente (con diagnóstico registrado) en personas de 80 y más años de edad, residentes en centros de mayores y personas con alto grado de inmunosupresión se recomienda la administración de la dosis de recuerdo respetando un periodo de 3 meses tras la infección. En el resto de personas de este grupo el intervalo será de al menos 5 meses tras la infección. Esto incluye a las personas con síntomas prolongados posteriores a la COVID-19. Aquellas personas que no hubieran completado la primovacuna-ción (incluida la dosis adicional en personas con inmunosupresión), la completarán lo antes posible. En las personas convivientes con aquellas que tienen alto grado de inmunosupresión también se recomienda la administración de una dosis de recuerdo.

También se recomienda la administración de una dosis de recuerdo frente a COVID-19 al personal de los centros, servicios y establecimientos sanitarios, tanto de atención primaria como hospitalaria, pública y privada, personas que trabajan en los servicios de emergencias sanitarias en contacto con pacien-

Tabla 1. Condiciones de riesgo consideradas para la vacunación con dosis de recuerdo frente a COVID-19

- Personas menores de 60 años de edad (ver límite inferior de edad en función de la considerada en la ficha técnica de las vacunas disponibles) con enfermedades crónicas cardiovasculares, neurológicas o respiratorias, incluyendo displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma.
- Personas menores de 60 años de edad (ver límite inferior de edad en función de la considerada en la ficha técnica de las vacunas disponibles) con:
 - diabetes mellitus
 - obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 en adultos, ≥ 35 en adolescentes o ≥ 3 DS en la infancia)
 - enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico
 - hemoglobinopatías y anemias
 - hemofilia, otros trastornos de la coagulación y trastornos hemorrágicos crónicos, así como receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples
 - asplenia o disfunción esplénica grave
 - enfermedad hepática crónica, incluyendo alcoholismo crónico
 - enfermedades neuromusculares graves
 - inmunosupresión (incluyendo las inmunodeficiencias primarias y la originada por la infección por VIH, por fármacos –incluyendo tratamiento con eculizumab-, en los receptores de trasplantes y déficit de complemento).
 - cáncer y hemopatías malignas
 - implante coclear o en espera del mismo
 - fístula de líquido cefalorraquídeo
 - enfermedad celíaca
 - enfermedad inflamatoria crónica
 - trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras. Se hará un especial énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico periódico o que hayan sido hospitalizadas en el año precedente.
- Personas institucionalizadas de manera prolongada
- Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación y mujeres durante el puerperio (hasta los 6 meses tras el parto y que no se hayan vacunado durante el embarazo en esta temporada 2022-2023)
- Convivientes con personas con alto grado de inmunodepresión

tes y personal de residencias de mayores o de atención a la discapacidad, por su mayor exposición y posibilidad de transmisión a personas altamente vulnerables, y por la necesidad de garantizar el funcionamiento del sistema sanitario y sociosanitario, sobre todo en los momentos de mayor sobrecarga asistencial. Se administrará la dosis de recuerdo al menos 5 meses desde la última dosis de vacuna recibida o desde la última infección

Se priorizará la vacunación en residencias de mayores y otros centros de atención a la discapacidad y la población de 80 y más años.

La dosis de recuerdo de esta campaña de otoño se realizará con las nuevas vacunas de ARNm bivalentes. Estas vacunas generan protección frente a las subvariantes de ómicron, incluidas BA.4 y BA.5, así como frente a otras variantes que circularon con anterioridad.

8.8. Personas con inmunosupresión que no responden a la vacunación

Algunas personas con condiciones de muy alto riesgo que inducen gran inmunosupresión o que han recibido tratamiento inmunosupresor con algunos fármacos inmunomoduladores biológicos, presentan una respuesta inmune insuficiente o nula por tener el sistema inmune debilitado, tanto tras la dosis adicional necesaria para completar la primovacuna como tras la dosis de recuerdo, por lo que quedarían sin estar protegidos frente a enfermedad grave tras exponerse a SARS-CoV-2. En estos grupos de población con inmunosupresión grave, ya sea por su patología de base o por recibir tratamiento con fármacos inmunosupresores, la vacunación frente a COVID-19 no ga-

rantiza la respuesta buscada y la inmunización pasiva mediante la administración de fármacos con indicación de uso para profilaxis preexposición puede ser la alternativa para proporcionar la protección frente a una posible infección por el virus SARS-CoV-2. En ningún caso se considerará estos fármacos como sustitutos de la vacunación. Dada la predominancia actual de la variante ómicron, solo hay un posible fármaco Evusheld (combinación de los anticuerpos monoclonales cilgavimab y tixagevimab) que muestra eficacia como profilaxis preexposición según estudios recientes⁽⁶⁹⁾. Recientemente se ha actualizado la ficha técnica a nivel de la Unión Europea, incluyendo nuevos datos de la actividad de neutralización in-vitro. La posología en profilaxis preexposición se mantiene, 300mg de Evusheld (150mg cilgavimab y 150mg tixagevimab). Por lo tanto, se mantiene la recomendación de administración una dosis de 300 mg de Evusheld® a los 6 meses después de la primera administración.

La evidencia reciente sugiere que la vacunación y la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales no son excluyentes una de la otra y se recomienda administrar anticuerpos monoclonales a partir del día 15 tras la vacunación. Las vacunas COVID-19 pueden administrarse en cualquier momento después de la administración de Evusheld.

Personas con alto grado de inmunosupresión que recibieron Evusheld® Las personas que recibieron Evusheld y mantienen la indicación del fármaco deberán recibir otra dosis del fármaco a partir de los 6 meses después de la primera administración. La administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en las personas que reciben Evusheld se realizará

según valoración médica individualizada. Las vacunas COVID-19 pueden administrarse a la vez o en cualquier momento después de la administración de Evusheld.

8.9. Coberturas de vacunación

Entre el 27 de diciembre de 2020 y el 05 de Octubre de 2022 se ha notificado al Registro de vacunación COVID-19 del SNS la administración de un total de 95.796.340 dosis. Un 93,1% de la población de 12 y más años de edad

(39.268.068 personas) ha recibido al menos 1 dosis, y el 92,8% (39.156.977 personas) ha completado la pauta de primovacuna (99% de las personas con 80 y más años, 95,4% de las personas con 40 y más años, y 84,6% de las personas entre 20-29 años). Además, el 54,8% (25.994.204) de la población han recibido una dosis de refuerzo (92,5% de las personas con 80 y más años, 80,9% de las personas de 40 y más años, y un 40,5% de las personas entre 20-29 años) ⁽⁶⁹⁾.

Bibliografía

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947.3>
2. IMFBlog. The great lockdown: Worst economic downturn since the great depression. 2020. <https://blogs.imf.org/2020/04/14/the-great-lockdown-worst-economic-downturn-since-the-great-depression/>. Accessed 10 Sept 2020.
3. WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2020. <https://covid19.who.int/>. Accessed 14 Dec 2020.
4. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RNVE), ed. (11 de febrero de 2020). «Primeros casos investigados en España por COVID-2019. Informe COVID-2019 nº 1. 11 de febrero de 2020»
5. «Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19» (PDF). Boletín Oficial del Estado (Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado) (67): 25390–25400. 14 de marzo de 2020. ISSN 0212-033X.
6. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 14 de Setiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/situation-reports>
7. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
8. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
9. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. marzo de 2020;579(7797):18-9.
10. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
11. Song Tang, Yixin Mao, Rachael M. Jones, Qiyue Tan, John S. Ji, Na Li, Jin Shen, Yuebin Lv, Lijun Pan, Pei Ding, a Xiaochen Wang, Youbin Wang, C. Raina MacIntyre and Xiaoming Shi, Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. Environ Int. 2020 Nov; 144: 106039. Published online 2020 Aug 7. doi: 10.1016/j.envint.2020.106039
12. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, Hartman A, Weaver SC, Plante KS, et al. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. Emerg Infect Dis [Internet]. septiembre de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];26(9):2168-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454081/>
13. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [citado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
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](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30837-9/fulltext)
15. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 27 May 2020 [internet publication]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>.

16. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al.; Public Health–Seattle and King County and CDC COVID-19 Investigation Team. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2081-2090. doi: 10.1056/NEJMoa2008457.
17. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al.; the Public Health–Seattle and King County, EvergreenHealth, CDC COVID-19 Investigation Team. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 2020 Mar 27; doi: 10.1056/NEJMoa2005412. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121761/>
18. World Health Organization. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance. 16 December 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-n-cov-surveillanceguidance-2020.8>
19. Nicolás Sebastián Rocchetti, Marisel Andrea Colautti, Delia Inés Amarilla, Mario Rovere. Efectos colaterales de la pandemia por Covid-19 para la salud pública. Volumen 94 - 7 de octubre de 2020.
20. Nicolás Arregui, Lucy Liu y William Oman. Cinco gráficos sobre la economía española y respuesta de España a la COVID-19. Departamento de Europa del FMI
21. Gustafson CE, Chulwoo K, Weyand C, et al. Influence of immune aging on vaccine responses. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1309–21
22. Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. 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.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm
23. Mazagatos C, Monge S, Olmedo C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccination in preventing infections, hospitalizations and mortality in elderly residents in long-term care facilities (LTCF) in Spain. *Euro Surveill.* 2021;26(24);pii=2100452
24. Actualización nº 80. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) en Centros Residenciales. 4/9/2022
25. Adelinacohe. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: early international evidence [Internet]. Resources to support community and institutional LongTerm Care responses to COVID-19. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-carehomes-early-international-evidence/>
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID19) in the EU/EEA and the UK – ninth update [Internet]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessmentcoronavirusdisease-2019-covid-19-pandemic-ninth-update>
27. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 27 de marzo de 2020
28. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med.* 24 de abril de 2020.
29. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España a 5 Octubre de 2022. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Situación de COVID-19 en España.
30. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265–9.
31. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020;27(3):325–8.
32. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8): 727–33.

33. Du L, Yang Y, Zhou Y, Lu L, Li F, Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for anti-virals. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(2):131–43.
34. Dan-Dan Li and Qi-Han Li*SARS-CoV-2: Vaccines in the pandemic era. Li and Li. *Military Medical Research* (2021) 8:1. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00296-y>
35. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med*. 2020;382: 1969–73.
36. Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, Czudnochowski N, Alexandra C, Walls AC, et al. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology, *Cell*. 2020;183: 1024–42.
37. 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>.
38. Ficha técnica COMIRNATY. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf
39. 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
40. Ficha técnica SPIKEVAX. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf
41. COVID-19 Vaccine Moderna: EPAR Public Assessment Report. European Medicine Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessmentreport_en.pdf
42. Moderna COVID-19 Vaccine EUA Fact Sheet for Healthcare Providers. US Food & Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144637/download>
43. Ficha técnica vacuna Vaxzevria Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccineastrazeneca-epar-product-information_es.pdf
44. 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 .
45. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)
46. Ficha técnica vacuna Janssen. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_es.pdf
47. European Medicines Agency (EMA). Nuvaxovid Product information. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-productinformation_en.pdf
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa AEMPS, 36/2021, La EMA recomienda la autorización de la quinta vacuna frente a la COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2021-2/la-ema-recomienda-la-autorizacionde-la-quinta-vacuna-frente-a-la-covid-19>
49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 23 de junio de 2022. La EMA recomienda la autorización de la sexta vacuna frente a la COVID-19.
50. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. 10 de octubre de 2022

51. Ministerio de Sanidad y Centro Nacional de Epidemiología. Seguimiento de la efectividad de la vacunación frente a hospitalización y fallecimiento por COVID-19 en España Informe de mayo de 2022. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Otros_Informes_COVID-19/Informes_Periodicos_Seguimiento_Vacunaci%C3%B3n_COVID-19/Informe%20vacunas_CNE_2205_Mayo.pdf
52. Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, et al. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against severe disease with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.08.31.22279444>
53. Cheng S, Pun Mok Ch, Chan K et al. SARS-CoV-2 Omicron variant BA.2 neutralisation in sera of people with Comirnaty or CoronaVac vaccination, infection or breakthrough infection, Hong Kong, 2020 to 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(18):pii=2200178
54. Monge S, Rojas-Benedicto A, Olmedo C, Martín-Merino E, Mazagatos C, Limia A, Sierra MJ, Larrauri A, Hernán MA. Effectiveness of a second dose of an mRNA vaccine against SARS-CoV-2 Omicron infection in individuals previously infected by other variants. *Clin Infect Dis.* 2022 Jun 10:ciac429. doi: 10.1093/cid/ciac429. Epub ahead of print.
55. EMA. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU. 01/09/2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>
56. EMA. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval. 12/09/2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>
57. Monge S, Rojas-Benedicto A, Olmedo C, Martín-Merino E, Mazagatos C, Limia A, Sierra MJ, Larrauri A, Hernán MA. Effectiveness of a second dose of an mRNA vaccine against SARS-CoV-2 Omicron infection in individuals previously infected by other variants. *Clin Infect Dis.* 2022 Jun 10:ciac429. doi: 10.1093/cid/ciac429. Epub ahead of print.
58. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad, 11 Mayo 2021. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunacione/covid19/docs/COVID-19_EstrategiaVacunacion.pdf.
59. Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, et al. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Oct 28;28(2):163–77. doi:10.1016/j.cmi.2021.09.036. Epub ahead of print. PMID: 35020589; PMCID: PMC8595936
60. Caillard S, Thauat O, Benotmane I, et al. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med.* 2022 Jan 11: L21-0598. doi: 10.7326/L21-0598. Epub ahead of print. PMID: 35007148; PMCID: PMC8754215. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/L21-0598>
61. Syed AM, Ciling A, Khalid MM, et al. Omicron mutations enhance infectivity and reduce antibody neutralization of SARS-CoV-2 virus-like particles. Doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21268048v3>
62. Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. *JAMA Netw Open.* 2021 Nov 1;4(11):e2136030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36030
63. ECDC. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. Technical report, 1 September 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-publichealth-considerations-additional-vaccine-doses>
64. European Medicines Agency. News 25/10/2021 Spikevax: EMA recommendation on booster. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster>.

65. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 519. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 09.12.2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_519_COVID-19.pdf
66. Zhong D, Xiao S, Debes AK, et al. Durability of antibody levels after vaccination with mRNA SARS-CoV-2 vaccine in individuals with or without prior infection. *JAMA* 2021; 326 (24): 2524-2526.
67. Buckner CM, Kardava L, El Merhebi O, et al. Recent SARS-CoV-2 infection abrogates antibody and B-cell responses to booster vaccination. medRxiv preprint August 31, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.08.30.22279344>
68. The US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/154701/download>.
69. Coberturas de vacunación está disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>

9. PRINCIPALES VACUNAS Y RECOMENDACIONES PARA VIAJEROS

Guzmán Tamame González y Luis Perea Unceta

9.1. Introducción ^(1,2)

Cada día millones de personas viajan internacionalmente por todo el mundo. Según las estadísticas de la Organización Mundial del Turismo de las Naciones Unidas, hay 1.400 millones de viajeros internacionales que, cada año, cruzan las fronteras a pie, en coche, tren, barco o avión. Este movimiento mundial pone a millones de personas en riesgo de contraer enfermedades transmisibles, especialmente a las que van a países y regiones con enfermedades endémicas, a las que no son inmunes y, además, una vez infectadas pueden transmitirlas durante el viaje o al regreso a su lugar de origen.⁽³⁾

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

Las enfermedades infecciosas relacionadas con los viajes son frecuentes, difíciles de diagnosticar en muchas ocasiones y, a menudo, prevenibles. La vacunación es la principal herramienta para reducir este riesgo, y en las enfermedades en las

que no se dispone de ellas es necesaria la quimioprofilaxis además de las medidas preventivas.

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

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

Desde el punto de vista individual, antes de recomendar una vacuna hay que tener en cuenta que ninguna es efectiva al 100%, ni completamente segura, ya que los viajes y los viajeros son diferentes, y por eso el plan de vacunación del viajero tiene que ser individualizado.

Los objetivos fundamentales del plan vacunal son:

1. Actualizar las vacunaciones rutinarias.
2. Proporcionar las inmunizaciones específicas en función de cada viajero y cada viaje, de las posibles interacciones entre

Tabla I. Vacunas en viajeros internacionales

Rutinarias	Exigidas por ley	Recomendadas según circunstancias
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Haemophilus influenzae</i> - Hepatitis B - Poliomielitis - Sarampión, parotiditis, rubéola - Tétanos, difteria, tos ferina - Varicela 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre amarilla - Enf. meningocócica* - Poliomielitis** 	<ul style="list-style-type: none"> - Cólera - Encefalitis japonesa - Encefalitis por garrapata - Fiebre tifoidea - Gripe - Hepatitis A - Hepatitis B - Rabia - Tuberculosis – BCG

* Exigida por Arabia Saudí frente a los serogrupos A, C, W135 e Y del meningococo para los peregrinos a La Meca o Medina (Hajj y Umrah). Los requisitos se publican anualmente en la web del ministerio de exteriores saudí: <https://www.moh.gov.sa/en/Hajj/HealthGuidelines/HealthGuidelinesDuringHajj/Pages/HealthRequirements.aspx>

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

vacunas o con medicamentos y de la fecha de partida.

9.2. Consulta preparatoria para viajeros a destinos internacionales ^(4,5)

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

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

Los objetivos primordiales de la consulta son ^(2,6):

1. Valorar la salud del viajero,
2. Revisar el plan de viaje, dar consejos personalizados de prevención y educar al viajero en el conocimiento de las enfermedades transmisibles y los riesgos medioambientales.
3. Revisar su carné vacunal para ponerlo al día si fuese necesario y decidir si precisa alguna vacuna específica por sus condiciones personales, de salud o de su viaje.
4. Prescribir las vacunas necesarias para las enfermedades inmunoprevenibles, la quimioprofilaxis y los medicamentos necesarios para el autotratamiento.

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

VALORACIÓN DEL ESTADO DE LA SALUD DEL VIAJERO	
Historial médico	<ul style="list-style-type: none"> • Edad, sexo, profesión y filiación • Estado de salud y enfermedades previas • Alergias (especialmente a vacunas, proteína de huevo y látex) • Medicación crónica • Hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y otras drogas) • Hábitos de riesgo
Situaciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo y lactancia • Discapacidad • Inmunodepresión • Edad avanzada • Enfermedades psiquiátricas • Cirugía reciente • Evento cardiovascular o cerebrovascular reciente
Vacunaciones previas	<ul style="list-style-type: none"> • Rutinarias y específicas del viajero • Fechas y efectos secundarios
Problemas de salud en viajes previos	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis frente a malaria • Mal de altura, diarrea del viajero, etc.
ANÁLISIS DEL ITINERARIO Y CARACTERÍSTICAS DEL VIAJE	
Itinerario	<ul style="list-style-type: none"> • Países y regiones específicas • Entorno rural o urbano
Tiempo	<ul style="list-style-type: none"> • Duración, estación y fechas del viaje
Motivo del viaje	<ul style="list-style-type: none"> • Turismo, negocios, visita a familiares o amigos • Cooperación, voluntariado, misionero, militar, apoyo en desastres • Investigación, educación, deporte • Aventura, peregrinaje, adopción • Turismo sanitario
Estilo	<ul style="list-style-type: none"> • Viajero independiente o en grupo organizado • Transportes que utilizar • Tipo de residencia (hoteles, casas particulares, tienda de campaña) • Infraestructura sanitaria en el país de destino
Actividades especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Alpinismo, buceo, cruceros, rafting, deportes extremos.

5. Conseguir que el viajero sea capaz de gestionar su propia salud en situaciones de carencia o escasez de infraestructuras o recursos sanitarios.

Algunas consideraciones para tener en cuenta son:^(3,7)

- Las vacunas tardan un mínimo de 10 a 14 días en ser efectivas por lo que hay que planificar todos los aspectos sanitarios de la prevención con una antelación mínima de 4-6 semanas antes de la fecha de partida.
- Cualquier viajero con una enfermedad crónica tiene que llevar la medicación necesaria para todo el viaje, guardada en el equipaje de mano, dentro de sus envases originales, y, como precaución ante pérdida o robo, también por duplicado en el equipaje facturado.
- Llevar consigo los informes médicos, con diagnósticos y tratamientos, también en formato electrónico, y los certificados de las vacunas. Asimismo, es conveniente incluir un botiquín con medicamentos y material sanitario básico.
- Pedir información sobre los convenios recíprocos en materia de asistencia sanitaria entre el país de residencia y el país de destino. Se puede consultar en las Direcciones Provinciales del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS)
- Contratar un seguro médico especial de viajes en aquellos destinos donde los riesgos sanitarios son importantes y la asistencia médica no es adecuada o accesible.

- Algunas enfermedades tropicales no se manifiestan inmediatamente y pueden aparecer bastante tiempo después del regreso. En el caso de que se necesite acudir a una consulta médica, deberá informarse que se ha realizado un viaje en los últimos 12 meses a una zona tropical o país en vías de desarrollo.

9.3. Valoración especializada ⁽⁶⁾

Cualquier viajero que tenga intención de visitar un país en desarrollo debe acudir a un centro especializado en medicina del viajero en las 4-6 semanas previas, 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.

La valoración especializada se realiza en los Centros de Vacunación Internacional dependientes de los Servicios de Sanidad Exterior. Estos centros son los únicos autorizados por la OMS para la administración de vacunas sujetas a Reglamentación Sanitaria Internacional y para expedir el Certificado Internacional de Vacunación que puede ser exigido por las autoridades del país que se visita ⁽⁸⁾.

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

9.4. Recomendaciones de vacunación en viajeros mayores ^(7, 9,10)

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. Sin embargo, surgen consideraciones especiales, para las personas de edad avanzada que no han sido completamente inmunizados en el pasado y/o que tienen problemas médicos previos.

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

ta 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 en 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/o 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 vacunas 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 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 para presentar infecciones graves. En individuos sanos, las vacunas antineumocócicas (VNC13 y VNP23) se aplican sólo una vez, aunque en individuos inmunocomprometidos se deben considerar 1 o 2 refuerzos. Desafortunadamente, la protección tras la vacunación frente a la enfermedad neumocócica, así como frente a la gripe estacional, disminuye con la edad por lo que la eficacia de estas vacunas es menor.

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

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

Para quienes viajen a ciertos países de África, América Central y del Sur, donde se requiere la vacunación frente a la fiebre amarilla, y aunque en general esta vacuna viva atenuada es muy segura, pueden aparecer eventos adversos graves con la primovacunación, particularmente en personas de edad avanzada. Por lo tanto, una evaluación del riesgo-beneficio debe preceder a la posible vacuna-

ción de fiebre amarilla en personas a partir de los 60 años.

9.4.5. Viajeros con enfermedades crónicas

Los viajeros con enfermedades crónicas que ocasionan un deterioro de la inmunidad, como el cáncer, la diabetes mellitus, la infección por VIH y el tratamiento con inmunosupresores, pueden tener riesgo de complicaciones severas tras la administración de las vacunas que contienen microorganismos vivos. Por lo tanto, puede ser recomendable evitar las vacunas del sarampión, la poliomielitis, la fiebre amarilla, la varicela y la BCG en estos viajeros. Para los viajes a un país donde es obligatoria la vacunación de la fiebre amarilla, es necesario llevar un certificado médico de la exención.

Los viajeros con enfermedades cardiovasculares y/o respiratorias crónicas, inmunosupresión o diabetes mellitus tienen un alto riesgo de padecer gripe grave y sus complicaciones, por lo que es recomendable la vacunación anual habitual. Para los viajes de un hemisferio a otro, se debe proceder a la vacunación tan pronto como sea posible antes de la salida, durante las dos semanas previas, o inmediatamente después de la llegada al destino. La vacuna antigripal utilizada en un hemisferio generalmente protege contra los principales virus que han estado circulando en otras partes del mundo, incluso en el hemisferio opuesto.

Para las personas que carecen de un bazo funcional, se recomienda considerar las siguientes vacunas adicionales: hepatitis B, meningococos (vacuna conjugada C o vacuna conjugada tetravalente) y neumococos, además de la vacunación regular contra la gripe.

9.4.6. Combinaciones y coadministración de vacunas

Con frecuencia, son necesarias las combinaciones y la coadministración de las vacunas. Al respecto, las inactivadas generalmente no interfieren con otras vacunas inactivadas o vivas. Como precaución, la administración de inyecciones múltiples en una sola visita requiere hacerlo en sitios diferentes, con un espaciamento mínimo de 2,5 cm para cada inyección, con el fin de diferenciar cualquier posible reacción local.

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

9.5. Vacunas en desarrollo ⁽³⁾

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

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, creada utilizando el virus de la estomatitis vesicular y genéticamente diseñada para incluir un componente de la variante del virus del ébola Zaire. Todavía no tiene licencia, pero la OMS la autoriza como uso compasivo para las personas de alto riesgo en zonas con brotes de causados por la cepa Zaire del virus del ébola y en concreto para contactos de un paciente infectado, contactos de contactos y personal sanitario en atención de primera línea. Los potenciales beneficiarios para la vacuna incluyen niños mayores de 1 año y personas adultas no embarazadas. Los efectos adversos pueden ser

cefalea, fatiga, fiebre leve y mialgia. La vacuna puede ser efectiva hasta 12 meses y no hay datos suficientes sobre la inmunidad a largo plazo.

9.5.2. Vacuna contra la malaria

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

9.5.3. Vacuna contra el dengue

Dengvaxia® es la única vacuna actualmente autorizada para la prevención del dengue. Es una vacuna tetravalente recombinante viva eficaz para las 4 cepas de dengue virus y se administra una serie de 3 dosis con 6 meses de diferencia. Se observó que la eficacia de la vacuna a los 25 meses de la primera dosis era del 79% en pacientes seropositivos para la infección y del 38% en pacientes seronegativos. Actualmente, solo está aprobada para su uso en personas de 9 a 45 años que hayan tenido una infección previa por dengue confirmada en laboratorio. En mayo de 2019, fue aprobada por la FDA para su uso en territorios estadounidenses.

Tabla III. Recomendaciones de vacunación en viajeros internacionales

VACUNA	RECOMENDACIÓN
Difteria, tétanos, tosferina	<ul style="list-style-type: none"> • Difteria: zonas endémicas (India, Indonesia, Irán, Pakistán, Nepal, Nigeria y países de la antigua Unión Soviética). • Tétanos: distribución universal. • Tosferina: frecuente en países donde la vacunación no es sistemática. • No vacunados: 3 dosis en pauta 0, 1 y 6 meses. • Los que hubieran recibido previamente 5 dosis, administrar 1 dosis de recuerdo de Td siempre que la última dosis de vacuna se hubiera administrado 10 o más años antes.
Poliomielitis inactivada	<ul style="list-style-type: none"> • En zonas endémicas o epidémicas: • No vacunados: completar una serie de 3 dosis de vacuna 1 mes antes de la partida. • Vacunados con última dosis >12 meses antes del viaje poner 1 dosis de refuerzo. • A los viajeros vacunados se les expide un Certificado de Vacunación Internacional
Gripe	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros >50 años o con alto riesgo de complicaciones no vacunados en otoño-invierno anterior, viajes a los trópicos, organizados con grandes grupos en cualquier época del año y al hemisferio sur en abril-septiembre. • Administrar 1 dosis 2 semanas antes del viaje.
Hepatitis A	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros nacidos a partir de 1966 a zonas endémicas (todo el mundo, excepto Canadá, Estados Unidos, norte y oeste de Europa, Australia, Nueva Zelanda y Japón), especialmente, fuera de las rutas turísticas habituales o en estancias prolongadas. • Una dosis 2 semanas antes del viaje y una segunda a los 6-12 meses.
Fiebre tifoidea	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros a zonas endémicas (subcontinente indio, sudeste asiático, Oriente Medio, África y ciertas zonas de América Central y del Sur) y fuera de las rutas habituales, en viajes de larga estancia (>4 semanas) o en zonas con brote epidémico. Muy recomendable su uso en adultos inmigrantes de áreas endémicas, antes de visitar a parientes y amigos. • Pauta de vacuna vía oral: 3 cápsulas, días 1,3 y 5, al menos 7 días antes del viaje. En Europa y Australia tomar la vacuna cada 3 años en personas que vivan en áreas endémicas en condiciones de repetidas o continuas exposiciones a Salmonelas, y cada año en personas que de países no endémicos y que viajen a otros que sí lo son. • Pauta de vacuna inactivada parenteral: una sola dosis i.m. o s.c. al menos 2 semanas antes del viaje y dosis de refuerzo cada 3 años.
Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> • Viajero de larga estancia (>6 meses), particularmente si es cooperante sanitario cuando viaja a áreas de endemicidad intermedia o elevada (este y sudeste de Asia, Oriente Medio, África, cuenca amazónica y Sudamérica, excepto cono sur). • Viajeros que vayan a tener relaciones sexuales sin protección con personas potencialmente infectadas. • Viajeros que probablemente puedan necesitar cuidados médicos, dentales u otros tratamientos en centros sanitarios locales. • Tres dosis 1, 2 y 6 meses. Pueden utilizarse pautas rápidas 0,7 y 21 días y recuerdo a los 12 meses.

Tabla III. Recomendaciones de vacunación en viajeros internacionales

VACUNA	RECOMENDACIÓN
Hepatitis A + B	<ul style="list-style-type: none"> • La combinada de elección en caso de susceptibilidad a los dos virus. • Puede utilizarse pauta rápida: 0, 7, y 21 días y recuerdo a los 12 meses.
Fiebre amarilla	<ul style="list-style-type: none"> • En países del África subsahariana y de Sudamérica tropical que exigen el certificado de vacunación. • El certificado es válido desde el 10° día de la primovacunación y desde el día siguiente de la revacunación (indicada cada 10 años). • Pauta: 1 dosis de vacuna viva atenuada) vía i.m. o s.c. No es necesaria dosis de recuerdo (Reglamento Sanitario Internacional (11/07/2016)
Enfermedad meningocócica	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna tetravalente ACYW135 obligatoria para los peregrinos a La Meca y Medina • Recomendable para viajeros a zonas con epidemias causadas por serogrupos A, C, Y o W135 y a zonas endémicas: países del “cinturón de la meningitis” en el África subsahariana. • Una dosis por vía i.m. 2 semanas antes del viaje.
Rabia	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros de estancia >30 días a zonas endémicas y con riesgo ocupacional: exposición (http://www.who.int/globalatlas/default.asp). • Pauta preexposición en personas no vacunadas previamente: 3 dosis vía i.m. días 1, 7 y 21 o 28 y dosis de recuerdo cada 2-5 años. • La vacuna preexposición no exime de la necesidad de vacunarse en caso de mordedura por animal susceptible de transmitir la rabia.
Cólera	<ul style="list-style-type: none"> • En Haití, República Dominicana y algunos países de Asia y África en casos de brotes. • Cooperantes en situaciones de catástrofe en áreas altamente endémicas y en condiciones higiénico-sanitarias inadecuadas. • En 1973 fue suprimida del Reglamento Sanitario Internacional como obligatoria. • También como profilaxis de la diarrea del viajero, por su reacción cruzada con la Escherichia coli enterotoxigénica, con protección durante 3 meses después de su toma. • Pauta de la vacuna WC/rBS: 2 dosis v.o, separadas entre 1 y 6 semanas. Dosis de recuerdo a los 2 años si se permanece en área de riesgo.
Encefalitis japonesa	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros en zonas rurales agrícolas, con alta exposición a picaduras de mosquitos, con estancias superiores a 1 mes. • Pauta: 2 dosis vía i.m. separadas 4 semanas. Completar la pauta al menos 7 días antes de entrar en la zona de riesgo. Entre los 18-65 años existe una pauta rápida de 2 dosis (0 y 7 días). Dosis de refuerzo a los 12-24 meses.
Encefalitis centroeuropea	<ul style="list-style-type: none"> • Viajeros a zonas rurales o forestales del norte, centro y este de Europa, de abril a noviembre, en especial a personas que practican acampada. • Pauta: 3 dosis vía i.m. (0, entre 1 y 3 meses y entre 6 a 15 meses) Pautas aceleradas: 0, 7, 21 y a los 12-18 meses. Dosis de refuerzo: cada 3-5 años si se permanece en área de riesgo.

Recientemente el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado la autorización de Qdenga®, la vacuna tetravalente contra el dengue indicada desde los cuatro años de edad para prevenir la enfermedad provocada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha actuado como rapporteur en la autorización de esta vacuna, participando activamente durante todo el proceso.

El dengue es una enfermedad tropical que se transmite por la picadura de un mosquito. Los síntomas, en la mayoría de los casos, suelen ser leves y parecidos a los de una gripe, sin embargo, en un número reducido de pacientes se desarrolla una enfermedad grave, que puede provocar hemorragias mortales y fallos orgánicos. Además, el riesgo de sufrir síntomas graves aumenta en personas que se han infectado por segunda vez.

Según la OMS, se producen unos 390 millones de infecciones por dengue cada año en todo el mundo, con una cifra aproximada de fallecimientos que oscila entre los 20.000 y los 25.000 al año, principalmente en niños. Antes de 1970, solo nueve países habían sufrido epidemias graves de dengue, mientras que, hoy en día, la enfermedad es endémica en más de 100 países, incluidos países europeos.

No existe un antiviral para la infección provocada por el virus del dengue y la mayoría de las medidas actuales, enfocadas al control de los mosquitos, no son eficaces para la prevención de la enfermedad. Así pues, respecto a Dengvaxia®, la vacuna Qdenga® tiene una indicación etaria más amplia.

Los beneficios y la seguridad de esta vacuna han sido evaluados en 19 ensayos clínicos que contaron con la participación de más de 27.000 personas, con edades comprendidas entre los 15 meses y los 60 años, tanto de zonas endémicas como no endémicas. Los resultados de los estudios muestran que la vacuna previene la fiebre, las complicaciones graves de la enfermedad y la hospitalización provocada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus.

Las sospechas de reacciones adversas que se han notificado con mayor frecuencia, tras la administración de cualquier dosis de esta vacuna, han sido dolor localizado en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, dolor muscular y malestar general.

La opinión, basada en criterios científicos del CHMP, apoya la capacidad de los procesos regulatorios globales y contribuye a la protección y la promoción de la salud pública, más allá de la Unión Europea, evaluando medicamentos para aquellos países donde la actividad regulatoria puede ser limitada.

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

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 ^(6, 7,11, 12)

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

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

1. Continente y áreas visitadas: la incidencia de malaria varía con el tiempo, por lo que conviene revisar la información epidemiológica actualizada en mapas de artículos especializados, alertas sanitarias o páginas web.
2. Ambiente rural o urbano y alojamiento: es más probable en zonas rurales o aisladas y estancias en alojamientos sin aire acondicionado o redes mosquiteras en ventanas y puertas.
3. Temporada: el riesgo es mayor durante la estación húmeda y semanas posteriores.
4. Altitud: no hay *Anopheles* ni transmisión de malaria en regiones por encima de 1500-2000 metros.
5. Duración del viaje: es más probable en estancias superiores a un mes.

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

1. Fármacos para la quimioprofilaxis:
 - 1.1. Primera línea: Mefloquina, Autovacuna + Proguanilo y Doxiciclina
 - 1.2. Segunda línea: Cloroquina y Cloroquina + Proguanilo

2. Fármacos para el autotratamiento:

- 2.1. Autovacuna + Proguanilo
- 2.2. Dihidroartemisinina-piperaquina
- 2.3. Artemether-lumenfatrina

Para que la quimioprofilaxis tenga efectividad debe continuarse durante las cuatro semanas siguientes a la salida de la zona palúdica ya que el parásito puede permanecer acantonado en el hígado durante ese período de tiempo. Si durante el viaje aparecieran síntomas como fiebre, sudoración y escalofríos, acompañados o no de otros síntomas (dolor de cabeza, flojera y dolores musculares, vómitos, diarrea o tos) aun tomando profilaxis medicamentosa, deberá consultarse inmediatamente.

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

- Evitar salir entre el anochecer y el amanecer, pues los mosquitos pican habitualmente durante este período, y llevar ropa larga y de colores claros.
- Aplicar repelentes de insectos en las zonas de piel expuesta y en las prendas de vestir para evitar el contacto humano/vector. El ingrediente activo de un repelente debe contener DEET, IR3535, Citrodiole o Icaridin.
- Procurar alojamiento en un edificio bien construido y conservado, con telas metálicas en puertas y ventanas o, en su defecto, cerrarlas durante la noche.
- Colocar una mosquitera alrededor de la cama fijándola bajo el colchón y asegurarse de que no esté rota y de que ningún mosquito haya quedado atrapado en el interior, e impregnar la mos-

quitera 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 ⁽¹⁾

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

1. Picaduras de artrópodos (mosquitos, moscas, garrapatas, pulgas, piojos, chinches)

- Medidas de protección contra la picadura de insectos
- Quimioprofilaxis y autotratamiento de la malaria
- Vacunación de la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa

2. Agua y alimentos (diarrea del viajero, VHA, brucelosis)

- Prevención y tratamiento de la diarrea del viajero
- Vacunación de la hepatitis A y la fiebre tifoidea

3. Contacto con agua y suelo (inoculación transcutánea)

- Evitar bañarse en ríos, lagos o aguas contaminadas
- Evitar el contacto con la tierra o la arena de la playa sin utilizar calzado adecuado o toallas

4. Contacto con animales (mordeduras, miasis, zoonosis)

- No dar de comer, tocar o molestar a ningún animal

- Reducir sesiones de correr, ciclismo u otros deportes al aire libre
- Ante mordedura, arañazo o contacto con saliva limpiar la herida con agua y jabón y aplicar antiséptico
- Valorar la vacuna frente la rabia
- Planchar la ropa secada al aire libre o tenderla en el interior

Relaciones sexuales de riesgo

- Usar preservativo
- Valorar el cribado de enfermedades de transmisión sexual en viajeros con factores de riesgo
- Evitar el contacto con fluidos corporales
- Vacunación de la hepatitis B

Vía respiratoria (virus, bacterias, micobacterias, hongos)

- Evitar aglomeraciones y lugares con poca ventilación
- No entrar en cuevas con murciélagos y guano
- Lavado de manos frecuente
- Valorar vacunación de gripe, meningococo, neumococo y sarampión, según riesgos
- Si la estancia es prolongada, realizar prueba de Mantoux previa al viaje y valorar la vacuna BCG

Vía parenteral (VIH, VHB, VHC, malaria, sífilis)

- Evitar exploraciones invasivas, inyecciones, transfusiones, perforaciones o tatuajes
- Llevar agujas, jeringas y suturas desechables si se viaja a lugares remotos
- Vacunación de la hepatitis B

9.8. Enfermedades transmitidas por vectores ⁽⁷⁾

Los vectores representan un papel esencial en la transmisión de muchas enfermedades infecciosas. Los mosquitos y las moscas hematófagas son con frecuencia los insectos vectores de enfermedades, y las garrapatas y los caracoles acuáticos participan en el ciclo vital y de transmisión de varias enfermedades (Tabla IV)

9.8.1. Diarrea del viajero ^(7,11,13)

La diarrea es la enfermedad más común en personas que viajan desde países desarrollados a otros con menos recursos y afecta al 30-70% de los viajeros internacionales. Aunque en la mayor parte de los casos son cuadros leves y autolimitados, en otros la deshidratación puede ser grave y condicionar las actividades del paciente, por lo que, con frecuencia, sobre todo en países desarrollados, se prescriben antibióticos para el autotratamiento en caso necesario. Sin embargo, su uso como profilaxis, dado no solo el riesgo de efectos secundarios, sino también de selección de microorganismos resistentes y de colonización por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado, es más discutido. También, se han evaluado otras medidas preventivas tales como las higiénico-dietéticas y el uso de otros agentes como el salicilato de bismuto, los prebióticos y probióticos o la vacunación.

Para los viajeros, la diarrea es el principal problema sanitario asociado con el consumo agua y de alimentos contaminados. Se define como la aparición durante el viaje, o hasta siete días después del regreso, de tres o más deposiciones de consistencia blanda o líquida en un período de 24 horas, acompañadas de, al menos, uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal de tipo cólico, tenesmo, urgencia

en la deposición o fiebre. Habitualmente, son cuadros leves y autolimitados de 4-5 días de duración y que no suelen precisar atención médica ni hospitalización, aunque pueden aparecer complicaciones a largo plazo, como el síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

La mayoría de los cuadros son causados por bacterias enteropatógenas, principalmente la *Escherichia coli* y otras como *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* o *Shigela*. Los virus y los parásitos son agentes causantes en menor proporción.

Las medidas de prevención deberán llevarse a cabo durante todo el tiempo del viaje. Dentro de ellas, distinguimos entre medidas higiénico-dietéticas y la medicación profiláctica.

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

1. Evitar alimentos crudos o poco hechos, no pasteurizados, salsas, frutas no peladas o lavadas por uno mismo, ensaladas o de puestos callejeros.
2. Comer siempre alimentos bien cocinados y calientes. Consumir pescado de pequeñas dimensiones sin vísceras y evitar grandes cantidades de marisco. Algunas especies de pescados y mariscos pueden contener biotoxinas a pesar de estar bien cocinados.
3. Beber solo bebidas embotelladas y bien selladas o hervidas y evitar cubitos de hielo. Como alternativa, purificar el agua con hipoclorito sódico 5% o tintura de yodo o hirviéndola 3 minutos y dejándola enfriar a temperatura ambiente.

Tabla IV. Vectores y principales enfermedades que transmiten

Vectores	Principales enfermedades transmitidas
Caracol acuático	Esquistosomiasis (Bilharziasis)
Mosca negra	Ceguera de río (Oncocercosis)
Pulga	Peste Rickettsiosis
<u>Mosquitos</u> <i>Aedes</i>	Fiebre del Dengue Fiebre del Valle del Rift Fiebre Amarilla Chikungunya
<i>Anopheles</i>	Filariasis Linfática Paludismo
<i>Culex</i>	Encefalitis Japonesa Filariasis Linfática Fiebre del Nilo Occidental
Flebotomos hembras	Leishmaniasis Fiebre por Flebotomos
Garrapatas	Fiebre hemorrágica Crimea-Congo Enfermedad de Lyme Fiebre recurrente (Borreliosis) Enfermedades rickettsiales incluidas fiebre botonosa y fiebre Q Encefalitis por garrapatas Tularemia
Chinche triatoma	Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana)
Mosca Tsé-Tsé	Enfermedad del sueño (Tripanosomiasis africana)

- Mantener siempre una buena higiene de manos y cepillarse los dientes con agua embotellada.

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

- El subsalicilato de bismuto ha demostrado su eficacia en la prevención en el 50-65 % de los casos, pero su posología incómoda (4 tomas al día), sus efectos secundarios y las interacciones medicamentosas, ya que el contenido en salicilatos hace que deba evitarse en paciente que toman

antiagregantes o anticoagulantes orales, limitan su uso.

2. Los diferentes prebióticos y probióticos han sido evaluados con el objetivo de prevenir la diarrea del viajero, pero los datos no son concluyentes y no hay suficiente evidencia científica para avalar su recomendación.
3. Actualmente no se dispone de vacunas específicas. La vacuna contra el cólera ofrece una baja protección y la vacuna tifoidea tiene una efectividad moderada contra la fiebre entérica causada por la *Salmonella* entérica *Serovar typhi*. Sólo se indican en viajeros que se desplacen a zonas con un brote activo.
4. Antibioterapia profiláctica:
 - No se aconseja en la mayoría de los viajeros, debido a los efectos secundarios, al desarrollo de resistencias e infecciones graves como la producida por la toxina de *Clostridium difficile*.
 - Se puede plantear, excepcionalmente, en personas con riesgo grave de complicaciones (diabéticos, inmunodeprimidos, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) o especialmente predispuestas a padecer una diarrea (aclorhidria, fármacos antiácidos, etc.)
 - La rifaximina tiene poca o nula absorción intestinal, es efectiva y segura y es el antibiótico de elección puesto que, al no ser absorbido, previene la diarrea sin efectos adversos y con mínimos cambios en la microbiota intestinal. No se ha de usar más de 2-3 semanas.

- Las fluorquinolonas y la azitromicina están contraindicadas.

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

1. La primera medida y la más importante es la reposición de líquidos y electrolitos, ya que la principal complicación de la diarrea es la depleción de volumen, en todos los casos con sales de rehidratación comerciales o con la fórmula para la rehidratación oral (1 litro de agua hervida una cucharada de sal, otra de bicarbonato, cuatro de azúcar y un limón exprimido)
2. Dieta blanda y rica en hidratos de carbono como por ejemplo la dieta BRAT (con plátano, arroz, compota de manzana, tostadas)
3. Tratamiento sintomático con un fármaco antisecretor como es la loperamida con una dosis de 4 mg iniciales y 2 mg adicionales tras cada deposición con un máximo de 16 mg/día. Se recomienda en diarreas leves-moderadas (1-3 deposiciones al día, con síntomas tolerables) y añadida al antibiótico acelera la resolución del cuadro sin efectos secundarios o mínimos en comparación con la monoterapia antibiótica. Los pacientes deben ser instruidos para no usarla en caso de disentería (fiebre o diarrea sanguinolenta), dado que retrasará la eliminación de los microorganismos causantes y la secreción intestinal continuará, con el consiguiente deterioro clínico. Tampoco se recomienda durante más de 48 horas ni en niños.

4. Tratamiento antibiótico en los casos de diarrea moderada-grave (más de tres deposiciones al día, fiebre, diarrea sanguinolenta o gran afectación del estado general). Consigue mejorar los síntomas y disminuir la duración del cuadro en 1 ó 2 días. La azitromicina y las fluorquinolonas (principalmente, el ciprofloxacino) son los fármacos de primera línea. El aumento progresivo de la resistencia de los enteropatógenos a las quinolonas, y en particular el *Campylobacter jejuni* y la *Salmonella entérica* *Serovar typhi*, hace que en viajeros a zonas del Sudeste Asiático deba plantearse la azitromicina como fármaco de elección, así como en mujeres embarazadas y en niños, en los que las quinolonas están contraindicadas. La rifaximina es una alternativa, aunque menos efectiva en patógenos invasivos y disenterías. Es preferible la administración del antibiótico en dosis única, aunque si los síntomas no se han resuelto en 24 horas, se continuará con el tratamiento hasta 3 días. En los casos de diarrea grave, la azitromicina continúa siendo el agente antibiótico de elección, y el uso tanto de la rifaximina como de las fluorquinolonas se limita al tratamiento de la diarrea no disintérica.

Las dosis son las siguientes.

- Azitromicina: 1000 mg en dosis única o 500 mg/día hasta 3 días
- Ciprofloxacino: 750 mg en dosis única o 500 mg/12 horas hasta 3 días

- Levofloxacino: 500 mg/día hasta 3 días
- Norfloxacino: 400 mg/12 horas hasta 3 días
- Ofloxacino: 200mg/12 horas hasta 3 días
- Rifaximina: 200 mg/8 horas hasta 3 días

En casos de diarrea persistente, hemos de sospechar la existencia de microorganismos menos comunes o resistentes al tratamiento empleado, como son *Giardia spp.*, *Campylobacter* o *Entamoeba histolytica* entre los más frecuentes, sin olvidar la posibilidad de *Clostridium difficile* en pacientes que han tomado antibióticos previamente. En estos casos, es importante la identificación del patógeno causante con el fin de iniciar un tratamiento específico.

9.9. Medidas de reducción de riesgos no infecciosos ^(7,11)

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

1. Accidentes de tráfico, deportivos o muerte violenta
 - Evitar medios de transporte sobrecargados o en malas condiciones.
 - No conducir solo, de noche y bajo los efectos de tóxicos.
 - Usar siempre casco y protecciones en motos, bicicletas, patines y deportes de riesgo.
 - Alquilar vehículos en compañías conocidas con un seguro de accidentes.
 - Respetar las normas de seguridad vial.
 - Evitar zonas de conflicto bélico o con elevada criminalidad.

- Viajar acompañado.
 - Evitar actividades de riesgo elevado.
2. Enfermedad tromboembólica venosa en viajes de larga duración
- Evitar la ropa ajustada y el alcohol.
 - Mantener una buena hidratación, pasear y realizar ejercicios regularmente.
 - Utilizar medias altas de compresión media.
 - Poner heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas, una hora antes del viaje y 24 horas después.
3. Cinetosis
- Recostarse sobre una superficie firme.
 - Sentarse en la zona con mejor visión del horizonte.
 - Evitar leer, mirar dispositivos móviles, movimientos de cuello, humos y malos olores.
 - Tomar Dimenhidrinato 50 mg cada 6-8 horas, una hora antes del viaje.
4. Síndrome del cambio de la zona horaria (Jet lag)
- Adelantar o retrasar 30 minutos la hora de dormir y la de despertar los tres días anteriores.
 - Exposición a luz intensa y ejercicio físico por la mañana.
 - Comidas ligeras y evitar bebidas alcohólicas, café y té.
 - Melatonina en el destino 2-5 mg/día, 1 hora antes de irse a dormir, un máximo de 4 días.
 - Zolpidem 5-10 mg/día al acostarse los primeros días en el destino.
5. Exposición al sol
- La exposición a la radiación UVB, puede producir quemaduras y

urticarias solares, y, en los ojos, queratitis aguda y, a largo plazo, cataratas.

- Las reacciones cutáneas por interacción de algunos medicamentos, como algunos de los empleados en la quimioprofilaxis antipalúdica, con la exposición a la luz solar, pueden causar fotosensibilización y dermatitis fototóxica o fotoalérgica. También, la aplicación tópica de ciertos productos, como perfumes, pueden originar reacciones fototóxicas de contacto.

Las principales recomendaciones son:

- Evitar las horas de mayor exposición solar.
 - Proteger la cabeza con un sombrero de ala ancha, usar ropa clara y ligera y gafas de sol con filtro solar 2-3.
 - Aplicar cada 2-3 horas fotoprotector con FP 50 UVA/UVB resistente al agua, 15 minutos antes del repelente de insectos.
6. Exposición al frío
- Revisar la previsión meteorológica de la zona.
 - Llevar ropa de abrigo adecuada.
 - Reducir el tiempo de exposición a temperaturas extremas.
 - Mantener una buena hidratación.
 - Buscar refugio con temperatura adecuada.
7. Mal de altura (> 2.500 m)
- Hay que vigilar especialmente las enfermedades que pueden dificultar la capacidad de adaptación (cardiopatía, hipertensión arterial, anemia, insuficiencia renal o respiratoria, obesidad, etc.).

- Evitar depresores respiratorios (alcohol y sedantes), tabaco y alimentos salados.
- Procurar un ascenso gradual para la aclimatación y descender rápido si presenta clínica grave.
- Tomar Acetazolamida 125 mg/12 horas o Dexametasona 2-4 mg /6 horas desde 1 día antes hasta 3-5 días después.

8. Baños y Buceo

- En los trópicos los ríos, canales y lagos pueden estar infectados por larvas que pueden penetrar en la piel y provocar determinadas enfermedades. Hay que evitar lavarse y bañarse en aguas que puedan estar contaminadas por excrementos humanos y animales, y pueden ser la vía de transmisión de infecciones de oftálmicas, óticas e intestinales.
- Los baños en el mar no implican riesgos de enfermedades transmisibles salvo que estén contaminadas.
- Las picaduras de medusa provocan fuertes dolores y dermatitis.
- Las piscinas con agua clorada son seguras.

Las principales recomendaciones son:

- Bucear con personal acreditado y material adecuado.
- Respetar las medidas de seguridad de navegación, profundidad, tiempo, presión y vida marina.

- Conocer que están contraindicados algunos medicamentos.

9. Contacto con animales

- Mordeduras.
- Picaduras venenosas (ofidios, arácnidos, himenópteros).
- Picaduras no infectivas (mosquitos, tábanos, chinches).
- Baño en agua salada (medusas, anémonas, corales, peces venenosos).

Las principales recomendaciones son:

- No dar de comer, tocar o molestar a ningún animal.
- Caminar con calzado cerrado y pantalón largo en terrenos de riesgo y examinar el calzado y la ropa antes de ponérselo (las serpientes y los escorpiones tienden a resguardarse en ellos).
- Evitar la presencia de basuras o escombros en las cercanías de la vivienda.
- Utilizar repelentes y medidas de protección contra insectos.
- Ante una mordedura o arañazo limpiar la herida con agua y jabón y aplicar antiséptico.
- Si se sospecha que ha sido por un animal venenoso acudir a un centro sanitario.
- En una reacción cutánea intensa usar antihistamínico oral, corticoide tópico e ibuprofeno.

Bibliografía

1. Arrazola MP, Serrano A. y López-Vélez R.. Vacunación en viajeros internacionales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34 (5): 315-323.
2. Freedman DO, Chen LH, Kozarsky PE. Medical considerations before international travel. *N Engl J Med.* 2016; 375(3):247-260.
3. CDC. Yellow book 2020. Chapter 2. The Pre-Travel Consultation.
4. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/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
7. Wolfgang Jilg. Vaccines for Older Travelers. Weinberger B (ed): *Vaccines for Older Adults: Current Practices and Future Opportunities. Interdiscip Top Gerontol Geriatr.* Basel, Karger, 2020, vol 43, pp 158–181.
8. Oritsetsemaye O, Ranit M. Immunizing in a Global Society: Vaccines for Travelers. *Prim Care Clin Office Pract* 47 (2020) 497–515
9. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*2006; 43(12):1499-1539.
10. Faraco MM. Organización de los servicios de Vacunación Internacional en España. *RE-MASP.* 2020; 3(3): 1-8
11. Giménez C. De la quina a la vacuna de la malaria. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud.* Vol 6 Num S1 (2021) <https://doi.org/10.37536/RIECS.2021.6.S1.247>
12. Hernández Torres A., García Vázquez E., Moral Escudero E., Herrero Martínez J.A., Gómez Gómez J. y Segovia Hernández M. Protocolo de prevención y tratamiento de la diarrea del viajero. *Medicine.* 2018;12(58):3425-7
13. Schwarz Chavarri G, Sánchez Hernández C, Moreno Millán N, Morató Agustí ML, Martín Martín S, Javierre Miranda AP, Gutierrez Pérez MI, Gómez Marco JJ, García Iglesias C, Aldaz Herce P y Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del PAPPS. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización en vacunas, 2020. *Atención Primaria* 2020; 52(S2):70---92.
14. Viajes internacionales y salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <http://publicacionesoficiales.boe.es/>

La información sobre la mayoría de las vacunas, así como la de otros consejos para la prevención de enfermedades durante el viaje, se pueden consultar en:

- Ministerio de Sanidad:
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/home.htm>
- Ministerio de Asuntos Exteriores:
<http://www.exteriores.gob.es/Portal/es/ServiciosAlCiudadano/SiViajasAlExtranjero/Paginas/RecomendacionesDeViaje.aspx>
- Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO):
<https://www.who.int/ith/en/>
<https://www.who.int/ith/ith-country-list.pdf>
<https://www.who.int/csr/don/en/>
<https://www.who.int/travel-advice/vaccines>
- Centro Europeo para el Control de las Enfermedades (ECDC):
<https://www.ecdc.europa.eu/en/travellers-health>
<https://ecdc.europa.eu/en/threats-and-outbreaks/reports-and-data>
- Centro para el Control de las Enfermedades de Estados Unidos (CDC):
<https://wwwnc.cdc.gov/travel>
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices>
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/gten>
<https://www.cdc.gov/>
- La información actualizada sobre el riesgo de enfermedades transmisibles y el rastreo de brotes se puede consultar en los siguientes sitios web: (8)
<https://outbreaks.globalincidentmap.com/>
<https://www.travelmdus.org/>
<https://www.vacunas.org/vacunas-para-el-viajero/>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218301355>



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Con la colaboración

sanofi