



**Sociedad
Peruana
de Neumología**

**MANUAL DE INMUNIZACIONES
EN EL PACIENTE ADULTO
PARA PREVENCIÓN DE
INFECCIONES RESPIRATORIAS**

**LIMA, PERÚ
2024**

**Manual de Inmunizaciones en el Paciente Adulto para
Prevención de Infecciones Respiratorias**

Sociedad Peruana de Neumología

Lima, Perú

2024

“La preservación de la humanidad será el mayor triunfo de mi descubrimiento.”

Edward Jenner, 1796, frase relacionada al descubrimiento de su vacuna contra la viruela.

AUTORES

Comité de Inmunizaciones

Dr. Alfredo Guerreros Benavides (Presidente)

Dr. José Luis Cabrera Rivero

Dra. Karla Ysabel Sánchez Vallejos

Dra. Eneyda Giuvanela Llerena Zegarra

Dr. Luis Alfredo Pachas Quispe

Dra. Capriny Magdalena Bernal Turpo

EDITORES

Dr. José Luis Cabrera Rivero

Dra. Daniela Alexandra Salazar Martínez

CONSEJO DIRECTIVO 2023 - 2024

Presidente:	Dr. César Walter Herrera Vidal
Vice - presidente:	Dr. José Luis Cabrera Rivero
S. General:	Dr. Aldo Renato Casanova Mendoza
S. Economía:	Dr. Mario Arturo Omar Paredes Villafana
S. Prensa y Propaganda:	Dr. Edwin Hernando Herrera Flores
S. Acción Científica:	Dra. Yanet De Sosa Márquez
S. Biblioteca e Informática:	Dr. Fernando Giovanni Monge Espinoza
S. Actas:	Dra. Daniela Alexandra Salazar Martínez
S. Filiales:	Dra. Gisel Eliana Arroyo Sánchez

Presentación

El *Manual de Inmunizaciones en el Paciente Adulto para Prevención de Infecciones Respiratorias*, elaborado por el Comité de Vacunas de la Sociedad Peruana de Neumología, ha sido desarrollado con el objetivo de convertirse en una referencia fundamental para los profesionales de la salud que buscan optimizar la prevención de este tipo de infecciones mediante la inmunización en la población adulta.

Este manual subraya el papel fundamental de la vacunación en la prevención de enfermedades respiratorias que imponen una carga significativa de morbilidad y mortalidad en la población adulta, como la neumonía, la influenza y otras infecciones virales y bacterianas. Además, proporciona un análisis detallado sobre la eficacia de las diferentes vacunas disponibles y los avances más recientes en tecnologías de inmunización, incluidas las plataformas de ARNm y las vacunas basadas en subunidades proteicas.

Uno de los aspectos más destacados del presente documento es su enfoque en la importancia de la vacunación en poblaciones de riesgo, como los adultos mayores y aquellos con comorbilidades crónicas. Se profundiza en la relevancia de mantener coberturas vacunales adecuadas para proteger a estos grupos, especialmente en contextos de alta carga de enfermedades respiratorias. También se presenta un panorama de las recomendaciones internacionales y nacionales sobre esquemas de vacunación, proporcionando a los profesionales de la salud una guía sólida para la toma de decisiones clínicas.

Finalmente, se abordan los retos actuales en la implementación de programas de vacunación, destacando la importancia de superar las barreras de acceso y la reticencia a la vacunación. En un mundo donde la desinformación puede poner en riesgo la salud pública, este manual se erige como una fuente confiable y actualizada para contrarrestar dichos desafíos y fortalecer la confianza en la vacunación.

Invitamos a los lectores a explorar este manual y aprovechar al máximo la información y las recomendaciones que contiene, con el fin de optimizar su práctica clínica y contribuir de manera significativa al bienestar de la población.

Prefacio

Esta nueva publicación que presentamos hoy, resume el esfuerzo de un grupo importante de especialistas preocupados por la prevención de las infecciones respiratorias que aún constituyen el daño más grande para nuestro país, así como la necesidad de difundir el conocimiento para los profesionales de la asistencia sanitaria.

Hace poco más de diez años escribimos la primera versión, y ya desde entonces preocupados por el tema vacunación creíamos firmemente en su importancia. Hoy, después de haber vivido la pandemia más grande de este siglo, impactados por la importancia de las vacunas en su contención, lo hacemos aún con mayor convicción. El liderazgo y empuje del Dr. José Luis Cabrera ha sido fundamental para sacarlo adelante, así como cada uno de los responsables de cada capítulo, para quienes solo tengo mi eterno agradecimiento.

Podrán ustedes a lo largo de la lectura revisar cada una de las patologías prevenibles por vacunas y de disposición actual, los esquemas de aplicación, la población susceptible, y algunas reacciones adversas.

Los invito a disfrutarlo.

Alfredo G. Guerreros Benavides
Presidente del Comité de Inmunizaciones
Sociedad Peruana de Neumología

ÍNDICE

Finalidad	
Objetivos	
Ámbito de aplicación	
1.Introducción:	13
1.1 Situación de las inmunizaciones en el Perú y Latinoamérica.	13
1.2 Importancia de la vacunación en adultos.	16
2. Generalidades	19
2.1 Principios de la inmunización.	19
2.2 Mecanismos de acción y plataformas vacunales.	20
2.3 Composición de las vacunas.	21
2.4 Proceso del desarrollo e investigación en vacunas.	22
2.5 Recomendaciones generales para la vacunación.	23
2.6 Seguridad y eventos adversos.	25
2.7 Responsabilidades del personal sanitario.	26
3. Streptococcus pneumoniae. Neumococo.	29
3.1 Epidemiología de la neumonía neumocócica.	29
3.2 Microbiología y transmisión.	30
3.3 Factores de riesgo para enfermedad severa	31
3.4 Cuadro clínico y complicaciones.	32
3.5 Tipos y esquema de vacunación. Poblaciones especiales.	33
3.6 Reacciones adversas y contraindicaciones.	39
3.7 Perspectivas en la vacunación antineumocócica.	39
4. Difteria y tos ferina.	43
4.1 Difteria.	43
4.2 Tos ferina.	44
4.3 Esquema de vacunación para difteria y pertusis.	46
4.4 Reacciones adversas y contraindicaciones.	48
5. Virus de la influenza (Gripe).	50
5.1 Epidemiología de la influenza.	50
5.2 Virología y transmisión.	51
5.3 Factores de riesgo para enfermedad severa.	52
5.4 Cuadro clínico y complicaciones.	52
5.5 Tipos y esquema de vacunación. Poblaciones especiales.	53
5.6 Reacciones adversas y contraindicaciones.	56

6. SARS-CoV-2 (COVID-19).	59
6.1 Epidemiología de la COVID-19.	59
6.2 Virología y transmisión.	59
6.3 Cuadro clínico y complicaciones.	60
6.4 Proceso de desarrollo de las vacunas contra SARS-Cov-2.	61
6.5 Tipos y esquema de vacunación. Poblaciones especiales.	63
6.6 Reacciones adversas y contraindicaciones.	66
6.7 Perspectivas en la vacunación anti-COVID-19.	67
7. Virus Sincicial Respiratorio (VSR).	71
7.1 Epidemiología del VSR.	71
7.2 Virología y transmisión.	71
7.3 Factores de riesgo para enfermedad severa.	72
7.4 Cuadro clínico y complicaciones.	72
7.5 Tipos y esquema de vacunación.	75
7.6 Reacciones adversas y contraindicaciones.	
8. Inmunización en poblaciones de riesgo.	79
8.1 Inmunocomprometidos.	79
8.2 Embarazo y puerperio.	81
9. Perspectivas de la vacunación en adultos.	87
9.1 Reticencia vacunal.	87
9.2 Estrategias para mejorar la cobertura.	88
9.3 Esquemas recomendados para adultos con enfermedades respiratorias crónicas	93
9.4 Investigación y aspectos éticos en vacunas.	95
9.5 Agenda de inmunización 2030 - OMS.	96
10. Resumen de las recomendaciones para la inmunización en adultos.	103

Finalidad.

El presente manual tiene como finalidad proporcionar recomendaciones integrales y basadas en evidencia sobre el uso de vacunas contra infecciones respiratorias en poblaciones adultas, sirviendo como recurso para que los profesionales de la salud de todo nivel de atención mejoren la comprensión, implementación e impacto de las estrategias de vacunación, promoviendo la salud pública y el bienestar de los pacientes.

Objetivos.

Objetivos generales.

1. Estandarizar las recomendaciones de inmunización en base a la mejor evidencia científica.
2. Promover las mejores prácticas de inmunización para los principales agentes infecciosos respiratorios.
3. Contribuir a los objetivos de salud pública reduciendo la frecuencia de infecciones, hospitalizaciones y la mortalidad asociadas a las infecciones respiratorias.

Objetivos específicos.

1. Promover la conciencia y la educación del personal de salud en el marco de inmunizaciones contra agentes respiratorios.
2. Abordar las necesidades de poblaciones adultas específicas, incluidas las que tienen mayor riesgo por edad, comorbilidades o inmunosupresión.
3. Identificar las barreras contra la vacunación y describir estrategias para resolverlas.
4. Fomentar la participación del personal de salud, de todo nivel de atención, en recomendar vacunas a sus pacientes.

Ámbito de aplicación.

El presente manual está destinado para ser utilizado como referencia de todos los trabajadores de salud, independiente del nivel de atención o área de especialización que desempeñan. Su alcance incluye tanto a los profesionales de entornos de atención primaria como centros especializados, lo que garantiza un enfoque unificado para la vacunación de población adulta contra las infecciones respiratorias. Además, este documento subraya el papel de liderazgo de los neumólogos en las estrategias de vacunación contra infecciones respiratorias en adultos.

1. Introducción.

El desarrollo de la vacunación constituye, luego de la potabilización del agua y el lavado de manos, la intervención de salud pública más importante, permitiendo reducir la morbimortalidad de una serie de enfermedades infectocontagiosas que asolaron a la humanidad, e inclusive llevando a la erradicación de una en particular, la viruela.

El mundo era mucho más inseguro hasta la existencia de las vacunas. La expectativa de vida en el siglo XVIII, por ejemplo, era notablemente baja, situándose entre los 30 y 40 años; y para la primera mitad del siglo pasado, entre 50 y 70 años. El desarrollo de las vacunas fue producto de un conocimiento empírico, obtenido tras décadas de investigaciones que permitieron consolidarse mediante el método científico, hasta representar la estrategia médico-preventiva tecnológica más exitosa y costo-efectivo creada por el hombre.

La vacunación ha logrado avances significativos en el control, y en algunos casos, la erradicación de enfermedades infecciosas, como la viruela, que fue declarada erradicada por la Organización Mundial de la Salud en 1980. La poliomielitis ha sido eliminada en gran parte del mundo, aunque persisten algunos casos en países con baja cobertura de vacunación, así como el control del sarampión, la rubéola y la parotiditis en países con altas tasas de vacunación ha permitido que los casos sean bastante raros. Vacunas como las de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la hepatitis B han reducido drásticamente la mortalidad infantil a nivel mundial. Por otro lado, la vacunación contra la tos ferina ha permitido reducir su incidencia en más del 75% en comparación con la era prevacunal y como dejar de mencionar el cáncer de cuello uterino, causado por el virus del papiloma humano (VPH), que aún no ha sido completamente eliminado en ningún país, pero se han logrado avances significativos en su reducción, especialmente en aquellos con programas de vacunación bien implementados.

La Organización Mundial de la Salud estima que las vacunas previenen aproximadamente 4 millones de muertes anuales globalmente, y que en los próximos 10 años podrán prevenir más de 50 millones de muertes. Sin embargo, existen problemas de inequidad que llevan a que, por ejemplo, 1 de cada 5 niños en el mundo no tengan acceso a inmunizaciones esenciales, lo que los expone a riesgo de muerte o discapacidad por enfermedades prevenibles. Se estima que el 22% de muertes en menores de 5 años pueden ser evitadas con la vacunación.

A pesar de los grandes avances en la inmunización, una combinación de factores, como la pandemia de COVID-19, la interrupción de los servicios de atención primaria, la desinformación y el auge de los movimientos antivacunas, ha provocado que la cobertura global de inmunización infantil disminuya hasta el 81%, el nivel más bajo en la última década.

Un ejemplo de esta situación es lo que sucede en el país con el sarampión. El último caso autóctono notificado en Perú fue en el año 2000; al año siguiente, Perú fue declarado un país libre de sarampión, sin embargo, esto contrasta con el debilitamiento de las coberturas vacunales, que comenzó incluso un año antes de la pandemia. Como

consecuencia, en 2018 empezaron a reportarse casos importados de sarampión. Para 2023, el 16% de los menores de 5 años no había recibido ninguna dosis de la vacuna, y solo el 65% completó el esquema de dos dosis recomendado, una cifra muy por debajo del 95% de cobertura que recomienda la OMS.

Durante las últimas décadas, las vacunas han experimentado un renacimiento. Los avances científicos, las inversiones y la mejora en su distribución han consolidado a las vacunas como la mejor inversión en salud pública global, un motor de la industria farmacéutica y un instrumento clave en el desarrollo internacional. Además, se ha dado un gran impulso a la vacunación en adultos, con especial énfasis en los más vulnerables. Por cada dólar invertido en vacunas, se ahorran 52 dólares en gastos de salud en países de ingresos medios y bajos, lo que ilustra la costo-efectividad de las inmunizaciones. Con nuevas vacunas disponibles y muchas en investigación y próximas a aprobarse, la comunidad global debe explorar nuevas maneras de asegurar su disponibilidad universal y combatir la inequidad, sobre todo en los países en desarrollo.

1.1 Situación de las inmunizaciones en el Perú y Latinoamérica.

La situación de las inmunizaciones contra enfermedades respiratorias en Latinoamérica y Perú es muy variable, dependiendo de factores como la infraestructura de salud, la accesibilidad a vacunas, las políticas de salud pública y la aceptación de la vacunación por parte de la población.

En general, Latinoamérica ha tenido éxito en la implementación de programas nacionales de inmunización que han llevado a altas tasas de cobertura para varias vacunas, incluidas aquellas contra enfermedades respiratorias como la influenza y el neumococo. Sin embargo, hay variaciones significativas entre países y regiones debido a diferencias en recursos, inversión, infraestructura y capacidades logísticas.

En el Perú, el Esquema Nacional de Vacunación, actualizado en noviembre de 2022, incluye 18 vacunas destinadas a prevenir 28 enfermedades. Es un esquema que ha ido fortaleciéndose con el tiempo y que abarca todo el ciclo de vida.

La mayoría de los países latinoamericanos incluyen la vacuna contra la influenza en sus programas de inmunización gratuitos, especialmente para grupos de alto riesgo como niños, personas mayores y aquellos con enfermedades crónicas, pero la cobertura de vacunación puede variar considerablemente, con algunas regiones urbanas alcanzando altas tasas, mientras que las áreas rurales pueden tener menos acceso. En Perú, la vacuna contra la influenza está incluida en el calendario nacional de inmunización y se administra anualmente antes de la temporada de gripe. Para 2022, la cobertura de la vacuna contra la influenza estacional en el país fue del 97% en niños de entre 6 y 11 meses, del 58% en mayores de 60 años y del 21% en mujeres gestantes.

Por otro lado, muchas naciones han incluido la vacuna neumocócica conjugada en sus programas de vacunación infantil, lo que ha contribuido a reducir las tasas de infección por *Streptococcus pneumoniae*. Al igual que con la vacuna contra la influenza, la disponibilidad y la cobertura pueden variar según la región. La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está incluida en el Programa Nacional de Inmunizaciones y se administra de forma gratuita a los niños menores de 5 años. También se recomienda para adultos mayores y personas con ciertas condiciones médicas.

La pandemia de COVID-19 puso a prueba los sistemas de salud, pero muchos países de la región lograron lanzar campañas masivas de vacunación contra el SARS-CoV-2. A pesar de algunos desafíos logísticos y de distribución, se han conseguido avances significativos en la inmunización de amplios segmentos de la población. Perú implementó una campaña masiva de vacunación contra la COVID-19, administrando dosis de vacunas de los laboratorios Sinopharm, Pfizer, AstraZeneca y Moderna, y alcanzó una cobertura significativa, aunque principalmente para el esquema básico de dos dosis y los primeros refuerzos, enfrentándose a retos en las zonas de difícil acceso debido a la geografía y la infraestructura limitada.

Sin embargo, durante los primeros años de la pandemia de COVID-19, las coberturas del esquema nacional de vacunación regular tuvieron una marcada disminución, sobre todo en los menores de 3 años, niños en situación de pobreza y provenientes de la Amazonía. Esto debido a que todo el sistema de salud se focalizó en la atención de casos de COVID-19, la sobrecarga laboral y el insuficiente número de personal de salud por descansos médicos debido a enfermedad, la imposibilidad de implementar campañas de vacunación general por el distanciamiento y el riesgo de contagio, el cierre temporal de algunos establecimientos del primer nivel de atención, la falta de motivación y las restricciones para que la población objetivo acudiera a los establecimientos de salud, así como la falta de información sobre la seguridad y eficacia de las vacunas, lo que incrementó la desconfianza de la población.

Estos retrocesos en la cobertura de vacunación, principalmente en los primeros tres años de la pandemia, motivaron medidas de intervención por parte del Ente Rector, lo que ha permitido una recuperación progresiva de la vacunación en niños menores de cinco años en los últimos tres años, a partir de 2022, un fenómeno común en la Región de las Américas. Para 2023, la cobertura de las vacunas DPT y Polio fue del 84% (frente al 70% alcanzado en 2020), aunque la cobertura para sarampión es del 65%. En cuanto a los adultos mayores, las coberturas vacunales siguen siendo bajas, en 2023, sólo el 46.2% de los adultos mayores recibió la vacuna contra la influenza y, en cuanto al neumococo, su cobertura solo alcanzó el 22.4% en los mayores de 60 años.

1.2 Importancia de la vacunación en adultos.

La vacunación en adultos es crucial para la prevención de infecciones respiratorias desde varias perspectivas: reduce la morbilidad y mortalidad, protege a las poblaciones vulnerables y contribuye a la inmunidad colectiva.

La cobertura de vacunación en adultos y adultos mayores ha demostrado ser esencial para prevenir infecciones respiratorias, especialmente en el segundo grupo, que es el más susceptible a complicaciones graves. Es importante resaltar que la vacunación no solo protege a quienes la reciben, sino que también reduce la carga de enfermedades en la comunidad, lo cual es fundamental para el control de brotes, alivia la presión sobre los sistemas de salud y mejora la calidad de vida de la población.

La inmunización de adultos con enfermedades respiratorias crónicas es de suma importancia debido a su mayor vulnerabilidad a infecciones respiratorias y complicaciones graves. Las razones clave por las cuales debemos vacunar a estos pacientes son las siguientes:

- Reducción de la morbimortalidad: los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, como el asma y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tienen un riesgo significativamente mayor de complicaciones graves por infecciones respiratorias.
- Prevención de exacerbaciones: la influenza y el neumococo son desencadenantes comunes de exacerbaciones en pacientes con EPOC, por ejemplo.
- Mejora de la calidad de vida: la vacunación puede reducir la necesidad de tratamientos médicos y hospitalizaciones, lo que a su vez reduce la carga emocional y gastos económicos sobre los pacientes y sus familias.
- Inmunidad colectiva: La vacunación de individuos con enfermedades respiratorias crónicas también contribuye a la inmunidad colectiva, protegiendo a aquellos que son más vulnerables y ayudando a reducir la propagación de enfermedades en la comunidad. Esto es especialmente importante en el contexto de la pandemia de COVID-19, donde la vacunación ha demostrado ser esencial para proteger a los grupos de alto riesgo.
- Educación y conciencia: Aumentar la tasa de vacunación en esta población requiere un enfoque en la educación y la concientización sobre la importancia de la vacunación. Muchos pacientes con enfermedades respiratorias crónicas pueden no estar al tanto de la necesidad de vacunarse o pueden tener dudas sobre la eficacia y seguridad de las vacunas; por ello, es crucial que los profesionales de la salud aborden estas preocupaciones y fomenten la vacunación.

Las campañas de vacunación dirigidas a la población adulta deben comenzar con una correcta información que desmitifique la creencia de que la vacunación es solo para los niños. Si bien es cierto que las vacunas recibidas en la niñez brindan cierta protección en la edad adulta, existen razones poderosas para inmunizar a la población adulta:

- Algunos adultos nunca fueron inmunizados en su niñez.
- Existen nuevas vacunas que no estaban disponibles cuando los adultos eran niños.
- La inmunidad proporcionada por algunas vacunas puede disminuir con el tiempo.

Las estrategias de vacunación deben abordar varios aspectos, como la superación de las barreras identificadas en la vacunación de adultos. La primera de estas barreras es la falta de prescripción médica, que puede mejorarse con recordatorios. A menudo, la prescripción de vacunas queda en segundo plano frente al motivo de consulta principal, las recetas y otras indicaciones que se consideran prioritarias, sin tener en cuenta la importancia de la prevención. Otra barrera es la desinformación sobre los beneficios de las vacunas y sus posibles eventos adversos, que se puede superar mediante la capacitación y el entrenamiento básico en inmunizaciones, siendo el personal de los centros de vacunación, por defecto, un aliado clave para superar esta barrera. Por último, la barrera de la accesibilidad puede superarse al indicar la vacunación durante la misma consulta, sin necesidad de una nueva cita o gestión adicional.

Bibliografía.

- Berkley S. Improving access to vaccines through tiered pricing. *Lancet*. 2014;383(9936):2265-7.
- Candemir I, Turk S, Ergun P, Kaymaz D. Influenza and pneumonia vaccination rates in patients hospitalized with acute respiratory failure. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(11):2606-2611.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. *The Pink Book: Course Textbook*. 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Fast Facts on Global Immunization*. 2023.
- Cruz-Hervert LP, Ferreira-Guerrero E, Díaz-Ortega, et al. Cobertura de vacunación en adultos y adultos mayores en México. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl e:S300-S306.
- Koul PA, Khan UH, Asad R, Yousuf R, Broor S, Lal R, et al. Contribution of influenza to acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in kashmir, india, 2010–2012. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2014;9(1):40-42.
- Kwok W, Lung DC, Tam TC, Yap DY, Ma T, Tsui C, et al. Protective effects from prior pneumococcal vaccination in patients with chronic airway diseases

- during hospitalization for influenza—a territory-wide study. *Vaccines*. 2024;12(7):704.
- Mesa de Concertación para la Lucha contra la Pobreza. Seguimiento Concertado a las Políticas de Salud. Subgrupo de Inmunizaciones. Reporte N° 1-2014-SC/GT SALUD-MCLCP. Avances y desafíos en la vacunación en población de niños, niñas, adolescentes, gestantes y adultos mayores. Periodo 2014-2023 y enero a junio 2024. Lima, Perú, junio 2024.
- Ministerio de Salud del Perú. REUNIS-Repositorio Único Nacional de Información en Salud. Tablero de información de inmunizaciones 2018-2023, Perú [Internet]. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/Indicadores_Inmunizaciones.asp
- Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial N° 884-2022/MINSA. Norma Técnica que actualiza el Esquema Nacional de Vacunación (NTS N°196-MINSA/DGIESP-2022). <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3642636>
- Obed M, García MC, Chaparro G, Palaoro A, et al. Oportunidades ganadas en vacunación de adultos. Implementación de una estrategia combinada para superar barreras. *Actualizaciones en Sida en Infectología*. 2021;25(95):22-26.
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Inmunización en las Américas. Resumen 2023 [Internet]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/60231>
- Organización Panamericana de la Salud. Reporte de inmunizaciones. <https://www.paho.org/es/temas/inmunizacion> (acceso 08 de de octubre 2024).
- Perin J, Yeung D, Villaviencio F, Lopez G, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6:106-15.
- Stéphenne J. Vaccines as a global imperative-A business perspective. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(6):1042-8.

2. Generalidades.

2.1 Principios de la inmunización.

La inmunidad es la capacidad del cuerpo humano para tolerar la presencia de componentes propios de su estructura y eliminar los que le son ajenos. Estas funciones son posibles gracias a un complejo sistema de células y proteínas conocido como sistema inmunológico. La inmunidad tiende a desarrollar especificidad frente a un microorganismo o a un grupo de gérmenes relacionados, de esta manera, el sistema inmunológico, en condiciones normales, es capaz de identificar y eliminar microorganismos, protegiéndonos contra enfermedades infecciosas.

Este sistema de defensa se basa en la detección de antígenos, que son partes del microorganismo capaces de estimular el sistema inmunológico, lo cual se denomina respuesta inmunitaria e incluye la producción de moléculas proteicas (inmunoglobulinas o anticuerpos, los principales componentes de la inmunidad humoral) por los linfocitos B, así como de glóbulos blancos específicos, los linfocitos T (que constituyen la inmunidad mediada por células o simplemente inmunidad celular).

Si bien es cierto que la inmunidad más fuerte se induce mediante la exposición a un antígeno presente en un microorganismo vivo, también se puede inducir inmunidad al exponerse a antígenos que no provienen de un germen vivo, siempre que tengan propiedades inmunogénicas. De ahí que el desarrollo de nuevas vacunas se orienta precisamente al estudio de los antígenos con mayor potencial inmunogénico, como ocurrió en la formulación de las vacunas contra el SARS-CoV-2, las cuales se focalizaron en la proteína S viral.

Existen dos tipos de inmunización o mecanismos para adquirir inmunidad:

Inmunidad activa	Protección generada por el propio sistema inmunológico del individuo. Para ello, debe ser estimulado por un antígeno, lo que producirá una inmunidad mediada tanto por anticuerpos como por células. Suele ser de larga duración, a veces de por vida, y se clasifica en dos tipos:	Natural: es la protección adquirida tras superar una enfermedad infecciosa, la cual puede durar años gracias a la memoria inmunológica, donde células B de memoria producen anticuerpos al reexponerse al agente infeccioso. Adquirida: se refiere a la inmunidad inducida por la vacunación. Las vacunas contienen antígenos que activan el sistema inmunológico sin causar la enfermedad ni sus complicaciones. Estas pueden derivarse de bacterias o virus atenuados, bacterias inactivadas, subunidades antigénicas, ácidos nucleicos (ADN, ARN) que codifican proteínas, o toxoides (toxinas bacterianas modificadas para ser inofensivas).
Inmunidad adquirida	Protección mediante anticuerpos o antitoxinas producidos por un animal o ser humano y transferidos a otro individuo. Proporciona protección inmediata pero de manera temporal. Es útil en personas inmunocomprometidas, incapaces de generar una respuesta inmune efectiva mediante la inmunización activa. También se emplea en trabajadores de la salud, gestantes y viajeros internacionales. Ejemplos incluyen la inmunidad que el recién nacido recibe de la madre a través de IgG placentarias y la transfusión de productos plasmáticos o de inmunoglobulinas policlonales o monoclonales.	

Algunas definiciones relacionadas a las inmunizaciones:

- Seroprotección: se refiere al porcentaje de la población que genera anticuerpos protectores tras la administración de un inmunógeno. Los títulos protectores pueden variar según el microorganismo específico. Este concepto suele utilizarse en ensayos clínicos o en investigaciones operativas en el marco de programas de vacunación masiva.
- Eficacia: la capacidad de una vacuna para desarrollar protección contra determinado resultado (outcome) entre los participantes de un estudio clínico, que suele enmarcarse en situaciones controladas, como parte de los estudios de laboratorios farmacéuticos, previos a la aprobación por la autoridad sanitaria.
- Efectividad: es la capacidad de una vacuna para generar protección en una población determinada en situaciones no controladas, es decir, en el mundo real. Esta se evalúa en periodos postcomercialización y suele ser medida por grupos de investigación independientes o gubernamentales. Existen diversos factores que influyen en la efectividad de las vacunas: la presencia de anticuerpos maternos (en niños pequeños), el tipo, la dosis y el intervalo de los antígenos administrados, la vía de administración, la presencia de un adyuvante, así como factores individuales (edad, comorbilidades, factores genéticos), entre otros.

2.2 Mecanismos de acción y plataformas vacunales.

Las vacunas funcionan estimulando al sistema inmune para reconocer y combatir patógenos, para así proveer inmunidad contra enfermedades infecciosas. Los mecanismos de acción de vacunas pueden ser, en general, categorizados en varios tipos, cada uno correspondiente a diferentes plataformas vacunales. Los mecanismos primarios incluyen la inducción de inmunidad humoral, que involucra la producción de anticuerpos e inmunidad celular, que activa las células T para eliminar a las células infectadas.

Dentro de las plataformas vacunales encontramos:

- Vacunas vivas atenuadas: son el tipo de vacuna más tradicional y utilizan una forma debilitada de un patógeno. Estas vacunas generan una fuerte respuesta inmune al simular una infección natural, promoviendo tanto la inmunidad celular como la humoral. Ejemplos de este tipo de vacunas son la BCG y las vacunas contra el sarampión, la rubéola, la varicela, entre otras.
- Vacunas inactivadas: emplean patógenos muertos y, por lo general, inducen una respuesta inmune más débil, por lo que frecuentemente requieren dosis de refuerzo para mantener la inmunidad. Entre ellas se encuentran las vacunas contra la hepatitis A, la pertussis y la influenza, entre otras.
- Vacunas de subunidades proteicas: entre ellas tenemos a las vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo B y la vacuna polisacárida de *Streptococcus pneumoniae*.
- Vacunas proteicas recombinantes: utilizan proteínas específicas del patógeno, producidas mediante tecnología recombinante, diseñadas para presentar estímulos antígenicos que activan el sistema inmune sin riesgo de causar la enfermedad.

- Vacunas de ácidos nucleicos: como las vacunas de ARNm, que han surgido como una plataforma revolucionaria, con bases biológicas de más de dos décadas de desarrollo, destacándose particularmente durante la pandemia de COVID-19. Estas vacunas funcionan introduciendo ARNm sintético en el cuerpo, el cual instruye a las células para producir parte del patógeno, la proteína S, lo que desencadena una respuesta inmune. El rápido diseño y las capacidades de producción de las vacunas de ARNm permiten respuestas ágiles frente a enfermedades infecciosas emergentes, como lo demostró su uso contra el SARS-CoV-2.
- Vacunas de partículas similares a virus (VLP): es una plataforma innovadora que imitan la estructura de los virus pero no contienen material genético viral. Producen una fuerte respuesta inmune debido a la habilidad para presentar antígenos en una forma repetitiva y altamente inmunogénica. Las vacunas VLP han sido utilizadas con éxito en el desarrollo de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH).
- Vacunas de ARN autoamplificador (saRNA): son un enfoque más reciente que combina las ventajas de las vacunas de ARN con la capacidad de replicarse dentro de las células huésped, lo que potencialmente mejora la respuesta inmune. Aunque esta plataforma aún se encuentra en investigación, es prometedora para el futuro desarrollo de vacunas.

Asimismo, las vacunas también pueden clasificarse de la siguiente manera:

Según el número de antígenos	Monovalentes	Compuestas por un solo serotipo de un microorganismo.	Ej: Virus de la hepatitis B.
	Bi o polivalentes	Elaboradas por 2 ó más serotipos o variantes de un microorganismo.	Ej: Vacuna antigripal cuadrivalente, antineumocócica 13 valente, anti-Covid19 bivalente)
	Combinadas	Compuestas por 2 o más antígenos de microorganismos distintos.	Ej: Vacuna pentavalente contra difteria, pertussis, tétanos, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B y hepatitis B
Según conjugación	Conjugadas	Compuestas por un antígeno (generalmente polisacárido) unido a una proteína transportadora para aumentar su inmunogenicidad.	Ej: Toxoide diftérico
	No conjugadas	Compuestas por un solo antígeno.	Ej: Toxoide tetánico

2.3 Composición de las vacunas.

Las vacunas contienen componentes clave para garantizar su eficacia, seguridad y estabilidad. Si bien es cierto, la composición exacta variará dependiendo del fabricante y de la plataforma vacunal, todas pasan por controles de calidad y pruebas in vitro e in vivo antes de ser aprobadas. En general, las vacunas contienen:

- **Antígenos:** componentes activos de la vacuna, que estimulan la respuesta inmunitaria. Pueden ser virus inactivados, proteínas o subunidades proteicas, toxoides (toxinas inactivadas) o fragmentos bacterianos.
- **Adyuvantes:** componentes que se agregan para potenciar la respuesta inmunitaria al antígeno, aumentando la eficacia y seguridad de las vacunas, especialmente en relación con formulaciones con patógenos vivos o atenuados, como las vacunas contra hepatitis B, papiloma virus humano, tétanos y difteria. Los adyuvantes más comunes incluyen sales de aluminio y emulsiones oleosas.
- **Conservantes:** sustancias como el timerosal (presente en algunas vacunas), usadas para prevenir la contaminación bacteriana en los viales multidosis.
- **Diluyentes:** utilizados para diluir el antígeno y facilitar la administración de la vacuna. El más usado es el agua estéril.
- **Estabilizadores:** buscan mantener la eficacia durante su almacenamiento y transporte. Suelen ser azúcares, gelatinas o aminoácidos.
- **Residuos:** trazas de sustancias utilizadas en el proceso de fabricación de la vacuna, como proteínas de huevo, preservantes o antibióticos. No afectan a la seguridad de la vacuna.

2.4 Proceso de desarrollo e investigación en vacunas.

El desarrollo de una vacuna es un proceso complejo que involucra varias fases de investigación, cada una diseñada para asegurar la seguridad, la eficacia y la calidad de la vacuna antes de su aprobación para uso en la población. Este proceso comienza con estudios preclínicos, seguido de tres fases de ensayos clínicos en humanos: fase I, fase II y fase III, cuyas características se detallan a continuación en el siguiente cuadro:

Fases de desarrollo	Características
Fase Preclínica	<ul style="list-style-type: none">- Pruebas en laboratorio y en animales para evaluar la seguridad y la capacidad inmunogénica del candidato vacunal. Es crucial para identificar potenciales eventos adversos y la dosificación.- Se estudian diferentes formulaciones y métodos de administración.- Una vez que se demuestra suficiente seguridad y eficacia, progresa a la Fase 1 de ensayos clínicos.

Fase I	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas en un pequeño grupo de voluntarios humanos sanos, generalmente entre 20-100 sujetos. - El objetivo es evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacuna, y determinar una dosis adecuada. - También se evalúa la respuesta inmunitaria inicial.
Fase II	<ul style="list-style-type: none"> - Se prueba en un mayor grupo de personas, varios cientos de ellos, con características similares a la población objetivo. - Se evalúa la seguridad, vía de administración y la respuesta inmunitaria (eficacia vacunal) - Se pueden ajustar las dosis y el esquema de vacunación.
Fase III	<ul style="list-style-type: none"> - Incluyen ensayos clínicos multicéntricos con miles a decenas de miles de voluntarios. - Se evalúa la eficacia de la vacuna y monitorear reacciones adversas en una población mayor.
Revisión y aprobación regulatoria	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados de las pruebas y estudios clínicos son revisados por las agencias regulatorias como la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU) o la EMA (Agencia Europea de Medicamentos). - Se revisan toda la información relacionada con la eficacia seguridad y procesos de fabricación.
Fase IV	<ul style="list-style-type: none"> - Posterior a la aprobación y comercialización, la vacuna sigue siendo monitoreada para detectar efectos adversos raros o inesperados. - Se evalúa la eficacia en el mundo real, con condiciones menos controladas de la población general, a largo plazo, así como su impacto en la salud pública.

El tiempo promedio de desarrollo de un medicamento o vacuna puede variar entre 10 y 15 años. Sin embargo, en situaciones de emergencia, como ocurrió durante la pandemia de COVID-19, el desarrollo puede acelerarse mediante procesos regulatorios especiales, en los cuales algunas fases se superponen. Esto se realiza siempre bajo un control riguroso y constante monitoreo, sin comprometer la seguridad, de esta manera, se permite una autorización de uso más rápida, inicialmente como uso de emergencia, y luego con una aprobación completa.

2.5 Recomendaciones generales para la vacunación.

- El Ministerio de Salud y diversas instituciones científicas, tanto nacionales como extranjeras, emiten recomendaciones anuales para la vacunación en adultos, que incluyen vacunas contra la influenza, COVID-19, neumococo, difteria, pertussis, y el virus del papiloma humano, entre otras. Los adultos deben recibir estas vacunas de acuerdo con las guías y recomendaciones para asegurar su protección contra enfermedades prevenibles por vacunas.
- Ciertas poblaciones requieren indicaciones específicas en relación con la vacunación. Los adultos mayores, personas con enfermedades crónicas, gestantes,

inmunocomprometidos, entre otros, se encuentran en alto riesgo de sufrir complicaciones graves por enfermedades prevenibles por vacunas y, por lo tanto, tienen necesidades de vacunación específicas.

- Los adultos en alto riesgo deberían tener su estatus de vacunación documentado en su primera visita médica, y se les debe proveer el esquema de vacunación recomendado, especialmente antes o después de tratamientos o intervenciones que puedan comprometer su sistema inmunológico (esplenectomía, trasplante, quimioterapia, etc.).
- Es recomendable recurrir a médicos con competencias en inmunizaciones en casos complejos, a fin de individualizar los esquemas de vacunación.
- Las recomendaciones sobre almacenamiento, preparación y vía de administración de cada vacuna se describen en el inserto del producto y deben cumplirse rigurosamente.
- Si bien es importante adherirse al esquema de inmunización recomendado, no es necesario reiniciar la serie de ninguna vacuna, incluso si ha transcurrido un intervalo prolongado entre dosis.
- La mayoría de las vacunas en adultos se administran por vía intramuscular o subcutánea, generalmente en la región deltoidea. La anticoagulación o los trastornos de la coagulación no son una contraindicación; se puede usar una aguja de calibre 23G o menor, seguida de presión firme, sin frotar, durante 2 minutos después de la aplicación. Debe evitarse la inmunización en la región glútea, ya que, por ejemplo, la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B disminuye cuando se utiliza esta localización.
- La mayoría de vacunas requiere 2 ó más dosis para desarrollar una adecuada y persistente respuesta inmune, sobre todo en los casos de las vacunas infantiles. Como regla general, en las vacunas con múltiples dosis, la efectividad se reduce cuando no se respeta la edad e intervalos recomendados.
- La mayoría de vacunas puede ser administrada simultáneamente en sitios diferentes sin comprometer su eficacia. Tampoco aumenta el riesgo de eventos adversos en la mayoría de los casos. La administración de 2 ó más vacunas el mismo día es importante porque reduce el número de inyecciones y mejora la cobertura vacunal individual y colectiva, asegurando la administración sobre todo cuando existe la duda si el individuo regresará por una dosis adicional de vacuna.
- Las vacunas de virus vivos deberían administrarse o el mismo día o la subsecuente inmunización con vacuna con virus vivo debería retrasarse un mes, para asegurar la respuesta inmunológica. Las inmunoglobulinas no deben ser administradas con vacunas con virus vivos para evitar que se comprometa la respuesta vacunal.
- Para las vacunas con virus vivos, la primera dosis generalmente induce protección, y una dosis adicional se recomienda para cubrir la pequeña proporción de pacientes que no responden a la primera. Con estas vacunas la protección es muy duradera y no se requieren boosters.
- En las vacunas de virus inactivados, la primera dosis no suele proporcionar protección (excepto en el caso de la vacuna contra la hepatitis A) hasta la segunda o tercera dosis. Sin embargo, los títulos de anticuerpos pueden disminuir con el tiempo, como ocurre con la vacuna contra la pertussis y, en menor medida, con las de tétanos y difteria, por lo que se hace necesaria la aplicación de refuerzos. Lo mismo ocurre con otras plataformas, como las de ARNm, que requerirán refuerzos en la población vulnerable para mantener niveles adecuados de protección.

- Algunas vacunas requieren reformulación y administración anual debido a la evolución constante de los virus, que generan variaciones antigénicas significativas. Esto también está relacionado con la necesidad de dosis de refuerzo, ya que la inmunidad puede disminuir con el tiempo, aumentando la susceptibilidad a infecciones posteriores. Cada año, autoridades sanitarias como la OMS evalúan las cepas que deben incluirse en las vacunas para la próxima temporada, como ocurre con la influenza y la COVID-19. Las vacunas deben coincidir estrechamente con las cepas o variantes virales en circulación para ser efectivas.
- Las barreras para la vacunación incluyen la falta de concienciación, conceptos erróneos sobre la seguridad y eficacia de las vacunas, y recomendaciones insuficientes por parte de los proveedores de salud. Las intervenciones del personal de salud, como discutir y recomendar activamente la vacunación a los pacientes, especialmente cuando se requieren dosis múltiples o refuerzos, mejoran significativamente las tasas de cumplimiento.
- Aumentar la conciencia pública sobre los beneficios de la vacunación es vital. Las iniciativas educativas deben abordar los conceptos erróneos comunes y enfatizar la importancia de las vacunas en la prevención de enfermedades graves.
- La educación dirigida a grupos de alto riesgo, como aquellos con enfermedades crónicas o adultos mayores, puede mejorar significativamente las tasas de vacunación.
- Garantizar el acceso equitativo a las vacunas es un aspecto fundamental de las estrategias de vacunación. Las poblaciones vulnerables, incluidas las de bajos ingresos, deben tener acceso a las vacunas sin barreras financieras. Esto es particularmente relevante para las vacunas neumocócicas y contra la gripe, que se recomiendan para grupos de alto riesgo.
- El monitoreo continuo de los programas de vacunación es crucial para evaluar su efectividad e identificar áreas de mejora. Esto incluye evaluar las tasas de cobertura de las vacunas recomendadas en adultos y abordar cualquier disparidad en el acceso a los servicios de vacunación.

2.6 Seguridad y eventos adversos.

Se define como reacción adversa a un efecto no deseado causado por una vacuna. Debe diferenciarse de los eventos adversos post-vacunales, que se refieren a cualquier evento médico que ocurre después de la vacunación.

En general, las vacunas se administran de forma segura, y solo causan reacciones adversas menores, sin embargo uno de los mayores problemas que comprometen la cobertura de las inmunizaciones son las barreras causadas por la información pública errónea acerca de su seguridad.

Pueden presentarse reacciones adversas como fiebre, reacciones locales en el sitio de la inyección (dolor, inflamación, enrojecimiento) o síntomas generales (mialgias, cefalea, fatiga), los cuales suelen aparecer dentro de unas pocas horas tras la administración y duran entre 24 y 48 horas. Estas reacciones pueden ser causadas por la fracción inmunogénica de la vacuna o por trazas de antibióticos, conservantes o estabilizantes, y en general, no deben considerarse contraindicaciones para la vacunación.

Las contraindicaciones reales para la vacunación son raras e incluyen reacciones graves de hipersensibilidad, como anafilaxia o complicaciones neurológicas. Una reacción alérgica severa (por ejemplo, anafilaxia) tras una dosis de la vacuna es una contraindicación para una dosis subsiguiente. Está contraindicada la administración de vacunas con virus vivos en personas inmunocomprometidas debido al riesgo de replicación viral. Del mismo modo, deben evitarse las vacunas con virus vivos en mujeres embarazadas debido al riesgo potencial para el feto.

Es importante conocer que ciertas situaciones NO constituyen contraindicaciones para la vacunación:

No son contraindicaciones para la vacunación.

- Enfermedad leve reciente o activa, con o sin fiebre de bajo grado, como un resfriado común, por ejemplo.
- Terapia antibiótica reciente o actual.
- Sensibilidad, enrojecimiento o hinchazón local de leve a moderada, o fiebre inferior a 40.5°C después de cualquier vacunación.
- Historia personal de alergias (excepto reacciones anafilácticas a determinadas vacunas).
- Alergia a las proteínas del huevo.
- Historia familiar de reacciones adversas a vacunas.
- Madres lactantes. El periodo de lactancia no compromete la eficacia de la vacuna y no es una contraindicación, salvo en el caso de la vacuna contra la fiebre amarilla, donde se debe tener precaución. La lactancia no extiende ni mejora la inmunidad pasiva brindada a través de los anticuerpos maternos.
- Terapia con anticoagulantes.

2.7 Responsabilidades del personal sanitario.

El personal de salud tiene la responsabilidad de informar a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios de las vacunas y cómo proceder en caso de experimentar una reacción adversa. Esto incluye proporcionar información clara y accesible sobre los síntomas a los que deben estar atentos y los pasos a seguir si estos se presentan. La falta de información adecuada puede disminuir la confianza de los pacientes en las vacunas, lo que, a su vez, puede afectar la cobertura de vacunación y la salud pública en general.

Es necesario registrar tanto el proceso de consejería brindada, la explicación de los eventos adversos, como las negativas del paciente o las contraindicaciones para la vacunación. Asimismo, es importante asegurar un registro adecuado que incluya el tipo de vacuna y dosis, el sitio y vía de administración, la fecha de la administración, la fecha de la próxima dosis, el fabricante y el número de lote.

Es particularmente importante proporcionar al paciente un registro adecuado de la vacunación recibida, mediante un carné de vacunación o similar. Mantener ese registro es fundamental para garantizar la continuidad del programa de vacunación, dado que los pacientes suelen vacunarse con diferentes proveedores de salud.

Para garantizar la seguridad de los pacientes y la efectividad de los programas de vacunación, es esencial que el personal de salud se comprometa a realizar los reportes de reacciones adversas postvacunación. Esto incluye la identificación, documentación y notificación de cualquier evento adverso que ocurra tras la administración de una vacuna. La farmacovigilancia es un componente crítico en este proceso, ya que permite monitorear la seguridad de las vacunas y detectar posibles problemas en la población.

El personal de salud, incluidos médicos y enfermeros, debe estar debidamente capacitado para reconocer las reacciones adversas y entender la importancia de su notificación. Sin embargo, estudios han demostrado que existe una brecha significativa en el conocimiento y la capacitación del personal sobre farmacovigilancia, lo que puede resultar en un subregistro de eventos adversos. Se estima que solo entre el 5% y el 15% de los eventos adversos son reportados mediante el método de notificación espontánea, lo que subraya la necesidad de mejorar la formación y concienciación en este ámbito.

Bibliografía.

- Abouqal R, Béji M, Chakroun M, Filali K, Rammaoui J, Zaghden H. (2022). Trends in adult and elderly vaccination: focus on vaccination practices in Tunisia and Morocco. *Front Public Health*. 2022;10:903376.
- Bizri A, Althaqafi A, Kaabi N, Obeidat N, Akoury N, Haridy H. The burden of invasive vaccine-preventable diseases in adults in the Middle East and North Africa (MENA) region. *Infect Dis and Ther*. 2021;10(2):663-685.
- Brown, V. Immunization for midlife women. *Menopause the Journal of the North American Menopause Society*. 2022;29(10):1204-1209.
- Chamba D. Proceso de atención de enfermería vinculado a la farmacovigilancia, reacciones adversas e interacción de medicamentos. *Latam Revista Latinoamericana De Ciencias Sociales y Humanidades*. 2023;4(2):4678-88.
- Chakraborty C, Sharma A, Bhattacharya M, Sharma G, Saha R, Lee S. Ongoing clinical trials of vaccines to fight against Covid-19 pandemic. *Immune Network*. 2021;21(1):e5.
- Cid R, Bolívar J. Platforms for production of protein-based vaccines: from classical to next-generation strategies. *Biomolecules*. 2021;11(8):1072.
- Freedman M, Hunter P, Ault K, Kroger A. (2020). Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older — United States, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(5):133-135.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek M, Agmon-Levin N, Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;79(1):39-52.

- Hogan M, Pardi N. mRNA vaccines in the Covid-19 pandemic and beyond. *Annual Review of Medicine*. 2022;73(1):17-39.
- Kamboj M. Vaccination of adults with cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(14):1699-1721.
- Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best practices guidance. [Consultado el 18 de octubre del 2024]. [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
- Mahmuda M, Jannah S, Fibriani A, Ningrum R, Wardiana A. Structure-based design of recombinant spike subunit vaccine for coronavirus diseases. *International Journal on Advanced Science Engineering and Information Technology*. 2023;13(1):130-140.
- Marin-Campos Y, Cervantes-Arellano MJ. Respuesta del personal médico hacia un curso sobre farmacovigilancia. *Revista Anales de Medicina Universitaria*. 2023; 2(2), 88-94.
- Ojo O, Adeyeye O, Fapohunda T. Assessment of the knowledge, practice, and barriers of physicians in Lagos about respiratory diseases preventable vaccines. *Journal of the Pan African Thoracic Society*. 2022;3:151-157.
- Pardi N, Hogan M, Porter F, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nature Reviews Cancer*. 2018;17(4):261-279.
- Pepini T, Pulichino A, Carsillo T, Carlson A, Sari-Sarraf F, Ramsauer K et al. Induction of an IFN-mediated antiviral response by a self-amplifying RNA vaccine: implications for vaccine design. *The Journal of Immunology*. 2017;198(10):4012-4024.
- Reifferscheid L, Lee J, MacDonald N, Sadarangani M, Assi A, Lemaire-Paquette, et al. Transition to endemic: acceptance of additional Covid-19 vaccine doses among Canadian adults in a national cross-sectional survey. *BMC Public Health*. 2022;22:1745.
- Struijk G, Lammers A, Brinkman R, Lombarts K, Vugt M, Pant K, et al. Immunization after renal transplantation: current clinical practice. *Transplant Infectious Disease*. 2015;17(2):192-200.
- UK Health Security Agency. The Green Book. Immunisation against infectious disease. [Internet]. 2021. Updated 15 octubre 2024. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-diseases-the-green-book>
- U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. The Pink Book: Course Textbook – 14th Edition (2021). Disponible en: https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/chapters.html
- Verbeke R, Lentacker I, Smedt S, Dewitte H. The dawn of mRNA vaccines: the Covid-19 case. *Journal of Controlled Release*. 2021;333:511-520.
- Webster E, Sieger K, Core S, Collar A, Knapp-Broas H, Graham J, et al. Immunogenicity and protective capacity of a virus-like particle vaccine against chlamydia trachomatis type 3 secretion system tipo protein, ct584. *Vaccines*. 2022;10(1):111.
- Wu Z, Liu K. Overview of vaccine adjuvants. *Medicine in Drug Discovery*. 2021;11:100103.

3. ***Streptococcus pneumoniae* – Neumococo.**

La vacunación contra el neumococo es una herramienta clave para prevenir infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*, un patógeno que puede provocar enfermedades graves como neumonía, meningitis y sepsis. En los adultos, especialmente aquellos mayores de 60 años y personas con comorbilidades (como diabetes o enfermedades pulmonares crónicas), el riesgo de complicaciones severas es elevado.

En este capítulo, abordaremos los grupos de riesgo, las recomendaciones actuales, la efectividad de las vacunas y el impacto de la inmunización en adultos sobre la salud pública. Esta información es fundamental para optimizar la cobertura y la protección de la población más vulnerable.

3.1 **Epidemiología de la neumonía neumocócica.**

Se ha descrito una alta carga de colonización y enfermedad en nuestro país, particularmente en niños. En ellos, se reporta un estado de portador nasofaríngeo de *Streptococcus pneumoniae* significativamente elevado en comparación con otras regiones, con algunos estudios que sugieren tasas de portador hasta tres veces mayores que en otras áreas. Esta alta prevalencia de portadores es de suma preocupación, ya que es un precursor de la enfermedad neumocócica invasiva, que incluye manifestaciones graves como neumonía, meningitis y sepsis.

La introducción de vacunas neumocócicas conjugadas (PCV) en Perú ha tenido un impacto notable en la epidemiología. Tras la incorporación de la vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13) en el Programa Nacional de Inmunización en 2015, se ha documentado un cambio en la distribución de los serotipos y una reducción en la incidencia de la enfermedad neumocócica causada por serotipos cubiertos por la vacuna. Sin embargo, la prevalencia de serotipos no cubiertos por la vacuna ha aumentado, lo que complica el panorama de la enfermedad neumocócica en la región.

Además, los factores socioeconómicos y el acceso limitado a los servicios de salud agravan la situación epidemiológica de la enfermedad neumocócica. La carga de la enfermedad sigue siendo desproporcionadamente alta entre las poblaciones vulnerables, incluidas las personas con enfermedades crónicas y los adultos mayores.

Las tasas de neumonía por todas las causas (ACP) y de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en pacientes de 19 a 64 años con enfermedades crónicas y pacientes inmunocomprometidos son significativamente más altas que en adultos sanos. Las tasas de ACP y ENI en adultos de 19 a 64 años con enfermedades crónicas fueron 3.6 y 4.6 veces más altas que en adultos sanos, respectivamente, y 5.3 y 10.5 veces más altas en pacientes inmunocomprometidos. Si los pacientes tenían más de dos afecciones médicas, las tasas de ACP y ENI fueron 8.1 y 10.6 veces más altas en aquellos con enfermedades crónicas, y 6.3 y

13.4 veces más altas en pacientes inmunocomprometidos en comparación con adultos sanos.

En términos de prevalencia, la enfermedad neumocócica invasiva es menos común en adultos, pero el riesgo aumenta en personas mayores y en aquellas con condiciones médicas subyacentes. La prevalencia exacta puede variar, pero se ha documentado que la vacunación ha reducido significativamente la carga de la enfermedad en poblaciones vacunadas.

3.2 Microbiología y transmisión.

El *Streptococcus pneumoniae*, comúnmente conocido como neumococo, es una bacteria grampositiva, lanceolada, anaerobia facultativa, típicamente observada en pares (diplococos), aunque también puede encontrarse separada o en cadenas cortas. Fue aislada por primera vez en 1881 por Pasteur, y desde entonces se han descrito más de 100 serotipos. La mayoría de los neumococos son encapsulados, y su superficie está compuesta por polisacáridos complejos. Estos polisacáridos capsulares constituyen uno de los principales determinantes de su patogenicidad y poseen propiedades antigénicas que permiten clasificar a los neumococos en serotipos.

Los anticuerpos dirigidos a un tipo específico de polisacárido capsular proporcionan protección contra la enfermedad causada por ese serotipo. Estos anticuerpos, junto con el complemento, interactúan para opsonizar al neumococo, facilitando así su fagocitosis. Algunos anticuerpos contra polisacáridos capsulares pueden tener reactividad cruzada con serotipos relacionados, proporcionando protección adicional contra otros serotipos.

En muchas series, el neumococo es el principal agente etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad, con una tasa de aislamiento que podría alcanzar hasta el 60%. La mayoría de los serotipos de *S. pneumoniae* pueden causar enfermedad grave, pero solo algunos son responsables de la mayoría de las infecciones neumocócicas. La prevalencia de los serotipos varía principalmente según la región geográfica y los grupos étnicos.

El neumococo coloniza la nasofaringe y es el agente causal de diversas infecciones graves, entre ellas neumonía, meningitis y sepsis. Su transmisión ocurre predominantemente a través de secreciones respiratorias, y su capacidad de propagación es un factor determinante en su epidemiología y patogenicidad. Este proceso de transmisión es principalmente de persona a persona, siendo los niños pequeños los principales portadores asintomáticos. Se estima que entre el 20 % y el 60 % de los niños en edad escolar, y entre el 5 % y el 10 % de los adultos sin contacto con niños, pueden estar colonizados. Estos portadores asintomáticos diseminan el patógeno mediante estornudos, tos o contacto directo con secreciones nasales.

La colonización del tracto respiratorio superior por *S. pneumoniae* es común, y frecuentemente asintomática, lo que complica la identificación de los individuos que pueden transmitir la bacteria. La transmisión es más frecuente en entornos donde existe contacto cercano, como guarderías o entre miembros de una misma familia. Un aspecto clave en la diseminación del neumococo es la inflamación en la nasofaringe, inducida por la toxina neumolisina, que favorece tanto la excreción de la bacteria como su supervivencia en el entorno. Además, las infecciones virales concurrentes, como las producidas por el virus de la influenza o el rinovirus, pueden facilitar aún más la colonización y transmisión del neumococo.

3.3 Factores de riesgo para enfermedad severa.

Si bien cualquier individuo puede desarrollar una infección neumocócica, los riesgos de enfermedad grave, hospitalización y mortalidad son significativamente mayores en pacientes inmunocomprometidos. Aproximadamente el 25 % de los casos de enfermedad neumocócica invasiva se presentan en personas inmunocomprometidas, especialmente en aquellas con neoplasias hematológicas.

Las condiciones que aumentan el riesgo de contraer enfermedad por neumococo incluyen:

- Contacto con otros niños menores de 5 años y cohabitación con otros niños, aumentando así el riesgo de portador nasofaríngeo.
- Alcoholismo: el uso excesivo de alcohol se ha asociado con una respuesta inmunitaria deteriorada contra la neumonía bacteriana, aumentando el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y de enfermedad invasiva.
- Tabaquismo: aumenta el riesgo de neumonía comunitaria debido a su impacto negativo en las defensas inmunitarias del tracto respiratorio. Además, el tabaquismo se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad neumocócica invasiva.

Las personas con ciertas condiciones médicas crónicas tienen un mayor riesgo de contraer enfermedades por neumococo, constituyendo grupos de riesgo:

Condiciones médicas crónicas

- Diabetes: Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de infecciones neumocócicas, incluyendo formas bacterémicas, con tasas de mortalidad que pueden llegar al 50%. Además, los pacientes con diabetes son más propensos a ser hospitalizados y tener estancias hospitalarias más largas y complicadas.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): La EPOC es un factor de riesgo significativo para la neumonía adquirida en la comunidad y la enfermedad neumocócica invasiva.
- Asma: los adultos asmáticos tienen mayor riesgo de infección neumocócica. Además, el uso de corticosteroides inhalados se ha asociado a un mayor riesgo de neumonía.
- Enfermedades pulmonares intersticiales, con o sin terapia sistémica con esteroides y/o inmunosupresores.

- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades difusas del tejido conectivo.
- Cirrosis Hepática y otras enfermedades hepáticas.
- Implante coclear o fuga de líquido cefalorraquídeo.

Las personas con inmunodeficiencias tienen aún más riesgo de contraer enfermedades por neumococo. Los individuos inmunosuprimidos, ya sea por condiciones médicas o tratamientos, tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedad neumocócica invasiva:

Condiciones de inmunosupresión

- Asplenia congénita o adquirida.
- Enfermedad de células falciformes u otras hemoglobinopatías
- Enfermedad renal crónica.
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
- Cáncer metastásico.
- VIH.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Inmunosupresión por medicamentos como corticoides, inmunosupresores o radiación.
- Leucemia, linfoma, mieloma múltiple.
- Síndrome nefrótico.
- Trasplante de órgano sólido.

Estos grupos deben ser considerados para la vacunación neumocócica como una medida preventiva importante.

3.4 Cuadro clínico y complicaciones.

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* pueden llevar a una serie de complicaciones graves, especialmente en poblaciones vulnerables como niños pequeños, adultos mayores y personas con sistemas inmunológicos comprometidos, como se muestra:

- Neumonía: La neumonía neumocócica es una de las formas más comunes de la enfermedad neumocócica. Puede ser grave y llevar a complicaciones como derrame pleural, abscesos pulmonares y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Meningitis: La meningitis bacteriana causada por el neumococo es una infección grave de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal.

Puede generar complicaciones neurológicas a largo plazo, como pérdida auditiva, daño cerebral y dificultades de aprendizaje.

- Bacteriemia y sepsis: La bacteriemia es la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, que puede progresar a sepsis, una respuesta inflamatoria sistémica potencialmente mortal. La sepsis puede llevar a disfunción multiorgánica y requiere atención médica urgente.
- Otitis media: Las infecciones del oído medio son comunes en niños y pueden derivar en complicaciones como la mastoiditis (infección del hueso mastoideo del cráneo) y pérdida auditiva.
- Sinusitis: La sinusitis neumocócica puede complicarse con infecciones más graves, como la celulitis orbitaria (infección de los tejidos que rodean los ojos) y abscesos cerebrales.

Cuando el neumococo ocasiona meningitis, bacteriemia o sepsis se le denomina Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI). Estas complicaciones subrayan la importancia de la vacunación y el tratamiento oportuno de las infecciones neumocócicas para prevenir resultados adversos graves.

3.5 Tipos y esquemas de vacunación. Poblaciones especiales.

Las vacunas antineumocócicas disponibles utilizan diferentes plataformas y mecanismos de acción para proporcionar protección contra infecciones causadas por el neumococo. Los dos tipos de vacunas neumocócicas actualmente autorizados en nuestro país son la vacuna neumocócica polisacárida (PPV) y la vacuna neumocócica conjugada (PCV).

- Vacunas de polisacáridos neumocócicos (PPSV): La vacuna de polisacáridos neumocócicos 23-valente (PPSV23) es una de las PPV más utilizadas. Contiene polisacáridos purificados de 23 serotipos de *S. pneumoniae* que son responsables de la mayoría de la enfermedad neumocócica en adultos. Su mecanismo de acción se basa en la inducción de una respuesta inmune independiente de las células T, estimulando principalmente la producción de inmunoglobulina M (IgM). Sin embargo, esta respuesta es menos efectiva en niños pequeños y ancianos, ya que no genera una memoria inmunológica sólida.
- Vacunas conjugadas neumocócicas (PCV): Las PCV, como la vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13), utilizan un enfoque diferente al conjugar antígenos polisacáridos a un portador de proteínas (CRM197). Esta conjugación mejora la inmunogenicidad de la vacuna, promoviendo una respuesta inmune dependiente de las células T que conduce a la producción de inmunoglobulina G (IgG) y a una memoria inmunológica más fuerte. Son particularmente efectivos en bebés y niños pequeños, ya que pueden provocar una respuesta inmune más robusta en comparación con los PPV. Su introducción ha reducido significativamente la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la neumonía en las poblaciones vacunadas.

Nuevas formulaciones como la PCV15, PCV20 y PCV21 están diseñadas para proporcionar protección contra 15, 20 y 21 serotipos de *S. pneumoniae*, respectivamente, ofreciendo protección adicional frente a algunos serotipos no incluidos en la PCV13. Estas nuevas vacunas aún no se distribuyen en Perú. Del mismo modo, la vacuna PCV10, también conocida como PHiD-CV (Vacuna Conjugada 10 Valentes contra el neumococo y el *Haemophilus influenzae* no tipificable), es un tipo de vacuna conjugada que se utiliza para prevenir enfermedades causadas por ambas bacterias, se encuentra distribuida en varias partes del mundo incluyendo Latinoamérica pero aún no en Perú.

- Plataformas de vacunas emergentes: Investigaciones recientes han explorado plataformas innovadoras para la vacunación neumocócica, como la encapsulación liposómica de polisacáridos (LEPS) y las vacunas a base de nanogeles. La plataforma LEPS ofrece protección tanto contra la enfermedad invasiva como contra la neumonía, especialmente en adultos mayores, al superar algunas de las limitaciones de las vacunas existentes. Por otro lado, las vacunas basadas en nanogeles, que emplean la proteína de superficie neumocócica A (PspA) y se administran por vía intranasal, buscan mejorar la inmunidad de la mucosa y proporcionar una alternativa más segura.

Este manual brinda las siguientes recomendaciones para la administración de la vacuna antineumocócica en adultos:

- **Adultos de 19 a 59 años, sanos.**

La vacunación neumocócica en adultos sanos entre 19 y 59 años no se recomienda de manera rutinaria principalmente debido a que la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva es menor en este grupo de edad en comparación con los adultos mayores y aquellos con condiciones de salud subyacentes. Además, la vacunación infantil ha generado un efecto de inmunidad de grupo o de rebaño que ha reducido la carga de enfermedad neumocócica en la población general, incluyendo a los adultos sanos.

- **Adultos de 19 a 59 años, con condiciones médicas crónicas.**

Este manual recomienda la administración de la vacuna PCV20 en adultos de 19 a 59 años con condiciones de riesgo, ya que estas personas presentan una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad neumocócica invasiva. Las condiciones de riesgo incluyen enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades cardíacas, enfermedades pulmonares crónicas, y condiciones que comprometen el sistema inmunológico. La vacunación en estos grupos contribuye a reducir la incidencia de infecciones graves y las complicaciones asociadas. Actualmente, esta vacuna no está disponible en Perú; por lo tanto, se recomienda continuar con la administración de PCV13,

la cual está disponible en establecimientos de salud tanto públicos como privados.

- **Adultos de 60 años a más y/o inmunosuprimidos.**

Se recomienda la administración de la vacuna PCV20, que presenta ventajas diferenciales sobre su predecesora, la PCV13, y no requiere una estrategia de vacunación secuencial. Sin embargo, al no estar disponible aún en el país, se aconseja continuar utilizando la PCV13 junto con un esquema secuencial que incluya la posterior administración de PPSV23 para ofrecer una protección más amplia contra los serotipos del neumococo. La PCV13 protege contra 13 serotipos, mientras que la PPSV23 abarca 23 serotipos, incluyendo algunos que no están cubiertos por la PCV13. Esta estrategia secuencial es especialmente beneficiosa para individuos con alto riesgo de infecciones neumocócicas graves, ya que maximiza la cobertura y potencia la respuesta inmunitaria contra una mayor variedad de serotipos.

La vacuna PCV13 debe administrarse primero porque induce una respuesta inmunitaria más robusta y duradera al activar tanto la inmunidad humoral como la celular. Esto es especialmente importante para preparar al sistema inmunológico para una respuesta más efectiva cuando se administre posteriormente la vacuna polisacárida PPSV23, que amplía la cobertura a más serotipos pero no induce una respuesta inmunitaria tan fuerte por sí sola. Administrar primero la vacuna PPSV23 puede atenuar la memoria inmunológica inducida por las vacunas conjugadas.

Indicaciones para la vacunación contra neumococo (PCV20 ó PCV13)

- Adultos de 19 a 59 años con condiciones médicas crónicas o inmunosuprimidos
- Adultos de 60 años a más.
- Personal de salud.

Indicaciones de la vacunación secuencial

- Adultos mayores de 60 años a más (el riesgo es la edad).
- Adultos con condiciones médicas crónicas (independientemente de su edad).
- Adultos Inmunocomprometidos (independientemente de su edad).

La Norma Técnica de Salud-MINSA vigente considera la vacunación con PCV13 a todos los adultos de 60 o más años, los adultos de 18 a 59

años con condiciones médicas crónicas o inmunosuprimidos, y al personal de salud, sin embargo, no considera la vacunación secuencial con PPSV23.

Recientemente, en octubre del 2024, el CDC de los Estados Unidos extendió sus recomendaciones de vacunación antineumocócica con la vacuna conjugada (PCV20 o PCV15) para todos los adultos ≥ 50 años sin historial de vacunación con PCV. Sin embargo, hay que considerar que dicha recomendación pertenece a un escenario donde las vacunas conjugadas se han usado de manera programática por más de 24 años, con un consecuente comportamiento epidemiológico distinto al de nuestro país. Corresponderá a nuestras autoridades sanitarias implementar esta recomendación.

Recomendaciones para la vacunación secuencial.

- Personas de 60 años a más, sin condiciones médicas crónicas ni inmunocomprometidas: Si recibió primero la PCV13 (o PCV15), al menos luego de 1 año debe recibir la PPSV23. En caso que haya recibido primero la PPSV23, debe recibir la PCV13 (o PCV15) al menos 1 año después. En este grupo de pacientes, no se requieren refuerzos posteriores de PPSV23.
- Personas de 60 años a más, con condiciones médicas crónicas como alcoholismo, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar crónica, fumadores, diabetes mellitus, pacientes con implante coclear o fuga de líquido cefalorraquídeo, se recomienda la vacunación secuencial: Si recibió primero la PCV13 (o PCV15), al menos luego de 1 año completar con la PPSV23. En el caso que haya recibido primero la PPSV23, debe recibir la PCV13 (o PCV15) al menos 1 año después. En este grupo de pacientes, no se requieren refuerzos posteriores de PPSV23.
- Personas inmunocomprometidas, independientemente de su edad, como asplenia congénita o adquirida, enfermedad de células falciformes u otras hemoglobinopatías, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, cáncer generalizado, HIV, enfermedad de Hodgkin, inmunosupresión por medicamentos como corticoides, inmunosupresores o radiación, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, síndrome nefrótico o trasplante de órgano sólido, esplenectomizados, se recomienda la vacunación secuencial dentro de 8 semanas luego de recibir la primera dosis. Si recibió primero la PCV13 (o PCV15), al menos luego de 8 semanas completar con la PPSV23. En el caso que haya recibido primero la PPSV23 debe recibir la PCV13 (o PCV15) al menos 8 semanas después. Tras completar la vacunación secuencial, cada 5 años, deberán recibir un refuerzo de la PPSV23.

- En el caso que haya recibido la PPSV23 antes de los 60 años, tener en cuenta que la siguiente dosis de PPSV23 debe ser al menos 5 años después.
- No se recomienda la vacunación secuencial en personas entre 18 y 59 años con condiciones médicas crónicas (excepto en inmunocomprometidos).
- De estar disponible en el país, en caso de recibir la PCV20, no se requiere vacunación secuencial, pues es de aplicación única.

Recomendaciones en pacientes con tratamiento inmunosupresor.

- Pacientes que aún no reciben tratamiento inmunosupresor: deben vacunarse 2-3 semanas antes de iniciar la terapia inmunosupresora, en condición estable, sin actividad de la enfermedad.
- Pacientes que reciben medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs): idealmente, la vacuna debe realizarse en pacientes con poca inmunosupresión. Si tienen inmunosupresión alta, deben vacunarse en cualquier momento, incluso si la eficacia de la vacuna puede disminuir.
- Pacientes que reciben Anti TNF- α , abatacept o tocilizumab: vacune en cualquier momento. La eficacia de la vacuna no se afecta.
- Pacientes que reciben rituximab: vacunar 2-3 semanas antes del inicio del tratamiento, o 5-7 meses después de la finalización del tratamiento. Si no es posible, al menos 6 meses después del inicio y 4 semanas antes del próximo curso.

Recomendaciones en esplenectomía.

- Antes de la esplenectomía. En cirugía programada, se recomienda vacunar al paciente al menos 15 días antes de la intervención quirúrgica.
- Después de la esplenectomía. Si no se ha vacunado antes de la esplenectomía, debe administrarse lo más pronto posible, preferiblemente dentro de los primeros 14 días después de la cirugía.

Es importante mencionar que la duración de la protección puede verse influenciada por factores como la edad al momento de la vacunación, la presencia de condiciones médicas subyacentes y la exposición a serotipos no incluidos en la vacuna. Además, el fenómeno de reemplazo de serotipos, donde los serotipos no cubiertos por la vacuna pueden aumentar en prevalencia, es una consideración importante en la evaluación de la efectividad a largo plazo de las vacunas neumocócicas.

Importancia de la vacunación contra el neumococo.

- Reducción de enfermedades: las vacunas neumocócicas han demostrado reducir significativamente la incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas, como la meningitis y la bacteriemia, así como enfermedades no invasivas como la neumonía y la otitis media.
- Protección de grupos vulnerables: las vacunas son cruciales para proteger a los grupos más vulnerables, como los niños pequeños y los adultos mayores, quienes tienen un mayor riesgo de complicaciones graves por infecciones neumocócicas.
- Impacto en la salud pública: la vacunación ha reducido las tasas de hospitalización por neumonía y ha contribuido a disminuir la mortalidad infantil en varios países.
- Reducción de la resistencia antimicrobiana: al prevenir infecciones neumocócicas, las vacunas ayudan a reducir el uso de antibióticos, lo que disminuye la presión selectiva para el desarrollo de cepas resistentes.
- Cambio en el curso de las enfermedades neumocócicas: la vacunación ha tenido un impacto positivo al reducir la carga de enfermedades como la otitis media, la neumonía y las enfermedades neumocócicas invasivas. Sin embargo, la aparición de serotipos no cubiertos por las vacunas actuales sigue siendo un desafío, lo que subraya la necesidad de continuar con la vigilancia y el desarrollo de vacunas de mayor valencia, como las PCV15 y PCV20, que ofrecen protección contra más serotipos.

Efectividad de la vacunación antineumocócica.

La vacuna neumocócica se ha asociado con una disminución en la mortalidad por todas las causas y en la incidencia de infarto de miocardio. Específicamente, el hazard ratio (HR) para la mortalidad por todas las causas es de 0.76 (95% CI: 0.66 a 0.87), y para el infarto de miocardio es de 0.73 (95% CI: 0.56–0.96). Además, en un meta-análisis, la vacunación con la vacuna polisacárida neumocócica 23-valente (PPV23) mostró una reducción en el riesgo de cualquier evento cardiovascular con un HR de 0.91 (95% CI: 0.84–0.99) y una reducción en el riesgo de infarto de miocardio con un HR de 0.88 (95% CI: 0.79–0.98).

La vacunación en EPOC ha demostrado reducir la incidencia de neumonía, por lo que es recomendada en las guías de manejo de dicha enfermedad. Por otro lado, a pesar de que no hay evidencia suficiente de que la vacunación antineumocócica disminuye las exacerbaciones en pacientes con asma, las principales guías de manejo como GINA, recomiendan aplicarla.

3.6 Reacciones adversas y contraindicaciones.

Los estudios han demostrado que las vacunas antineumocócicas PCV13 y PPSV23 son bien toleradas y tienen un perfil de seguridad favorable. Los eventos adversos reportados son generalmente leves y transitorios, como dolor en el sitio de inyección, fiebre leve y malestar general. La incidencia de eventos adversos graves es baja y comparable a la de otras vacunas rutinarias. Diversos estudios de fase 3 han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de estas vacunas, confirmando su seguridad en diferentes grupos de edad.

La vacunación contra el neumococo no está recomendada en ciertas situaciones, como en casos de hipersensibilidad. Las personas con antecedentes de reacciones alérgicas graves a cualquier componente de la vacuna o a una dosis previa de la vacuna neumocócica no deben ser vacunadas. Tampoco debe administrarse a personas que estén cursando con enfermedades agudas graves, con o sin fiebre, debiendo diferirse la vacunación. Por otro lado, en algunos casos de inmunosupresión severa, la vacunación puede no ser efectiva o puede requerir un ajuste en el momento de la administración, por ello es importante evaluar cada caso individualmente.

3.7 Perspectivas en la vacunación antineumocócica.

Existen deficiencias en la información epidemiológica sobre la enfermedad neumocócica que limitan la capacidad de evaluar el impacto de las estrategias de vacunación. Por ello, es esencial llevar a cabo tareas de vigilancia e investigación continua para monitorear la efectividad de las intervenciones de vacunación, tanto públicas como privadas. Además, es necesario implementar estrategias para mejorar la cobertura vacunal en las poblaciones vulnerables. Las campañas educativas son fundamentales para aumentar la conciencia sobre la importancia de la vacunación antineumocócica y mejorar la cobertura.

Asimismo, es crucial actualizar la vacuna conjugada actual (PCV13) por las recientemente introducidas en los países desarrollados (PCV15 y/o PCV20) para proporcionar una protección más amplia contra la mayoría de los serotipos circulantes de neumococo.

Nuevos candidatos vacunales se han enfocado en el desarrollo de vacunas independientes del serotipo, lo que podría mitigar el problema del reemplazo de serotipos. Por ejemplo, se están investigando proteínas de fusión que incluyen la proteína de superficie neumocócica A (PspA), derivados de la neumolisina desintoxicada y vacunas basadas en proteínas dirigidas a antígenos neumocócicos conservados. Estos candidatos están siendo estudiados en ensayos clínicos.

Bibliografía.

Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1274-84.

Bardach A, Ruvinsky S, Palermo MC, Alconada T, Sandoval MM, Brizuela ME, et al. Invasive pneumococcal disease in Latin America and the Caribbean: Serotype distribution, disease burden, and impact of vaccination. A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2024;19(6):e0304978.

Chu K, Hu Y, Pan H, Wu J, Zhu D, Young MM, et al. A randomized, open-label, phase 3 study evaluating safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Chinese infants and children under 6 years of age. *Hum Vaccines Immunother*. 2023;19(2):2235926.

Daningrat WOD, Amalia H, Ayu IM, Satzke C, Safari D. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children under five years of age prior to pneumococcal vaccine introduction in Southeast Asia: A systematic review and meta-analysis (2001–2019). *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(1):6-17.

Feng S, McLellan J, Pidduck N, Roberts N, Higgins JP, Choi Y, et al. Immunogenicity and seroefficacy of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2024;28(34):1-109.

French N, Nachman S, Pelton SI. Immunogenicity in High-Risk and Immunocompromised Children and Adults. En: *Pneumococcal Vaccines* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [citado 21 de octubre de 2024]. p. 261-75. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555815820.ch18>

Fukuda H, Onizuka H, Nishimura N, Kiyohara K. Risk factors for pneumococcal disease in persons with chronic medical conditions: Results from the LIFE Study. *Int J Infect Dis*. 2022;116:216-22.

Giglio ND, Castellano VE, Mizrahi P, Micone PV. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults Aged 65 Years and Older in Argentina. *Value Health Reg Issues*. 2022;28:76-81.

Gonzales B, Mercado E, Pinedo-Bardales M, Hinostroza N, Campos F, Chaparro E, et al. Increase of macrolide-resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Lima, Peru. *Front Cell and Infect Microbiol*. 2022;12:866186.

Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364-74.

Guzman-Holst A, de Barros E, Rubio P, DeAntonio R, Cintra O, Abreu A. Impact after 10-year use of pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian national immunization program: an updated systematic literature review from 2015 to 2020. *Hum Vaccines Immunother.* 2022;18(1):1879578.

Hill, A., Beitelshes, M., Nayerhoda, R., & Jones, C. Engineering a next-generation glycoconjugate-like streptococcus pneumoniae vaccine. *Acs Infect Dis.* 2018;4(11):1553-1563.

Jackson LA, Gurtman A, Van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2013;31(35):3594-602.

Jaiswal V, Ang SP, Lnu K, Ishak A, Pokhrel NB, Chia JE, et al. Effect of Pneumococcal Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(13):3799.

Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N, et al. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep.* 2023;72(3):1-39.

Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun.* 2017;80:10-27.

Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. 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 Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(46):1069-75.

Méroc E, Fletcher MA, Hanquet G, Slack MPE, Baay M, Hayford K, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiological Characteristics of Pneumococcal Disease Caused by the Additional Serotypes Covered by the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Microorganisms.* 2023;11(7):1816.

Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación. NTS N°196-MINSA/DGIESP-2022. 2022.

Nelson K, Grijalva C, Chochua S, Hawkins P, Gil A, Lanata C, Vidal J. Dynamics of colonization of streptococcus pneumoniae strains in healthy Peruvian children. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(3):ofy039.

Ochoa T, Egoavil M, Castillo M, Reyes I, Chaparro E, Silva W, et al. Invasive pneumococcal diseases among hospitalized children in Lima, Peru. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;28(2):121-127.

Paradiso PR. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults: A New Paradigm. *Clin Infect Dis*. 2012;55(2):259-64.

Rodriguez R, Arancibia F, Cohen M, Avila L, Rendon A, Noriega-Aguirre L. Recomendaciones ALAT para el uso de vacunas respiratorias. Guía de práctica clínica basada en evidencias. *Respirar*. 2024;16(3):203-233.

Sánchez C, Rivera-Lozada O, Lozada-Urbano M, Best-Bandenay P. Herd immunity in older adults from a middle-income country: A time-series trend analysis of community-acquired pneumonia mortality 2003–2017. *Health Sci Rep*. 2023;6(5):e1224.

Shea K, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh R, Strutton D, Pelton S. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024.

Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2002(3):CD002165.

Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9.

Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly. *Drugs Aging*. 2013;30(5):263-276.

Yoon D, Jeon HL, Kim JH, Lee H, Shin JY. Cardiovascular, Neurological, and Immunological Adverse Events and the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2352597.

Zhang D, Petigara T, Yang X. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in US adults aged 19–64 years with chronic or immunocompromising diseases: an observational database study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):436.

4. Difteria y tos ferina.

La vacunación en adultos contra la pertussis (tos ferina) y la difteria desempeña un papel fundamental en la prevención de enfermedades graves que, aunque históricamente más comunes en la infancia, siguen representando una amenaza significativa para la salud pública. La tos ferina es altamente contagiosa y puede manifestarse de forma leve en adultos, facilitando su propagación, especialmente hacia lactantes y personas inmunodeprimidas, quienes enfrentan un mayor riesgo de complicaciones graves e incluso la muerte. Por su parte, la difteria sigue siendo motivo de preocupación en algunas regiones del mundo debido a su capacidad de provocar cuadros respiratorios severos si no se controla mediante una cobertura de vacunación adecuada.

4.1 Difteria.

4.1.1 Epidemiología.

Las coberturas vacunales han permitido la disminución de la incidencia especialmente desde la década de 1970 con la aplicación de la vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos y pertusis DTP], logrando coberturas vacunales en Latinoamérica entre 80-90%. Para el año 2019, la OMS reportó 22 mil casos a nivel mundial, y en Latinoamérica, en plena pandemia de Covid-19, se presentó un brote de más de mil casos en Latinoamérica, principalmente en Venezuela, Haití, Guyana, República Dominicana y Ecuador. En Perú se reportó una defunción entre los 4 casos confirmados.

4.1.2 Microbiología, patogenia y transmisión.

La difteria es causada por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, bacilo aerobio grampositivo, pleomórfico e inmóvil, que provoca una enfermedad aguda mediante la producción de una exotoxina. Son precisamente las cepas toxigénicas las únicas patogénicas en el ser humano, alojándose en la nasofaringe, donde su toxina inhibe la síntesis proteica celular, destruye el tejido local y es la causante de la formación de la membrana característica. Esta toxina continúa su producción en la misma membrana, pudiéndose distribuir por vía sanguínea a todo el organismo y causar complicaciones como miocarditis, polineuropatías, nefritis y trombocitopenia.

El ser humano es el reservorio del agente causal, pudiendo existir el estado de portador. Los niños suelen ser portadores transitorios en los brotes epidémicos. La transmisión ocurre cuando se entra en contacto con exudados y/o lesiones del enfermo o del portador y con muy poca frecuencia a través de fomites. El periodo de contagio es de un máximo de 2 semanas en afectados sin tratamiento antibiótico, y de menos de 4 días en aquellos que lo reciben.

4.1.3 Cuadro clínico y complicaciones.

La difteria afecta principalmente las vías respiratorias, pero puede presentar manifestaciones sistémicas. Tiene un periodo de incubación de 2 a 5 días y en su fase inicial, suele causar fiebre de baja intensidad, malestar general, fatiga, dolor faríngeo (que puede ser severo) con exudado en placas y tos seca. En la fase faríngea, se forma una membrana grisácea en la garganta que puede cubrir las amígdalas y la faringe, y se adhiere firmemente, pudiendo sangrar al intentar removerla, esta membrana es característica de la enfermedad y puede causar dificultad para respirar. Dichas membranas pueden extenderse al árbol traqueobronquial. Asimismo, se produce edema en la faringe y en los tejidos circundantes, lo que puede llevar a la obstrucción de las vías respiratorias y disfagia, siendo comunes las adenopatías cervicales dolorosas. La difteria laríngea es más frecuente en niños menores de 4 años y se manifiesta con fiebre, estridor y disfonía.

En algunos casos, pueden presentarse lesiones en la mucosa conjuntival, en el conducto auditivo externo y en la región vulvovaginal, así como compromiso cutáneo con lesiones que pueden ulcerarse y formar membranas.

Las complicaciones pueden ser graves y potencialmente mortales. La obstrucción de las vías respiratorias es la más característica, pero también pueden presentarse miocarditis, arritmias, insuficiencia cardiaca, neuropatías periféricas, neumonía, sepsis, entre otras. La muerte ocurre en el 5-10% de los casos.

4.2 Tos ferina.

4.2.1 Epidemiología.

La tos ferina, también conocida como pertussis o tos convulsiva, es una enfermedad infecciosa aguda causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. Los primeros brotes de pertussis fueron documentados en el siglo XVI. Durante el siglo XX, la tos ferina se convirtió en una de las enfermedades más comunes en la infancia, estimándose que toda la población infantil enfermaba y que era una de las principales causas de mortalidad en el mundo, antes de la introducción de la vacuna en la década de 1940.

En la actualidad, se observan picos de la enfermedad cada 3 a 5 años. La mayoría de los casos, así como las hospitalizaciones y muertes, se producen en lactantes no inmunizados menores de 6 meses. El resurgimiento de casos se atribuye a varios factores, ya que ni la infección natural ni la inmunización garantizan inmunidad de por vida. En la década de 1990, Canadá experimentó un aumento de casos entre adolescentes, relacionado con la baja eficacia de la vacuna de células completas. Para

enfrentar esta situación, se implementaron programas de vacunación con una vacuna acelular más efectiva. Sin embargo, los brotes continúan afectando a adultos, jóvenes y a niños que han completado su esquema de vacunación.

Un notable brote en California en 2010 afectó principalmente a preadolescentes vacunados, lo que sugiere que la inmunidad puede disminuir entre los 4 y 5 años posteriores a la vacunación, destacando la necesidad de dosis de refuerzo. Además, la disminución de los anticuerpos en la población puede anticipar epidemias, aunque las células B de memoria pueden ofrecer cierta protección.

4.2.2 Microbiología, patogenia y transmisión.

Bordetella pertussis es una bacteria gramnegativa en forma de bacilo, aeróbica y que requiere medios especiales para su aislamiento. Produce varios componentes antigénicos y biológicamente activos, que incluyen la toxina de la tos ferina (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA), aglutinógenos, adenilato ciclasa, pertactina y citotoxina traqueal. Estos productos son fundamentales para la presentación clínica de la tos ferina, ya que desencadenan una respuesta inmune en el huésped, aunque la inmunidad resultante no es duradera.

La pertussis es principalmente una enfermedad mediada por toxinas. La bacteria se adhiere a los cilios de las células epiteliales del sistema respiratorio y produce toxinas que paralizan estas estructuras, lo que provoca inflamación del tracto respiratorio. Esta inflamación interfiere con la capacidad del organismo para eliminar secreciones pulmonares. Los antígenos de *B. pertussis* permiten a la bacteria evadir las defensas del huésped, promoviendo la linfocitosis y afectando negativamente la quimiotaxis, aunque anteriormente se pensaba que *B. pertussis* no invadía los tejidos, actualmente se ha demostrado que puede estar presente en macrófagos alveolares, lo que indica que posee mecanismos para persistir en el organismo y evadir la respuesta inmune del huésped.

La transmisión de *B. pertussis* ocurre principalmente de persona a persona a través de gotas respiratorias, que se producen al toser o estornudar, liberando secreciones aéreas que pueden ser inhaladas por personas cercanas. También es posible la transmisión mediante el contacto con objetos contaminados por secreciones de una persona infectada. La tos ferina no presenta un patrón estacional claro, aunque puede haber un aumento de casos durante el verano y el otoño. Es altamente contagiosa, con tasas de ataque secundario del 80% entre contactos susceptibles en el hogar, y las personas infectadas son contagiosas desde el inicio de la enfermedad hasta la tercera semana de los accesos paroxísticos.

4.2.3 Cuadro clínico y complicaciones.

Presenta un periodo de incubación de 7 a 10 días, aunque puede variar entre 4 y 21 días. Su curso clínico se divide en tres etapas: la etapa catarral, con un inicio insidioso similar al resfriado común, con rinorrea, estornudos, fiebre baja y tos leve, y que puede durar de 1 a 2 semanas; la etapa paroxística, en la que la tos se vuelve más severa e incluye episodios de tos rápida y numerosos paroxismos, caracterizados por un esfuerzo inspiratorio largo y un característico "whoop", que puede provocar cianosis y agotamiento, con ataques más frecuentes por la noche y una duración de entre 1 y 6 semanas; y la etapa de convalecencia, en la que la recuperación es gradual, con la tos disminuyendo en 2 a 3 semanas, aunque los paroxismos pueden recurrir con infecciones respiratorias posteriores.

Entre 2000 y 2017, se reportaron 307 muertes a nivel global por tos ferina, de las cuales el 84.0% corresponden a niños menores de 2 meses. Durante el mismo periodo, el número medio anual de casos, hospitalizaciones y muertes entre los infantes fue de 2,957, 1,122 y 15, respectivamente.

Los adolescentes y adultos también pueden experimentar complicaciones como neumonía, dificultad para dormir, incontinencia urinaria, fractura costal, síncope y pérdida de peso. En pacientes con asma y EPOC, la tos ferina se relaciona con un mal control de la enfermedad y es una causa de exacerbaciones.

4.3 Esquema de vacunación para difteria y pertusis.

La inmunización se considera el método más efectivo para prevenir la difteria y la tos ferina. Las vacunas contra la difteria y la pertussis suelen combinarse con el toxoide tetánico, y su nomenclatura utiliza letras mayúsculas y minúsculas dependiendo de si se compone de dosis altas o bajas. Por ejemplo, la Tdap contiene dosis completas de toxoide tetánico ("T"), junto con dosis bajas de toxoide diftérico ("d") y pertussis acelular ("ap").

Las recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los CDC de Estados Unidos incluyen la vacunación para niños y adolescentes con la vacuna DTaP (que combina toxoide diftérico, toxoide tetánico y vacuna acelular contra la tos ferina) a los 2, 4, 6 y 18 meses, seguido de un refuerzo entre los 4 y 6 años. Para preadolescentes y adolescentes, se utiliza la vacuna Tdap, que también contiene toxoide tetánico, toxoide diftérico y una formulación acelular de la tos ferina, pero en dosis reducidas.

Se aconseja que todos los adultos de 19 años o más reciban una dosis de Tdap, con la excepción de las mujeres embarazadas, quienes deberían vacunarse en cada embarazo, preferiblemente entre las semanas 27 y 36, para proteger a sus

recién nacidos. Además, se recomienda que el personal sanitario que esté en contacto con pacientes reciba la vacuna Tdap si no ha sido vacunado previamente como adulto, sin importar cuándo fue su última dosis de toxoide tetánico.

En casos de contacto estrecho con un paciente infectado, se puede considerar la profilaxis durante los 21 días posteriores al inicio de la tos del caso índice. Para ello, se puede administrar eritromicina (500 mg, cuatro veces al día durante 7 a 14 días), azitromicina (500 mg el primer día y 250 mg una vez al día durante los siguientes 4 días) o claritromicina (500 mg, dos veces al día durante 7 días).

En Perú, la protección para difteria y tos ferina incluye vacunas combinadas que son parte del Programa Nacional de Inmunizaciones. Sus recomendaciones son de la siguiente manera:

Recomendaciones para la vacunación contra pertussis y difteria.

- DTaP (vacuna pentavalente): Esta vacuna combina la protección contra difteria, tétanos, pertussis, hepatitis B y Haemophilus influenzae tipo b. Se aplica en tres dosis:
 - Primera dosis: a los 2 meses de edad.
 - Segunda dosis: a los 4 meses de edad.
 - Tercera dosis: a los 6 meses de edad.
- Refuerzo: Se recomienda un refuerzo con la vacuna DPT a los 18 meses de edad y otro entre los 4 y 6 años. Dicha vacuna es una mezcla de toxoide tetánico, diftérico y vacuna de células muertas o inactivadas de B. pertussis.
- Vacunación en adultos: Se sugiere que los adultos, especialmente aquellos que están en contacto cercano con niños, reciban una dosis de la vacuna Tdap para proteger a los infantes de la tos ferina.

El Programa Nacional de Inmunizaciones provee la vacuna dT adulto, una combinación de toxoide tetánico y diftérico, indicada como refuerzo cada 10 años, una vez completado el esquema primario. En gestantes que también han completado el esquema primario, se debe aplicar la Tdap en cada gestación.

Si el paciente no recibió la vacuna previamente, debe aplicarse la primera dosis de dT al primer contacto con el servicio de salud, la segunda a los dos meses de la primera dosis y la tercera a los 6 meses de la primera. En gestantes sin ninguna dosis previa, se debe administrar la primera dosis de dT tan pronto se diagnostique el embarazo y la segunda con Tdap entre la semana 20 y 26 de embarazo (con un intervalo mínimo de 4 semanas).

En los establecimientos de salud y vacunatorios privados, se ofrece la vacuna Tdap, que está indicada como vacuna de refuerzo para prevenir el tétanos, la difteria y la pertussis a partir de los 4 años. Los adultos que no han recibido

previamente la Tdap deberían recibir una dosis única de Tdap para protegerse contra la pertussis y reducir la posibilidad de transmisión. Esta dosis es independiente del intervalo en que se haya recibido alguna vacuna dT. Por otro lado, una vez recibida la Tdap, los refuerzos, ya sean con dT o Tdap, se administrarán cada 10 años, a menos que se requiera alguna dosis por profilaxis de tétanos.

La vacunación contra pertussis ha demostrado adecuada inmunogenicidad y seguridad particularmente en Asma y EPOC. La guía GOLD la recomienda como medida preventiva en EPOC, la American Lung Association (ALA) en asma y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en ambas patologías.

4.4 Reacciones adversas y contraindicaciones.

Las reacciones adversas pueden incluir dolor, enrojecimiento o hinchazón en un 20% a 40% de los casos, así como fiebre que puede alcanzar los 38.3 °C en un 3% a 5% de los vacunados. Las reacciones sistémicas moderadas o severas son muy raras, ocurriendo en menos de 1 de cada 10,000 dosis. Las reacciones tipo Arthus, que son una respuesta inmunitaria local caracterizada por inflamación y necrosis en el sitio de la inyección, también son poco frecuentes.

En cuanto a las contraindicaciones, se establecen los siguientes criterios: una reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna o tras una dosis previa; encefalopatía no atribuible a otra causa identificable que ocurra dentro de los 7 días posteriores a la vacunación; y antecedentes de reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus después de una dosis previa de una vacuna que contenga toxoide diftérico y tetánico.

Bibliografía.

- Bahar E, Shamarina D, Sergerie Y, Mukherjee P. (2022). Descriptive overview of pertussis epidemiology among older adults in Europe during 2010–2020. *Infect Dis Ther.* 2022;11(5):1821–1838.
- Belcher T, Dubois V, Rivera-Millot A, Loch C, Jacob-Dubuisson F. (2021). The pathogenicity and virulence of *Bordetella pertussis* and its adaptation to its strictly human host. *Virulence.* 2021;12(1):2608–2632.
- Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2019. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2020;69(3):77-83.
- Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación. NTS N°196-MINSA/DGIESP-2022. 2022.

- Otshudiema JO, Acosta AM, Cassidy PK, Hadler SC, Hariri S, Tiwari TSP. Respiratory Illness Caused by *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*, and Use of Diphtheria Antitoxin in the United States, 1996-2018. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):2799-2806.
- Rodriguez R, Arancibia F, Cohen M, Avila L, Rendon A, Noriega-Aguirre L. Recomendaciones ALAT para el uso de vacunas respiratorias. Guía de práctica clínica basada en evidencias. *Respirar*. 2024;16(3):203-233.
- UK Health Security Agency. The Green Book. Immunisation against infectious disease. [Internet]. 2021. Updated 15 oct 2024. Disponible en: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7afc62e5274a34770e88e5/Green-Book-Chapter-4.pdf>
- U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. The Pink Book: Course Textbook – 14th Edition (2021). Disponible en: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-7-diphtheria.html>
- Waters V, Halperin SA. (2020). *Bordetella pertussis*. En J. E. Bennett, R. Dolin, & M. J. Blaser (Eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (9.^a ed., pp. 2793-2802). Elsevier.

5. Virus de la influenza – Gripe.

La influenza, también conocida como gripe, es una infección causada por el virus de la influenza, altamente contagiosa y capaz de afectar a cualquier grupo etario. Con frecuencia, se confunde con el resfriado común, e incluso se utilizan ambos términos de manera indistinta. Aunque la mayoría de los casos se resuelven sin complicaciones, la influenza es responsable de un considerable ausentismo escolar y laboral, además de un impacto económico significativo a nivel global. En poblaciones vulnerables, la enfermedad puede desencadenar cuadros clínicos graves que ponen en riesgo la vida y requieren atención médica intensiva. En general, la influenza provoca una elevada demanda de servicios ambulatorios y hospitalarios, lo que puede exceder la capacidad de respuesta de los sistemas de salud.

5.1 Epidemiología de la influenza.

La influenza ha afectado a los seres humanos desde la antigüedad. Una de sus epidemias probablemente corresponde a la descrita por Hipócrates en el siglo IV de nuestra era, aunque el término "influenza" fue introducido en Italia en el siglo XV para referirse a una epidemia atribuida a la influencia de las estrellas. En el siglo XVIII, los franceses la denominaron "la grippe". La historia ha registrado epidemias letales, siendo la más devastadora la pandemia conocida como la gripe española, que ocurrió entre 1918 y 1920 y causó la muerte de un estimado de 20 millones de personas en todo el mundo. La última pandemia de H1N1 se produjo en 2009 y resultó en la muerte de aproximadamente 13,000 personas.

Las tasas de hospitalización por influenza varían según los grupos etarios. La incidencia es mayor en la población pediátrica que en los adultos. Los niños menores de dos años presentan tasas de hospitalización más altas que los adultos mayores de 65 años, aunque estas son superadas por las tasas en adultos mayores de 80 años. Las tasas de letalidad más altas se observan en personas mayores de 65 años o en aquellas con comorbilidades.

La influenza infecta cada año al 5-15% de la población mundial y causa cerca de 500,000 muertes. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reporta aproximadamente 770,000 hospitalizaciones al año y entre 41,000 y 72,000 defunciones en el mismo período en la región.

En el Perú, según los datos del Centro de Control de Enfermedades del Instituto Nacional de Salud (CDC-INS), tras levantarse por completo las medidas de control recomendadas para la pandemia de SARS-CoV-2 desde la semana epidemiológica (SE) 10 de 2023, se produjo un brote de influenza y otros virus respiratorios, más temprano de lo habitual, causado principalmente por influenza A. Este brote se extendió hasta la SE 25, tras lo cual la incidencia regresó a su nivel habitual, con un breve repunte en las primeras 2-3 semanas de 2024.

5.2 Virología y transmisión.

El virus de la influenza es un virus ARN monocatenario que pertenece a la familia Orthomyxoviridae y está compuesto por 8 segmentos de ARN que codifican proteínas esenciales para la estructura y patogenia del virus: transcriptasas, hemaglutinina, neuraminidasa, proteína nuclear, proteínas de la matriz y proteínas no estructurales.

Existen 4 tipos de influenza: A, B, C y D. Los dos primeros causan enfermedades epidémicas, mientras que el tipo C provoca infecciones esporádicas y leves, sin importancia para la salud pública; y el tipo D solo se ha descrito en el ganado. Los tipos se clasifican según sus glicoproteínas de superficie (antígenos de membrana): la hemaglutinina (HA), con 18 variedades que permiten el anclaje del virión a la superficie celular del hospedero, y la neuraminidasa (NA), cuyas 11 variedades permiten la liberación de partículas virales desde el interior de la célula.

Todas las pandemias en tiempos modernos han sido causadas por la influenza A. Los subtipos circulantes actualmente son el A(H1N1) y el A(H3N2), que muestran patrones de variación estacional influenciados por múltiples factores, como la inmunidad poblacional, los factores climáticos y ambientales, la circulación de virus en temporadas previas y los cambios antigénicos del virus. El virus de la influenza A(H1N1) fue el causante de la última pandemia en 2009 y, en los años siguientes, pasó a ser una gripe estacional. La influenza B no se clasifica en subtipos, sino en linajes: Yamagata y Victoria.

Los virus de la influenza sufren 2 tipos de cambios antigénicos que son esenciales para que el virus se adapte y continúe afectando a la población, lo que hace necesario que las vacunas se actualicen antes de cada temporada de invierno. Estos cambios son: 1. La deriva antigénica o drift, que da lugar a los brotes epidémicos anuales; 2: Los saltos antigénicos o shift, que son los responsables de las pandemias, y se dan sólo en el tipo A.

El virus de la influenza se transmite de forma directa, de persona a persona, a través de secreciones respiratorias expulsadas al hablar, toser o estornudar; así como por manos contaminadas con dichas secreciones, las cuales pueden a su vez contaminar superficies de uso común. La transmisión es más fácil en entornos cerrados como escuelas y albergues de adultos mayores. Los niños excretan los virus durante más tiempo y poseen una mayor carga viral, por lo que son los principales transmisores y el grupo de edad con mayor incidencia.

El periodo de incubación varía entre 1 y 3 días, y su transmisibilidad se extiende desde 24-48 horas antes del inicio de los síntomas hasta 5-6 días después. Es altamente contagiosa y se manifiesta en forma de brotes o epidemias anuales, y ocasionalmente en forma de pandemias.

5.3 Factores de riesgo para enfermedad severa.

Los factores de riesgo para enfermedad grave o complicaciones incluyen: embarazo, niños menores de 5 años, adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas (cardiopatías, neumopatías, enfermedades renales, metabólicas, hepáticas o hematológicas), personas inmunocomprometidas (VIH/SIDA, neoplasias malignas, quimioterapia o terapia inmunosupresora) y aquellos con enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson, Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, demencia y demencia vascular), entre otros.

Los adultos con enfermedad cardiovascular tienen un riesgo tres veces mayor de ser hospitalizados por influenza. Además, un mayor número de factores de riesgo acumulados para influenza se asocia con un mayor riesgo de complicaciones, como atenciones de emergencia u hospitalizaciones. Asimismo, es importante considerar que el 90% de los pacientes hospitalizados por influenza tienen al menos una comorbilidad.

También se considera como factor de riesgo de exposición al personal de salud y personal asistencial, quienes una vez infectados pueden representar un riesgo de transmisión nosocomial.

5.4 Cuadro clínico y complicaciones.

Los síntomas de la influenza comienzan entre el primer y el cuarto día después de la infección, generalmente con la aparición súbita de fiebre, cefalea intensa, mialgias, artralgias y un marcado malestar general. Posteriormente, se presentan tos, usualmente seca, dolor de garganta y secreción nasal. Los síntomas son inespecíficos y pueden dificultar el diagnóstico diferencial, especialmente en periodos de baja actividad gripal. En general, los síntomas duran aproximadamente una semana, aunque la tos puede ser intensa y prolongarse de 2 a 3 semanas. En pacientes con factores de riesgo, la infección puede derivar en neumonía severa, necesidad de cuidados intensivos y riesgo vital.

En pacientes con neumonía por influenza, se ha descrito una frecuencia de coinfección bacteriana de 11%, mayormente causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, y un riesgo de muerte por sobreinfección bacteriana 3.4 veces mayor en comparación con los pacientes no coinfectados.

La influenza también puede provocar complicaciones más allá del sistema respiratorio, aumentando el riesgo de hiperglucemia y complicaciones diabéticas, infecciones bacterianas secundarias, complicaciones neurológicas (como convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, y encefalopatía), complicaciones cardiovasculares (incluyendo infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares, tromboembolismo venoso, insuficiencia cardíaca y miocarditis), complicaciones durante el embarazo, falla renal aguda, pérdida de peso,

desacondicionamiento físico, entre otras, que se asocian con hospitalizaciones prolongadas y un mayor riesgo de mortalidad.

5.5 Tipos y esquema de vacunación. Poblaciones especiales.

La vacunación antigripal es la principal medida preventiva contra la infección. El principal propósito de la vacunación contra la influenza es evitar formas severas de la enfermedad.

El Grupo Asesor sobre Inmunizaciones de Organización Panamericana de la Salud (PAHO's Technical Advisory Group on Vaccine-Preventable Diseases) recomienda la inmunización contra influenza para reducir la incidencia de enfermedad severa y muerte prematura, priorizando los siguientes grupos:

Grupos priorizados para la vacunación contra influenza.

- Mujeres gestantes o hasta 2 semanas postparto.
- Niños entre 6 meses y 5 años, especialmente menores de 2 años.
- Adultos de 65 años o más.
- Residentes de albergues o auspicios de larga estancia.
- Personas de 5-65 años con condiciones médicas crónicas como asma, condiciones neurológicas o de neurodesarrollo, neumopatías crónicas, cardiopatías, enfermedades hematológicas, endocrinas, renales, hepáticas, metabólicas, compromiso inmunológico debido a enfermedades (p.ej. VIH/SIDA, cáncer) o medicamentos (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticoterapia), obesidad clase III.
- Personas que puedan transmitir la gripe a los grupos de riesgo, sobre todo en el entorno familiar.
- Trabajadores de salud.

El Ministerio de Salud del Perú considera también como grupos de riesgo, a la población de distritos en riesgo por bajas temperaturas (heladas y friajes), comunidades nativas, estudiantes de ciencias de la salud, personal de las Fuerzas Armadas, Policía, Cruz Roja, Bomberos y Defensa Civil, y a la población privada de su libertad.

Asimismo, ofrece la vacuna en presentación pediátrica (0.25 ml) y adulta (0.5 ml), y recomienda dos dosis de la vacuna pediátrica en menores de 1 año (a los 6 y 7 meses de edad) y una dosis entre los 1 y 3 años. En adultos, recomienda una dosis anual de la presentación adulta a partir de los 3 años de edad, especialmente para quienes tengan comorbilidades o pertenezcan a grupos de riesgo, como gestantes (en cualquier trimestre), puérperas, personas de 60 años o más y personal de salud.

Se recomienda una sola dosis anual, preferentemente antes de la temporada de invierno, ya que la efectividad disminuye con el tiempo y se requiere su máxima eficacia en esa temporada. Debido a los cambios en los virus de influenza circulantes cada temporada, las vacunas deben reformularse y suelen estar disponibles en el Perú entre marzo y abril de cada año. Se sugiere que la vacuna sea administrada tan pronto como esté disponible, pero no se recomienda aplicar más de una dosis por temporada de influenza debido a la falta de un beneficio adicional, ni demorar la administración. Podría considerarse retrasar la vacunación en adultos mayores y en gestantes del primer y segundo trimestre hasta justo antes de la temporada fría, para garantizar la máxima protección durante el periodo de mayor riesgo.

Se hace énfasis en la seguridad de la vacuna contra influenza en cualquier trimestre del embarazo, con el objetivo adicional de proteger a los infantes en sus primeros 6 meses de vida mediante los anticuerpos transplacentarios (inmunización pasiva), ya que los menores de 6 meses no pueden recibir la vacuna. Del mismo modo, varios comités asesores recomiendan la vacunación en toda la población pediátrica, no solo para buscar la protección individual, sino también familiar y comunitaria. Asimismo, se recomienda la vacunación obligatoria para el personal sanitario, asistencial y administrativo, especialmente si tienen contacto con población pediátrica.

La vacuna contra la influenza se presenta en distintas plataformas y formulaciones; sin embargo, en el país solo se dispone de las vacunas inactivadas con virus atenuados (IIV) de dosis estándar, obtenidas de cultivos celulares basados en huevo y de administración intramuscular. Estas incluyen formulaciones trivalentes (disponibles en centros de vacunación de establecimientos del MINSA, EsSALUD y FFAA) y cuadrivalentes (en centros de vacunación y clínicas privadas). Las vacunas trivalentes (TIV) contienen 3 cepas: 2 de los subtipos de influenza A (H3N2 y H1N1) y una de influenza B (Victoria), mientras que la cuadrivalente (QIV) brinda una protección adicional contra el linaje Yamagata, a pesar que no circula desde el 2020 (razón por la cual la OMS ha recomendado su remoción de la vacuna estacional a partir de la temporada 2024-25 del hemisferio norte).

En el primer mundo se utilizan además otras plataformas y formulaciones:

Plataformas vacunales contra la influenza en el mundo.

- Vacuna inactivadas (IIV) basadas en huevo:
 - Dosis estándar con inyector tipo “jet”, libre de agujas, vía intramuscular, para individuos entre 18 y 64 años,
 - Dosis estándar con adyuvante (MF59), trivalente (llamada IIV3), vía intramuscular, para mayores de 65 años,
 - Alta dosis, tetravalente (llamada IIV4), vía intramuscular, que contiene 4 veces más concentración de antígenos vacunales, y aprobada para mayores de 65 años.

- Vacuna basada en cultivos celulares (no provenientes del embrión de pollo), tetravalente, de uso intramuscular, aprobada para mayores de 6 meses de edad,
- Vacuna recombinante (RIV) que, a diferencia de las anteriores, solo se basa en los antígenos HA del virus. Es tetravalente (RIV4), de uso intramuscular, y está aprobada para mayores de 18 años,
- Vacuna con virus vivo atenuado (LAIV), basado en huevo y con aplicación intranasal, aprobado para personas entre los 2-49 años (no gestantes ni inmunosuprimidos).
- En etapas de investigación se encuentran las vacunas basadas en ARN mensajero, o en formas de administración intradérmicas mediante parches de microagujas.

La efectividad de la vacuna contra la influenza varía en función de la población evaluada (área geográfica, edad, estado de salud del individuo, función inmune), del tipo de vacuna, de los tipos de virus circulantes durante la temporada fría y del desenlace evaluado (gripe confirmada, visitas a emergencias, hospitalización y muerte). Se requiere un periodo de aproximadamente dos semanas después de la vacunación para desarrollar protección, la cual es específica contra el virus de la influenza y no contra otros virus respiratorios. Dependiendo de la temporada de influenza evaluada, la efectividad de la vacuna en los últimos 15 años (excluyendo 2020/21) ha estado entre el 40% y el 60% en la población general (adultos y niños). Se observan cifras similares al evaluar el riesgo de hospitalización por influenza.

En pacientes hospitalizados, se ha reportado una reducción del 31% en la mortalidad y del 25% en la admisión a cuidados intensivos. Un estudio reciente del CDC de Estados Unidos, que incluyó datos de países vecinos y se realizó en la temporada de invierno de 2023, demostró una reducción del 50% en la probabilidad de hospitalización por influenza. En general, las vacunas muestran una mayor efectividad contra la influenza B y la influenza A(H1N1), y una efectividad algo menor contra la influenza A(H3N2). En términos de prevención de la mortalidad, la efectividad de la vacuna es entre 20 y 30 veces mayor en personas vacunadas en comparación con las no vacunadas.

Por otro lado, en poblaciones especiales, como los pacientes con enfermedad cardiovascular, la vacunación reduce la mortalidad en un 18% y la aparición de eventos cardiovasculares asociados a la infección en un 34%. En pacientes con neumatías crónicas, la protección puede alcanzar el 31% y ha demostrado reducir los episodios de neumonía, hospitalizaciones y exacerbaciones en casos de asma y EPOC.

La vacuna contra la influenza puede administrarse conjuntamente con otras vacunas del calendario de vacunación, incluyendo la vacuna contra el SARS-CoV-2, neumococo o el virus sincitial respiratorio (VSR), sin aumentar necesariamente el riesgo de reacciones adversas ni comprometer su eficacia. Se recomienda

administrarlas en sitios anatómicos diferentes para minimizar el riesgo de reacciones adversas.

5.6 Reacciones adversas y contraindicaciones.

La vacuna antigripal es considerada segura. Las reacciones más frecuentes son las locales y se presentan en el 5-20% de casos dentro de los dos primeros días. Son frecuentes el enrojecimiento y dolor en el lugar de administración y son de carácter leve y autolimitado. La presencia de fiebre de bajo grado, mialgias y malestar general son menos comunes y también duran menos de dos días. Es importante recalcar que la vacuna no causa la infección ni produce enfermedad como resultado de su aplicación.

La vacunación contra la influenza está contraindicada en pacientes con historial de reacciones alérgicas severas (por ejemplo, anafilaxia) a dicha vacuna. Tradicionalmente, la alergia a la proteína del huevo se ha considerado una contraindicación absoluta para la vacuna antigripal. Sin embargo, dado que las vacunas actuales contienen una cantidad muy reducida de ovoalbúmina, se permite la vacunación incluso en personas con alergias graves al huevo, siempre que se realice en centros de vacunación especializados que cuenten con sistemas expeditos de atención de emergencia. Es muy poco probable que se produzca una reacción alérgica grave en estos casos; sin embargo, una reacción alérgica grave atribuida a algún otro componente distinto al huevo sí constituye una contraindicación absoluta para aplicaciones futuras.

Los pacientes con tratamiento de anticoagulación oral pueden recibir la vacunación tomando medidas para minimizar el riesgo de hematomas, como utilizar agujas de calibre menor a 23G y aplicar presión firme, sin frotar, durante más de 2 minutos.

El riesgo de desarrollar el síndrome de Guillain-Barré asociado a la vacunación es mucho menor que el riesgo inherente a la infección natural por influenza. De hecho, la vacunación ayuda a reducir ese riesgo una vez que el paciente ha sido infectado.

Bibliografía.

Arranz J, Presa J, Ruis S, Utrero A, et al. Determinants of poor clinical outcome in patients with influenza pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2023;131:173-9.

Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Association of Influenza Vaccination With Cardiovascular Risk: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e228873.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza: People at higher risk of flu complications [Internet]. [citado 28 de junio de 2024]. Disponible en: [cdc.gov/flu/highrisk/index.htm](https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm)

Centers for Disease Control and Prevention. CDC seasonal flu vaccine effectiveness studies. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. [citado 29 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectiveness-studies.htm>

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 Influenza Season. *MMWR*. 2023;72((RR-2)):1-25.

Centers for Disease Control and Prevention. CDC Recommends Updated 2024-2025 COVID-19 and Flu Vaccines for Fall/Winter Virus Season [Internet]. 2024 [citado 1 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s-t0627-vaccine-recommendations.html>

Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud del Perú. Vigilancia, prevención y control de influenza. Sala situacional semanal. [Internet]. [citado 20 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/vigilancia-epidemiologica/vigilancia-prevencion-y-control-de-influenza/>

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de inmunizaciones en línea de la Asociación Española de Pediatría (AEP) [Internet]. Madrid; 2023. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

Coria-Lorenzo JJ, Sierra AE, Guerrero G, Field J. Influenza y los virus aviar: la amenaza latente de un nuevo virus pandémico. *Acta Pediatr Mex*. 2019;40(3):154-65.

Darvishian M, van den Heuvel ER, Bissielo A, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Respir Med*. 2017;5:200.

Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD004876.

Ferdinands JM, Thompson MG, Blanton L, et al. Does influenza vaccination attenuate the severity of breakthrough infections? A narrative review and recommendations for further research. *Vaccine*. 2021;39:3678.

Fowlkes AL, Nogareda F, Regan A, Loayza S, et al. Interim Effectiveness Estimates of 2023 Southern Hemisphere Influenza Vaccines in Preventing Influenza-Associated Hospitalizations — REVELAC-i Network, March–July 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:1010-5.

Levine KS, Leonard HL, Blauwendraat C, Iwaki H, et al. Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks. *Neuron*. 2023;111(7):1086-93.

Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación. NTS N°196-MINSA/DGIESP-2022. 2022.

Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nature Reviews*. 2018;16:47-60.

Rodriguez R, Arancibia F, Cohen M, Ávila L, Rendón A, Noriega-Aguirre L. Recomendaciones ALAT para el uso de vacunas respiratorias. Guía de práctica clínica basada en evidencias. *Respirar*. 2024;16(3):203-233.

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE. Manual de Vacunas de Latinoamérica [Internet]. Cuarta edición; 2021. Disponible en: <https://slipe.org/web/manualdevacunas2021/>

Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, et al. Effects of Influenza Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e019636.

6. SARS-CoV-2 (COVID-19)

La vacunación contra la COVID-19 ha demostrado ser una de las intervenciones de salud pública más importantes para controlar la pandemia a nivel global. En el Perú, la vacunación en adultos sigue siendo esencial para reducir la transmisión del virus, prevenir hospitalizaciones y disminuir la mortalidad en los grupos más vulnerables, especialmente en personas mayores y aquellas con comorbilidades como diabetes, hipertensión y enfermedades respiratorias.

Este capítulo destaca las recomendaciones nacionales de vacunación, los esquemas actuales que incluyen dosis de refuerzo, y la importancia de mantener altos niveles de cobertura en la población adulta. Además, se revisan las recomendaciones para poblaciones especiales, como el personal de salud y mujeres embarazadas.

6.1 Epidemiología de la COVID-19

Las estrategias de control de la pandemia de COVID-19 inicialmente se centraron en los pacientes con los factores de riesgo que fueron identificados en la última pandemia conocida, la influenza AH1N1. Sin embargo, muy pronto se identificaron los factores de riesgo para mortalidad propios de la COVID-19, dentro de ellos, la edad avanzada como el más importante. Otros factores de riesgo identificados fueron la obesidad, diabetes, enfermedad renal crónica, neumopatías crónicas, desórdenes neurocognitivos, enfermedades cardíacas, gestación, inmunodeficiencias, terapias inmunosupresoras o citotóxicas, etc. Asimismo, se observó que el riesgo de complicaciones incrementaba conforme aumentaba el número de comorbilidades.

Para finales de julio de 2024, el número acumulado de casos globales fue de 775.7 millones, y las muertes alcanzaron los 7.05 millones. En el Perú, se reportaron aproximadamente 4.5 millones de casos (ocupando el sexto lugar en Latinoamérica) y 221,000 muertes reportadas (séptimo en el mundo y tercero en Latinoamérica). Si bien tras la declaración del fin de la pandemia en mayo de 2023, que marcó el inicio del periodo endémico de la enfermedad, la cantidad de casos y de casos graves ha disminuido notablemente, las personas con factores de riesgo siguen siendo vulnerables y continúan en riesgo de complicaciones por la infección si no cuentan con vacunas actualizadas y vigentes.

6.2 Virología y transmisión.

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus de la familia Coronaviridae (CoVs), la cual también incluye al SARS-CoV, MERS-CoV y a los alfacoronavirus del resfrío común, todos virus ARN de cadena simple que se replican en el citoplasma. Posee 4 proteínas estructurales: proteína S, proteína de envoltura [E], proteína de membrana [M] y proteína de nucleocápside [N]. Se conoce que la proteína S juega un rol crucial

en la generación de la respuesta inmune entre los coronavirus, información muy importante para el desarrollo de las vacunas para el SARS-CoV-2. Además, la proteína S es requerida para la entrada celular tras la unión de la superficie del virus con el receptor ACE2 de las células del hospedero. Sus subunidades, la S1, media la unión al receptor, y la S2, la fusión de membrana. Precisamente, la proteína S de los CoVs, especialmente uno de los fragmentos de la subunidad S1 (el dominio de unión al receptor o RBD), es capaz de inducir anticuerpos neutralizantes (NAbs) y respuestas inmunes dependiente de células T. Por esta razón, se estableció al RBD como el principal blanco de las vacunas contra el SARS-CoV-2, aprovechando conocimientos previos sobre vacunas basadas en el RBD contra el SARS-CoV y el MERS-CoV.

El virus del SARS-CoV-2 se transmite principalmente por vía aérea de persona a persona, al inhalar partículas virales expulsadas por una persona infectada al hablar, toser o estornudar. En menor medida, se transmite a través de las manos al entrar en contacto con superficies contaminadas y posteriormente tocarse la cara. Por ello, al inicio de la pandemia, las principales medidas preventivas recomendadas fueron el distanciamiento físico, asegurar una buena ventilación, el uso de mascarillas y la higiene de manos. Sin embargo, la mejor medida preventiva fue la vacunación universal, implementada como una estrategia global durante las etapas más críticas de la pandemia. Se estima que solo en 2021, el inicio de las campañas de vacunación a nivel mundial previno 19.8 millones de muertes.

6.3 Cuadro clínico y complicaciones.

Como los otros miembros de la familia Coronaviridae, la infección típicamente produce síntomas como fiebre, tos no productiva, mialgias y fatiga, sin embargo, la afectación puede ir desde casos asintomáticos hasta neumonías severas o críticas. El riesgo de un individuo para progresar a enfermedad severa varía según la edad, comorbilidades, infecciones previas y de su estado de vacunación contra COVID-19, que en conjunto se conocen como factores de riesgo.

Durante el transcurso de la pandemia, la aparición de distintas variantes evidenció diferentes niveles de riesgo de enfermedad severa. Por ejemplo, la variante ómicron se asocia con una enfermedad más leve que las variantes anteriores, con menor compromiso de la vía respiratoria inferior, menor frecuencia de hospitalizaciones y un mejor pronóstico. Sin embargo, la frecuencia de infecciones a pesar de la vacunación es mayor con ómicron que con las variantes previas. No obstante, la población vulnerable, especialmente aquella sin una vacuna actualizada, sigue en riesgo de desarrollar neumonía severa, con mayor compromiso oxigenatorio y multisistémico, y un consecuente riesgo de muerte.

Así, el SARS-CoV-2 continúa siendo una amenaza global y seguirá circulando con picos estacionales, principalmente debido a la corta duración de la protección inmune tras la infección natural y/o la vacunación, y a las mutaciones o recombinaciones virales. Aún en este periodo endémico de predominancia de las

variantes de ómicron, la mortalidad por COVID-19 sigue siendo importante, inclusive mayor que la producida por la influenza estacional.

6.4 Proceso de desarrollo de las vacunas contra SARS-CoV-2.

La pandemia de COVID-19 llevó a extraordinarios avances en vacunología, no solo permitiendo vacunas seguras y efectivas en corto tiempo, sino que demostró la habilidad de la comunidad médico-científica para responder de una manera ágil y urgente. Sin embargo, estos avances se enfrentaron a problemas de inequidad en la distribución de las vacunas y dificultades de aceptación en diversas regiones. Desde la introducción de la primera vacuna contra la COVID-19, el 14 de diciembre de 2020, hasta finales de julio de 2024, se han administrado 5.47 billones de dosis a nivel global. No obstante, solo el 56% de la población mundial ha completado la serie primaria de vacunación (las primeras 2 dosis), y solo el 28% ha recibido el primer refuerzo. En Perú, el 87% de la población recibió la serie primaria y el 67% recibió un primer refuerzo.

Desde enero de 2020, cuando se publicó el primer secuenciamiento del SARS-CoV-2, la comunidad científica centró toda su atención en el desarrollo de vacunas. Estudios realizados en la epidemia del SARS del 2002 sugirieron que la proteína S era un objetivo adecuado para producir inmunidad protectora, lo cual se utilizó para el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2.

Se buscó inducir una respuesta humoral como celular, principalmente induciendo anticuerpos neutralizantes dirigidos contra el dominio de unión del receptor (RBD) de la proteína S del SARS-CoV-2. El desarrollo de los candidatos vacunales incluyó más de una decena de tecnologías o plataformas, entre las cuales destacan:

Plataformas vacunales usadas contra COVID-19.

- Vacunas inactivadas: la plataforma más clásica, que usa antígenos virales en cultivos de huevos para presentar múltiples proteínas virales para el reconocimiento inmune. Las vacunas son más estables pero tienen un proceso lento. Incluye las vacunas desarrolladas por los laboratorios Sinopharm, Sinovac, por ejemplo.
- Vacunas de subunidades proteicas: Se usan péptidos sintetizados de manera artificial. Ejemplos incluyen las conocidas como Zifivac, EpiVacCorona, Novavax.
- Vacunas de vector viral: Construidas desde otro virus transportador (como el adenovirus) para llevar el gen de la proteína S. Los laboratorios CanSino Biological, Janssen Pharmaceutical y AstraZeneca usaron esta plataforma.
- Vacunas de Ácido Ribonucleico (ARN): tecnología que permite una formulación y producción sorprendentemente rápida, con un relativo bajo costo. Estas vacunas entregan ARN mensajero (ARNm) a las células del hospedero, donde serán transcritas en proteínas virales. No contienen adyuvantes y utilizan nanopartículas

lipídicas para transportar el material genético a inyectarse. Como ejemplo, las vacunas producidas por Pfizer-BioNTech, Moderna y Curevac.

- Vacunas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN). También de relativa fácil producción sin embargo, con no tan clara evidencia de eficacia, con baja inmunogenicidad. Ningún candidato ha alcanzado la aprobación.

Históricamente, los procesos de desarrollo de vacunas y los ensayos clínicos requieren aproximadamente entre 10 y 15 años. Sin embargo, debido a la enorme carga de la enfermedad en los primeros meses de la pandemia, las facilidades otorgadas por las entidades regulatorias y las numerosas fuentes de financiamiento, los estudios se llevaron a cabo de manera expedita, lo que permitió recolectar información sobre farmacocinética, farmacodinámica, dosificación, eficacia y eventos adversos en un corto periodo de tiempo.

Se demostró una clara eficacia de los primeros candidatos vacunales, alcanzando hasta un 95% en los ensayos clínicos controlados, especialmente en el caso de las vacunas basadas en ARNm. Esta eficacia fue replicada en estudios de vida real, donde también se evidenció una alta efectividad tras el esquema básico de dos dosis, gracias a la inducción de inmunidad mediada por anticuerpos neutralizantes, células T de memoria y formación de células B.

En diciembre de 2020, los primeros dos candidatos vacunales recibieron la autorización de emergencia en los Estados Unidos (EE. UU.): la vacuna del consorcio Pfizer-BioNTech (BNT162b2, o Comirnaty®) y la del laboratorio Moderna (mRNA-1273, o Spike Vax®), que obtuvieron su aprobación completa en agosto de 2021 y enero de 2022, respectivamente. Otros candidatos también recibieron la autorización de emergencia por parte de las autoridades sanitarias en distintas regiones del mundo. Para marzo de 2023, la OMS reportaba 183 vacunas en desarrollo clínico, de las cuales una decena llegó a ser administrada en diversas partes del mundo, y 199 vacunas en desarrollo preclínico. En el Perú, fueron aprobadas para la campaña de vacunación, que inició en febrero de 2021, la vacuna del laboratorio Sinopharm, y posteriormente las de AstraZeneca, Pfizer-BioNTech y Moderna.

Sin duda, el desarrollo de la inmunización contra la COVID-19 ha representado una gran contribución científica para su prevención. Sin embargo, también ha estado sujeta a información falsa y temores infundados, basados en desinformación transmitida de boca en boca o a través de las redes sociales, grupos antivacunas e incluso publicaciones pseudocientíficas. Los argumentos en contra de la seguridad y eficacia de las vacunas, relacionados con su corto tiempo de desarrollo, su aprobación inicial como medida de emergencia, dudas sobre su composición y temores sobre sus posibles eventos adversos, han sido ampliamente refutados gracias a estudios clínicos y estudios de vida real, que han mantenido el rigor de la investigación científica. Cabe destacar que las vacunas no contienen

derivados del huevo, látex, gelatina, metales, células fetales, microchips ni elementos potencialmente dañinos.

6.5 Tipos y esquema de vacunación. Poblaciones especiales.

La vacunación permite reducir el riesgo de infección asintomática y sintomática, al disminuir la carga viral y el tiempo de aclaramiento viral así como el tiempo de enfermedad, sin embargo, su objetivo primario es brindar protección contra las formas severas de enfermedad. Este es el **objetivo fundamental de la vacunación: disminuir riesgo de hospitalización y muerte**, protección que se mantiene aún con la aparición de las variantes del virus. Asimismo, disminuye la severidad del compromiso tomográfico por la infección e inclusive reduce la probabilidad de sufrir los efectos del COVID prolongado.

La protección ofrecida por las vacunas disminuye con el tiempo, especialmente en personas mayores y en aquellos que pertenecen a grupos de riesgo, debido a una serie de factores, entre ellos los demográficos (bajos niveles de cobertura vacunal, menor inmunidad natural, niveles de virus circulantes), los relacionados con el huésped (edad avanzada, ausencia de infecciones previas, mayor compromiso inmune, polimorfismos genéticos, presencia de comorbilidades, bajos títulos de anticuerpos neutralizantes), el acceso a las vacunas (vacuna reformulada según las variantes circulantes, bajo número de dosis, tiempo prolongado entre dosis, menor accesibilidad a la vacunación) y los factores dependientes del virus (mutaciones y discordancia antigénica con la vacuna, aumento de la transmisibilidad).

El SARS-CoV-2 está en constante evolución debido a la aparición de mutaciones, variantes (alfa, beta, delta, ómicron, etc.) y subvariantes, que han ido reduciendo la efectividad de la vacuna por su creciente capacidad de producir escape inmunológico. Esto motivó la administración de refuerzos periódicos, primero con las vacunas originales y luego con las reformuladas, con el objetivo de restaurar la protección. Así surgieron las vacunas bivalentes (dirigidas a las subvariantes BA.4 y BA.5), implementadas en Perú en enero de 2023 y, posteriormente, en enero de 2024, una nueva generación de vacuna monovalente (adaptada a la subvariante XBB.1.5), en reemplazo de las bivalentes, que demostró ser más inmunogénica contra las subvariantes a las que está dirigida en comparación con la vacuna original.

El CDC de los Estados Unidos recomienda inmunizar a todos los individuos desde los 6 meses de edad con la vacuna adaptada a la variante actual, priorizando los grupos de riesgo y considerando un esquema basado en la edad del paciente y en la última dosis recibida, siendo este el estándar de oro actual en el mundo. En el primer mundo, para la temporada 2023-2024, se aplicó una vacuna monovalente formulada para la subvariante XBB. Desde agosto de 2024, se comenzó a administrar una nueva vacuna monovalente basada en la cepa KP.2 de la variante ómicron, para la temporada 2024-2025, la cual aún no está disponible en nuestro país.

La recomendación de los autores, en línea con las principales agencias o instituciones internacionales, es dejar de usar la vacuna bivalente e **inmunizar a todas las personas \geq 6 meses de edad con la vacuna adaptada a la variante predominante, priorizando la población de riesgo.**

Población de riesgo para formas severas de COVID-19.

- Personas > 65 años.
- Embarazo y puerperio.
- Tabaquismo y abuso de sustancias.
- Enfermedades crónicas:
 - Enfermedad pulmonar crónica (asma bronquial, EPOC, fibrosis quística, fibrosis pulmonar de cualquier causa, bronquiectasias, tuberculosis en tratamiento).
 - Enfermedad neurológica (neuromusculares congénitas o adquiridas, que determinan trastornos de la deglución o del manejo de secreciones respiratorias, epilepsia refractaria a tratamiento, enfermedad cerebrovascular).
 - Enfermedad renal crónica (insuficiencia renal en etapa 4 o mayor, diálisis).
 - Enfermedad hepática crónica (cirrosis, hepatitis crónica, hepatopatías).
 - Enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, enfermedades congénitas del metabolismo).
 - Cardiopatías (congénitas, reumática, isquémica y miocardiopatías de cualquier causa).
 - Hipertensión arterial en tratamiento farmacológico.
 - Obesidad (IMC \geq 30kg/m²) y sobrepeso (IMC 25-29kg/m²).
 - Enfermedad autoinmune (lupus, escleroderma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, y otras).
 - Inmunodeficiencias primarias (previa evaluación del médico tratante)
 - Personas viviendo con VIH.
 - Enfermedad mental grave (esquizofrenia y trastorno bipolar).
- Inmunosuprimidos:
 - Pacientes con trasplante de órgano sólido: corazón, pulmones, riñón, hígado, páncreas.
 - Pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos.
 - Pacientes con cáncer en tratamiento (radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal).
 - Pacientes en diálisis (hemo o peritoneo).
 - Pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben tratamientos biológicos, corticoides sistémicos u otros inmunosupresores.

A nivel local, la última recomendación del Ministerio de Salud del Perú, publicada en enero del 2024, para la vacunación en adultos, considera el uso de vacunas según la disponibilidad actual, y se resume de la siguiente manera:

- Adultos de 18-59 años no en grupos de riesgo: Vacuna bivalente.
 - Sin dosis aplicada*: Se recomiendan 2 dosis, la primera al primer contacto y la segunda, 28 días después de la primera.
 - Una dosis aplicada a más: Una dosis, aplicada 2 meses después de la última dosis.

- Adultos en grupos de riesgo: Vacuna monovalente adaptada a XBB.1.5.
 - Adultos ≥ 60 años: Una dosis, aplicada al menos 2 meses después de la última vacuna no actualizada contra Covid-19.
 - Personal de salud: Una dosis, al menos 2 meses después de la última vacuna no actualizada contra Covid-19.
 - Gestantes: Una dosis, al menos 2 meses después de la última vacuna no actualizada contra Covid-19. Las recomendaciones globales consideran vacunar a cualquier edad gestacional.
 - Adultos con enfermedades crónicas: Una dosis, al menos 2 meses después de la última vacuna no actualizada contra Covid-19.

- Adultos inmunosuprimidos y oncológicos: Vacuna monovalente adaptada a XBB.1.5.
 - Adultos Inmunocomprometidos - inmunosuprimidos - oncológicos:
 - Sin historial de vacunación*: 3 dosis. Primera dosis al primer contacto, segunda a los 21 días después y la tercera 1 mes después de la segunda.
 - Si recibió 1 dosis previa: 2 dosis. La primera a los 21 días después de la última dosis de vacuna no actualizada. La segunda 1 mes después de la primera.
 - Si recibió 2 dosis previas: 1 dosis. Aplicarla 1 mes después de la última dosis de vacuna no actualizada.
 - Si recibió 3 dosis previas: 1 dosis. Aplicarla 2 meses después de la última dosis de vacuna no actualizada.

 - Trasplantados de médula ósea**:
 - Sin historial de vacunación COVID-19 posterior al trasplante*: 3 dosis. Primera dosis a los 3 meses después del trasplante, la segunda, 21 días después y la tercera 4 semanas después de la segunda dosis.
 - Si recibió 1 dosis posterior al trasplante: 2 dosis. La primera a los 21 días después de la última dosis de vacuna (posterior al trasplante). La segunda 1 mes después de la primera dosis.
 - Si recibió 2 dosis posteriores al trasplante: 1 dosis. Aplicarla 1 mes después de la última dosis (posterior al trasplante).
 - Si recibió 3 dosis posteriores al trasplante: 1 dosis. Aplicarla 2 meses después de la última dosis (posterior al trasplante).

*El historial de comunicación contra COVID-19 se refiere a la recepción previa de la dosis de la vacuna original monovalente o de mRNA bivalente o una combinación de ambas.

****En trasplantados, se reinicia esquema meses después de la cirugía, indistintamente de las dosis antes recibidas.**

Las recomendaciones de la vacuna contra Covid-19 seguirán en constante evolución, según las reformulaciones adaptadas a las nuevas variantes, la disponibilidad de las mismas y, eventualmente, el cambio de la situación epidemiológica de la enfermedad.

Recibir una vacuna actualizada está recomendado para restaurar y mejorar la protección contra la variante circulante, predominante y responsable de la mayoría de las infecciones y hospitalizaciones, incluso en el presente periodo post pandémico, en el que la población vulnerable sigue en riesgo de padecer formas severas de la infección. Esta recomendación también se extiende a las personas que han contraído la infección, ya que recibir un refuerzo después de una infección genera una inmunidad híbrida que maximiza la protección inmunológica. En estos casos, se recomienda esperar al menos 3 meses antes de recibir la vacuna. Por otro lado, es importante recalcar que la mayoría de las vacunas requiere entre 2 y 3 semanas para montar una respuesta inmunológica protectora.

6.6 Reacciones adversas y contraindicaciones.

Las vacunas anti-COVID-19 son consideradas muy seguras y cuentan con el mismo nivel de seguridad de cualquier otra vacuna de uso cotidiano como la influenza, pertussis, etc. Las reacciones adversas suelen ser comunes, leves y de bajo riesgo de complicaciones, presentándose dentro de los 3 primeros días luego de la administración. Dolor en el sitio de inyección, fiebre, dolor corporal, artralgias y fatiga son las más frecuentes y son autolimitadas, requiriendo medicamentos de baja complejidad como el paracetamol. La persistencia de síntomas locales o sistémicos por más de 72 horas, podría indicar la presencia de una infección irruptiva (Breakthrough infection) u otro proceso coincidente que requiera atención médica.

Los eventos adversos severos son muy raros, con una incidencia de 3 a 7 casos por millón de vacunados, y no constituyen una amenaza para detener las campañas de vacunación. Se han descrito casos de anafilaxis, trombosis, síndrome de Guillain-Barré, miocarditis, entre otros, pero su presencia es incluso más probable en personas infectadas por el SARS-CoV-2 que por la vacunación. Trombosis y síndrome de Guillain-Barré no se han observado con las vacunas actuales basadas en ARNm.

Las vacunas de ARNm se consideran seguras durante el embarazo, sin un aumento en el riesgo de aborto o daños congénitos. La vacunación en gestantes está recomendada en cualquier trimestre del embarazo. En cuanto a sus contraindicaciones, se considera absoluta en pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica severa a una dosis previa de una vacuna de ARNm.

6.7 Perspectivas en la vacunación anti-COVID-19.

Luego de implementarse el esquema básico de vacunación de dos dosis, con una cobertura superior al 90%, la cobertura de los refuerzos subsecuentes ha disminuido de manera sumamente preocupante. Para julio de 2024, la cobertura de la vacuna bivalente fue de tan solo el 7%. Estas deficiencias se deben, en gran parte, a la reticencia a la vacunación, una falsa sensación de seguridad tras haber recibido las dosis iniciales, el pobre acceso a la vacunación y la desinformación, entre otros factores..

A pesar de encontrarnos en un periodo post pandémico con menor actividad epidemiológica, la estrategia de vacunación sigue siendo la medida preventiva más importante para evitar formas severas de la enfermedad, y debe enfocarse en las poblaciones de riesgo. Para ello, es fundamental que estas poblaciones reciban los refuerzos vacunales reformulados con la variante dominante, de manera similar a lo que se hace anualmente con otras vacunas, como la de la influenza. Dependiendo de la vulnerabilidad del paciente, se podrá recomendar más de un refuerzo al año.

Nuevas generaciones de vacunas, actualmente en desarrollo, usan otras plataformas vacunales (vacunas de vector viral recombinante) y diferentes vías de administración (spray intranasal, intradérmica con parches, inhalada por aerosol, etc.), basadas en los genes de la proteína S así como otras regiones del genoma viral como la nucleocápside u otras proteínas no estructurales. Otra plataforma en desarrollo es la del ARNm auto-amplificador (samRNA) que podría brindar mayor protección, reactogenicidad y estabilidad.

Bibliografía.

- Andrews N, Tessier E, Stowe J, Goer C, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med.* 2022;386(4):340-50.
- Barateau V, Peyrot L, Saade C, Pozzetto B, et al. Prior SARS-CoV-2 infection enhances and reshapes spike protein–specific memory induced by vaccination. *Sci Transl Med.* 2023;15:eade050.
- Cabrera-Rivero J. COVID-19: Bases biológicas de una pandemia. *Interciencia méd.* 2023;13(2):28-39.
- Cabrera-Rivero J, Guerreros-Benavides A. La vacunación contra COVID-19. Desarrollo y perspectivas. *Interciencia méd.* 2023;13(2):51-61.
- Centers for Disease Control and Prevention. Myths and Facts about COVID-19 Vaccine. Updated 15 dec, 2021 [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/facts.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare

- Professionals. Updated Jun 14, 2024 [Internet]. [citado 28 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html#cdc_generic_section_7-more-information
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92:418-23.
- Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:237.
- Edwards KM, Neuzil KM. Understanding COVID-19 through human challenge models. *Nat Med*. 2022;28(5):903-4.
- Esper FP, Adhikari TM, Tu ZJ, Cheng YW, et al. Alpha to Omicron: Disease Severity and Clinical Outcomes of Major SARS-CoV-2 Variants. *J Infect Dis*. 2023;227(3):344.
- Flisiak R, Zarebska-Michaluk D, Dobrowolska K, Rorat M, et al. Change in the Clinical Picture of Hospitalized Patients with COVID-19 between the Early and Late Period of Dominance of the Omicron SARS-CoV-2 Variant. *J Clin Med*. 2023;12(17):5572.
- Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Viral Dynamics of SARS-CoV-2 Variants in Vaccinated and Unvaccinated Persons. *N Engl J Med*. 2021;385(26):2489-91.
- Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020–March 2021. *Prev Chronic Dis*. 2021;18:210123.
- Meissner HC, Kapogiannis BG, Wolfe DN. Anticipating the Next Pandemic. *N Engl J Med*. 391(3):196-9.
- Menni C, May A, Polidori L, Louca P, et al. COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):1002-10.
- Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618.
- Ministerio de Salud del Perú. Reporte: Sala situacional COVID-19 Perú. Vacuna COVID-19 en el Perú. Acceso el 28 de julio de 2024 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/vacunas-covid19.asp>

- Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N°033-2024/MINSA. Modificatoria de la NTS N°208-MINSA/DGIESP-2023, Norma Técnica de Salud que establece la vacunación contra la COVID-19. 16 de enero del 2024.
- Mohammed H, Pham-Tran DD, Yeoh ZYM, Wang B, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Real-World Effectiveness of COVID-19 Vaccines against Infection, Symptomatic and Severe COVID-19 Disease Caused by the Omicron Variant (B.1.1.529). *Vaccines*. 2023;11(2):224.
- Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation*. 2022;146(10):743-54.
- Pennington AF, Kompniyets L, Summers AD, Danielson ML, et al. Risk of clinical severity by age and race/ethnicity among adults hospitalized for COVID-19-United States, March-September 2020. *Open Forum Infect Dis*. 2020;8:ofaa638.
- Rubin R. Picking the Optimal Variant to Target in Updated COVID-19 Vaccines Is Tricky. *J Am Med Assoc*. 2024;332(5):359-361.
- Rzymiski P, Pokorska-Spiewak, Jackowska T, Kuchar E, et al. Key Considerations during the Transition from the Acute Phase of the COVID-19 Pandemic: A Narrative Review. *Vaccines*. 2023;11(9):1502.
- Solante R, Alvarez C, Burhan E, Chariyalertsak S, et al. Expert review of global real-world data on COVID-19 vaccine booster effectiveness and safety during the omicron-dominant phase of the pandemic. *Expert Rev Vaccines*. 2022;22(1):1-16.
- Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385(4):320-9.
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):626-36.
- Watson OJ, Barmsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modeling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(9):1293-302.
- World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. 2023 [citado 30 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19>

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
- Yap C, Ali A, Prabhakar A, Prabhakar A, et al. Comprehensive literature review on COVID-19 vaccines and role of SARS-CoV-2 variants in the pandemic. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2021;9:1-21.
- Zou J, Patel S, Tompkins K, Muik A. Neutralization of BA.4–BA.5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent Vaccine. *N Engl J Med*. 2023;388(9):854-7.

7. Virus Sincitial Respiratorio (VSR).

7.1 Epidemiología del VSR.

El virus sincitial respiratorio (VSR) es una causa significativa de infecciones respiratorias agudas bajas, especialmente en niños menores de 5 años y en adultos mayores. La carga global de morbilidad y mortalidad es considerable, con un impacto desproporcionado en los países de ingresos bajos y medianos (LMICs).

En 2019, se estimaron 33 millones de episodios de infecciones respiratorias agudas bajas asociadas al VSR en niños menores de 5 años, resultando en 3.6 millones de hospitalizaciones y aproximadamente 101,400 muertes en este grupo etario. Más del 95% de estos episodios y más del 97% de las muertes ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos. En los niños menores de 6 meses, la carga es aún más pronunciada, con un alto porcentaje de hospitalizaciones y muertes.

En adultos mayores, la tasa de mortalidad por VSR ha superado la de los niños menores de 5 años, lo que resalta la necesidad de intervenciones dirigidas a esta población. La transmisión del VSR es estacional, con picos durante el otoño e invierno en muchas regiones.

La implementación de estrategias de prevención, como vacunas y anticuerpos monoclonales, es crucial para reducir la carga de la enfermedad, especialmente en los LMICs. La reciente aprobación de estrategias de prevención en 2023, como los anticuerpos monoclonales de acción prolongada y las vacunas maternas, representa un avance significativo en la lucha contra el VSR.

En el Perú, el VSR lidera la causa de las infecciones respiratorias virales en niños menores de 5 años y adultos mayores de 60, excluyendo al virus de la influenza.

7.2 Virología y transmisión.

El virus sincitial respiratorio (VSR) es un virus de ARN de sentido negativo, perteneciente al género *Orthopneumovirus*, que causa infecciones respiratorias estacionales. Existen dos subgrupos principales: tipo A y tipo B, ambos patógenos humanos, que pueden co-circular o alternar en predominancia de temporada a temporada. La transmisión del VSR ocurre principalmente a través del contacto con secreciones contaminadas, incluyendo la exposición a gotas grandes y fómites. Este virus es altamente transmisible, especialmente en niños pequeños y adultos mayores.

En estudios realizados en Sudáfrica, se observó que los niños pequeños son más propensos a introducir el VRS en el hogar y a ser infectados, con una alta tasa de ataque en estos grupos. Además, la transmisión dentro de los hogares ocurre

principalmente en la primera semana después de la exposición, con un riesgo de infección significativamente mayor en niños menores de 5 años.

El VSR presenta picos estacionales, típicamente en invierno en climas templados y durante la temporada de lluvias en climas tropicales. Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, los síntomas son más comunes en individuos menores de 12 años y mayores de 65 años. La carga de enfermedad es comparable a la de la influenza en adultos, pero aquellos hospitalizados con VRS suelen ser mayores y tener más comorbilidades.

7.3 Factores de riesgo para enfermedad severa

La infección por VSR puede afectar a cualquier individuo, sin embargo, se reconocen factores de riesgo para desarrollar formas severas y complicaciones:

Factores de riesgo para enfermedad severa por VSR.

- Lactantes menores de 6 meses.
- Prematuridad.
- Neumopatías o cardiopatías congénitas.
- Menores de 5 años con vulnerabilidad social.
- Adultos de 18 a 59 años con condiciones médicas crónicas como obesidad, diabetes, EPOC, falla cardíaca, enfermedad renal crónica, asma, condiciones neurológicas o neuromusculares, hepatopatías.
- Tabaquismo.
- Inmunocomprometidos.
- Fragilidad, residencia en lugares de cuidados crónicos
- Mayores de 60 años.

7.4 Cuadro clínico y complicaciones.

La infección por VSR presenta una variedad de manifestaciones clínicas y complicaciones que varían según la edad y el estado de salud del paciente. En niños, especialmente en menores de 5 años, el VSR es la causa más común de bronquiolitis y neumonía. Los síntomas iniciales suelen incluir fiebre, rinorrea y congestión, seguidos de tos, taquipnea, sibilancias y aumento del esfuerzo respiratorio. Aunque la mayoría de los casos son autolimitados, algunos niños pueden desarrollar complicaciones como insuficiencia respiratoria, lo que puede requerir hospitalización y soporte respiratorio.

En adultos mayores y personas con comorbilidades, el VSR puede causar infecciones respiratorias graves. Los síntomas comunes incluyen tos, disnea, producción de esputo y fiebre. Las complicaciones pueden incluir neumonía, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, y complicaciones cardiovasculares como insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. La mortalidad en adultos hospitalizados con VSR puede ser significativa, especialmente en aquellos con enfermedades subyacentes.

En neonatos, el VSR puede presentar síntomas como tos, rechazo a la alimentación y apnea. Estos pacientes a menudo requieren soporte respiratorio prolongado y pueden desarrollar complicaciones respiratorias significativas.

El manejo del VSR es principalmente de soporte, enfocándose en mantener la oxigenación adecuada y la hidratación. No se recomiendan tratamientos como broncodilatadores o corticosteroides de manera rutinaria. La profilaxis con palivizumab está indicada en ciertos grupos de alto riesgo, como los niños prematuros o con enfermedades cardíacas significativas.

El VSR puede causar desde infecciones leves hasta enfermedades respiratorias graves; además, los afectados pueden presentar secuelas cardiorrespiratorias, como infarto agudo de miocardio, eventos cardiovasculares y exacerbaciones de asma y EPOC.

7.5 Tipos y esquema de vacunación.

Actualmente, existen tres vacunas contra el VSR, aprobadas inicialmente para adultos mayores, que aún no están disponibles en nuestro país:

Las dos primeras utilizan una plataforma de subunidades proteicas de la proteína F en su conformación de prefusión (RSVPreF), un elemento crucial de la cubierta viral para la invasión de la célula susceptible. Una de ellas es una vacuna recombinante con adyuvante [Arexvy®, GSK], y la otra es una vacuna recombinante bivalente sin adyuvante [Abrysvo®, Pfizer, dirigida contra VSR tipo A y B], que contienen una versión estabilizada de la RSVPreF para generar inmunidad sin riesgo de infección.

La tercera vacuna aprobada [mRESVIA®, Moderna] utiliza la plataforma de ARNm mensajero que codifica la proteína RSVPreF. Estas vacunas buscan generar anticuerpos específicos que bloquean la fusión del virus con las células respiratorias, previniendo así la enfermedad respiratoria baja y la neumonía por VSR.

La inmunización contra el VSR se centra en dos estrategias principales para prevenir la enfermedad en lactantes: la vacunación materna y la administración de anticuerpos monoclonales a los lactantes.

- **Vacunación Materna:** Únicamente la vacuna recombinante RSVPreF sin adyuvante [Abrysvo®, Pfizer], está aprobada por la FDA y recomendada por los CDC para administrarse a mujeres embarazadas entre las semanas 32 0/7 y 36 6/7 de gestación. Esta vacuna tiene como objetivo reducir el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior asociado al VSR en los primeros 6 meses de vida del lactante.
- **Anticuerpos Monoclonales:** Nirsevimab y palivizumab son anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA para la inmunización pasiva. Se recomienda para todos los lactantes menores de 8 meses que nacen durante o entran en su primera temporada de VSR, y para aquellos de 8 a 19 meses con alto riesgo de enfermedad grave por VSR que entran en su segunda temporada.

Ambas estrategias no suelen ser necesarias de manera simultánea para la mayoría de los lactantes. La elección entre la vacunación materna y la administración de Nirsevimab debe basarse en la disponibilidad, accesibilidad y preferencias del paciente, además de la evaluación de riesgos y beneficios.

Estas intervenciones son cruciales debido al impacto significativo del VSR en la salud infantil, especialmente en los menores de 6 meses, quienes experimentan la mayor morbilidad y mortalidad.

Por otro lado, las tres vacunas mencionadas están aprobadas por la FDA para todos los adultos de 75 años o más, o para adultos de 60 a 74 años con factores de riesgo, quienes pueden recibir una dosis única de la vacuna contra el VSR. Recientemente, en octubre de 2024, una de las vacunas de subunidades proteicas [Abrysvo®, Pfizer] fue aprobada, además, para la población de 18 a 59 años con factores de riesgo de desarrollar infecciones respiratorias bajas por VSR. Esta recomendación es especialmente relevante para aquellos con condiciones de salud que los ponen en mayor riesgo de complicaciones graves por VSR.

La eficacia de las vacunas recombinantes contra infecciones respiratorias bajas sintomáticas por VSR es del 67-82%, y de 94% contra enfermedad severa en la primera temporada de invierno siguiente a la administración. La protección vacunal se extiende a una segunda temporada luego de la administración. Por otro lado, la vacuna contra VSR basada en ARN mensajero, muestra una efectividad del 83% en enfermedad sintomática en adultos mayores de 60 años.

Se recomienda la vacunación en cualquier momento del año, preferiblemente al final del verano o al inicio de la temporada de otoño, justo antes de la temporada fría con mayor incidencia de VSR. Dado que es una vacuna recientemente implementada, las recomendaciones actuales establecen una dosis única, aunque los estudios de vigilancia podrían indicar la necesidad de refuerzos en el futuro. La vacunación contra el VSR puede administrarse concomitantemente con otras vacunas para adultos en la misma visita.

7.6 Reacciones adversas y contraindicaciones.

Las vacunas contra VSR en adultos mayores de 60 años, especialmente aquellos con comorbilidades, han demostrado ser seguras y bien toleradas. Los efectos secundarios más comunes incluyen reacciones en el sitio de inyección, como dolor, enrojecimiento e hinchazón, que suelen ser leves a moderadas y transitorias.

En estudios clínicos, las reacciones sistémicas, como fiebre, escalofríos, náuseas, fatiga y dolores musculares, también se reportaron con mayor frecuencia en los grupos vacunados en comparación con los grupos placebo, pero generalmente fueron de intensidad leve a moderada.

Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes y no se consideraron relacionados con la vacunación. En general, las vacunas han mostrado un perfil de seguridad aceptable en esta población.

Bibliografía.

- Antillón M, Li X, Willem L, Bilcke J, RESCEU investigators; Jit M, Beutels P. The Age Profile of Respiratory Syncytial Virus Burden in Preschool Children of Low- And Middle-Income Countries: A Semi-Parametric, Meta-Regression Approach. *PLoS Medicine*. 2023;20(7):e1004250. doi:10.1371/journal.pmed.1004250.
- Bianchini S, Silvestri E, Argentiero A, Fainardi V, Pisi G, Esposito S. Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. *Microorganisms*. 2020;8(12):2048. doi:10.3390/microorganisms8122048.
- Centers for Disease Control and Prevention. RSV Vaccine Guidance for Older Adults. [Internet] Acceso 27 de octubre de 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/older-adults.html#:~:text=CDC%20recommends%20a%20single%20dose,Moderna's%20mResvia%2C%20and%20Pfizer's%20Abrysvo>.
- Chuaychoo B, Ngamwongwan S, Kaewnaphan B, Athipanyasilp N, Horthongkham N, Kantakamalakul W, Muangman N. Clinical manifestations and outcomes of respiratory syncytial virus infection in adult hospitalized patients. *J Clin Virol*. 2019;117:103-108. doi:10.1016/j.jcv.2019.07.001.
- Cohen C, Kleynhans J, Moyes J, McMorrow ML, Treurnicht FK, Helfferscee O, et al. Incidence and transmission of respiratory syncytial virus in urban and rural South Africa, 2017-2018. *Nat Commun*. 2024;15(1): 116. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44275-y>.

- Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(2):e13100. doi:10.1111/irv.13100.
- Cui D, Feng L, Chen Y, Lai S, Zhang Z, Yu F, et al. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Hospitalized Patients With Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus Infection in Eastern China Between 2009 and 2013: A Retrospective Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165437. doi:10.1371/journal.pone.0165437.
- Debessai H, Jones JM, Meaney-Delman D, Rasmussen SA. What U.S. Obstetricians Need to Know About Respiratory Syncytial Virus. *Obstet Gynecol*. 2024;143(3):e54-e62. doi:10.1097/AOG.0000000000005492.
- Du Y, Yan R, Wu X, Zhang X, Chen C, Jiang D, et al. Global Burden and Trends of Respiratory Syncytial Virus Infection Across Different Age Groups From 1990 to 2019: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease 2019 Study. *Int J Infect Dis*. 2023;135:70-76. doi:10.1016/j.ijid.2023.08.0.
- Hak SF, Venekamp RP, Wildenbeest JG, Bont LJ. Outpatient respiratory syncytial virus infections and novel preventive interventions. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(2):171-181.
- Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(34):920-925.
- Joseph NT, Kuller JA, Louis JM, Hughes BL. Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: Clinical considerations for the prevention of respiratory syncytial virus disease in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;230(2):B41-B49. doi:10.1016/j.ajog.2023.10.046.
- Lee N, Lui GC, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1069-77.
- Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, Madhi SA, et al. Global, Regional, and National Disease Burden Estimates of Acute Lower Respiratory Infections Due to Respiratory Syncytial Virus in Children Younger Than 5 Years in 2019: A Systematic Analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-2064.
- Manuel O, Estabrook M, American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13511.

- Mazur NI, Caballero MT, Nunes MC. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Burden, Management, and Emerging Therapies. *The Lancet*. 2024;404(10458):1143-1156.
- Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, Havers FP. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2023;72(29):793-801.
- Morgan N, Buys H, Muloiwa R. RSV Infection in Children Hospitalized With Severe Lower Respiratory Tract Infection in a Low-Middle-Income Setting: A Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One*. 2023;18(9):e0291433.
- Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ* 2019;366:15021.
- Nam HH, Ison MG. Respiratory Syncytial Virus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(6):788-799.
- Oppenlander KE, Chung AA, Clabaugh D. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2023;108(1):52-57.
- Otomaru H, Sornillo JBT, Kamigaki T, Bado SLP, Okamoto M, Saito-Obata M, et al. Risk of Transmission and Viral Shedding From the Time of Infection for Respiratory Syncytial Virus in Households. *Am J Epidemiol*. 2021;190(12):2536-2543.
- Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;820-26.
- Rodriguez R, Arancibia F, Cohen M, Avila L, Rendon A, Noriega-Aguirre L. Recomendaciones ALAT para el uso de vacunas respiratorias. Guía de práctica clínica basada en evidencias. *Respirar*. 2024;16(3):203-233.
- Schwarz TF, Hwang SJ, Ylisastigui P, Liu CS, Takazawa K, Yono M, et al. Immunogenicity and Safety Following 1 Dose of AS01E-Adjuvanted Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults: A Phase 3 Trial. *J Infect Dis*. 2024;230(1):e102-e110.
- Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):94-99.
- Tseng HF, Sy LS, Ackerson B, Solano Z, Slezak J, Luo Y, et al. Severe Morbidity and Short- and Mid- to Long-term Mortality in Older Adults Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1298-1310.
- Venkat M V, Krishnegowda VK, Bandiya P, Anugna B, Shivanna N. Clinical Profile and Short-Term Outcomes in Neonates with Respiratory Syncytial Virus Infection: A Single-Center Study. *Indian Pediatr*. 2024:S097475591600684.

- Walsh EE, Pérez-Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388:1465-1477.
- Wildenbeest JG, Lowe DM, Standing JF, Butler CC. Respiratory syncytial virus infections in adults: a narrative review. *Lancet Respir Med*. 2024;12(10):822-836.
- Williams K, Bastian AR, Feldman RA, Omoruyi E, de Paepe E, Hendriks J, et al. Phase 1 Safety and Immunogenicity Study of a Respiratory Syncytial Virus Vaccine With an Adenovirus 26 Vector Encoding Prefusion F (Ad26.RSV.preF) in Adults Aged ≥ 60 Years. *J Infect Dis*. 2020;22(6):979-988.
- Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;389:2233-2244.
- Wroblewski D, Brust-Sisti LA, Bridgeman M, Bridgeman MB. Vaccines for Respiratory Syncytial Virus Prevention in Older Adults. *Ann Pharmacother*. 2024;58(12):1218-1228.

8. Inmunizaciones en poblaciones de riesgo.

8.1 Inmunocomprometidos.

La vacunación en personas inmunocomprometidas requiere una evaluación cuidadosa debido a las respuestas inmunes alteradas y al aumento de la susceptibilidad a las infecciones, por lo que se debe tener algunas consideraciones:

- Es importante determinar si se considera una inmunosupresión y de qué nivel, para poder indicar la vacunación de manera adecuada:

Imunosupresión de alto nivel	Imunosupresión de bajo nivel
<ul style="list-style-type: none">● Adultos con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/μL.● Terapia con corticosteroides sistémicos equivalente o mayor que la terapia oral con prednisona \geq20 mg/día durante \geq14 días.● Moduladores inmunológicos biológicos, incluidos inhibidores del TNF-α (factor de necrosis tumoral-α) o rituximab.● Recibiendo quimioterapia activamente.● \leq2 meses desde el trasplante de órgano sólido.● Trastorno de inmunodeficiencia primaria combinada.● Receptores de TPH (trasplante de células madre hematopoyéticas), la duración depende de múltiples factores.	<ul style="list-style-type: none">● Adultos con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+ de 200 a 499 células/μL.● Terapia con corticosteroides sistémicos que sea equivalente o menor que la terapia oral con prednisona <20 mg/día o una dosis más alta de corticosteroides con una duración <14 días● Metotrexato \leq0,4 mg/kg por semana; azatioprina \leq3 mg/kg por día; 6-mercaptopurina \leq1,5mg/kg por día● Los receptores de TPH (trasplante de células madre hematopoyéticas) dependen de múltiples factores.
La duración de la inmunosupresión de alto nivel depende de múltiples factores, incluido el tipo de trasplante (allogénico versus autólogo), el tipo de donante y la fuente de células madre, y la presencia de enfermedad de injerto contra huésped y su tratamiento.	

- Tipo de vacuna: las vacunas vivas están contraindicadas en pacientes inmunocomprometidos debido al riesgo de desarrollar enfermedad por la cepa vacunal. Se prefieren las vacunas inactivadas.
- Eficacia e inmunogenicidad de la vacuna: las personas inmunocomprometidas suelen tener una respuesta de eficacia reducida ante la vacunación. Para mejorar la inmunogenicidad, se pueden emplear estrategias como el uso de dosis más altas de antígeno, vacunas adyuvadas o la administración de dosis de refuerzo adicionales.
- Momento de la vacunación: La selección del momento adecuado es esencial; lo ideal es vacunarse antes de iniciar la terapia inmunosupresora o durante periodos de menor inmunosupresión para optimizar la respuesta inmunológica.
- Vacunas específicas: Como la vacuna para la influenza, se recomiendan vacunas inactivadas como IIV4 o RIV4, mientras que se contraindica LAIV4 (ver apartado 5.5). En el caso de la COVID-19, las vacunas de ARNm son

eficaces, especialmente después de múltiples dosis, pero las respuestas pueden variar según el tipo de inmunosupresión.

- Consideraciones de seguridad: Las poblaciones inmunocomprometidas pueden presentar un mayor riesgo de eventos adversos específicos, lo que hace necesario un seguimiento minucioso y constante.
- Contactos domiciliarios: la vacunación de los contactos con vacunas vivas debe realizarse con precaución para prevenir la transmisión de cepas de la vacuna a personas inmunocomprometidas.
- Tener las siguientes pautas generales para la indicación de vacunación en inmunosuprimidos:
 - Lo ideal es administrar las vacunas antes de la inmunosupresión planificada.
 - Administrar vacunas vivas ≥ 4 semanas antes del inicio de la inmunosupresión para garantizar la seguridad.
 - Administrar vacunas inactivadas ≥ 2 semanas antes de la inmunosupresión para mejorar la inmunogenicidad.
 - Esperar hasta 3 meses después de finalizar la quimioterapia y cuando el paciente esté en remisión para administrar las vacunas (excepción: vacuna antigripal).
 - Esperar 6 meses después de la administración de rituximab para administrar las vacunas (excepción: vacuna antigripal).

Las recomendaciones para adultos que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas se muestran en la siguiente tabla:

Vacuna	Momento más temprano de inicio después del TPH	Número de dosis	Comentarios
Vacunas inactivadas			
Influenza	6 meses	1, anual	Puede comenzar a los 4 meses si la influenza está muy extendida en la comunidad.
Vacuna PCV13	3 meses	3	
VPP23	12 meses	1	Se puede administrar una dosis de PCV13 en lugar de PPSV23 en personas con EICH
DTap, Tdap, Td	6 meses	3	
Vacunas vivas atenuadas: NO administrar a pacientes con EICH activa con inmunosupresión en curso.			

Recomendaciones de vacunas para adultos que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH).

* DTap = vacuna de dosis completa contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular; EICH = enfermedad de injerto contra huésped; TPH = trasplante de células madre hematopoyéticas; PCV13 = vacuna antineumocócica conjugada 13-valente; PPSV23 = vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente; Td = vacuna contra el tétanos y la difteria; Tdap = vacuna contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular.

8.2 Embarazo y puerperio.

La vacunación durante el embarazo está justificada cuando el riesgo de exposición es alto, la infección plantea riesgos para la madre y/o el feto y es poco probable que la vacuna cause daño. Las vacunas apropiadas para la inmunización antes, durante y después del embarazo se muestran en la siguiente tabla. A pesar de las adaptaciones inmunológicas maternas al embarazo, la inmunización de pacientes embarazadas parece ser tan efectiva como en pacientes no embarazadas.

Recomendaciones para vacunación antes y después del embarazo.

Vacuna	Antes del embarazo	Durante el embarazo
Influenza		
Gripe IIV (Vacuna De Influenza Inactivada)	Sí está indicada.	Sí está indicada.
Vacuna Antigripal LAIV (Vacuna Con Virus Vivo Atenuado)	Sí está indicada. Si tiene menos de 50 años, evitar la concepción durante 4 semanas.	No está indicada.
Neumococo		
Conjugada	Sí está indicada.	Ninguna recomendación.
Polisacárida	Sí está indicada.	Ninguna recomendación
Virus Sincitial Respiratorio	No está indicada.	Sí vacunar en cada embarazo, idealmente entre las 32 y 36 semanas de gestación para proteger a los neonatos durante la temporada de VSR.
Sars-Cov 2	Sí está indicada.	Sí está indicada.
Difteria-Tétanos-Pertussis (Dtp)	Sí está indicada.	Sí vacunar en cada embarazo, idealmente entre las 27 y 36 semanas de gestación.
Td (Difteria -Tétanos)	Sí está indicada.	Sí está indicada. Se prefiere la DTP.

8.2.1 Recomendaciones generales.

Se deben conocer las vacunas que se recomiendan de manera rutinaria para todas las mujeres embarazadas, entre ellas, la vacuna contra el tétanos, la vacuna contra el toxoide diftérico reducido, la vacuna contra la tos ferina acelular (Tdap), la vacuna contra la influenza, la vacuna contra el virus respiratorio sincitial y la vacuna contra la COVID-19. Estas vacunas tienen un

buen perfil de seguridad durante el embarazo y pueden brindar protección pasiva al recién nacido.

Después del parto, deben recibir todas las vacunas recomendadas que no pudieron ser administradas durante el embarazo, por ejemplo, sarampión, paperas y rubéola; varicela; toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido, Tdap y virus del papiloma humano.

Se debe conocer y respetar las contraindicaciones y precauciones para la inmunización de pacientes embarazadas (por ejemplo, evitar la administración de vacunas con virus vivos atenuados).

Las pacientes embarazadas sanas pueden desarrollar una respuesta inmune similar a las vacunas que las pacientes sanas no embarazadas. Por otro lado, el paso transplacentario de anticuerpos dependerá de la concentración materna, el tipo de anticuerpo (se transportan cantidades significativas de IgG pero no de IgM, IgA o IgE), y la edad gestacional. La transferencia de anticuerpos transplacentarios aumenta drásticamente desde una pequeña proporción al comienzo del segundo trimestre hasta el 100% al final del tercer trimestre. En estos casos, el momento ideal de la vacunación es a principios del tercer trimestre para alcanzar los niveles máximos de anticuerpos maternos y la máxima transferencia de anticuerpos antes del parto, como se recomienda con la vacunación contra VSR. En el caso de la vacuna contra la gripe, ésta se administra para la protección tanto de la madre como del bebé y, por lo tanto, debe administrarse estacionalmente a todas las pacientes embarazadas, independientemente de la edad gestacional.

En cuanto a la seguridad de las vacunas durante el embarazo, los toxoides indicados médicamente, las vacunas de virus inactivados y las preparaciones de inmunoglobulina se pueden administrar a cualquier edad gestacional, incluso en el primer trimestre durante la organogénesis, cuando existen riesgos especiales para la paciente embarazada, el feto o el recién nacido no inmunizado.

La gran mayoría de las pruebas epidemiológicas no respaldan una asociación entre las vacunas y el autismo. Aunque algunas vacunas que se administran a los adultos contienen timerosal (un conservante de mercurio), no hay evidencia que lo relacione con efectos adversos en los hijos de pacientes que recibieron estas vacunas durante el embarazo. En cuanto a la presencia de adyuvantes, uno de ellos, las sales de aluminio insolubles (por ejemplo, el fosfato de aluminio), se utiliza ampliamente en las vacunas administradas durante el embarazo (como en la vacuna Tdap) y tiene un buen perfil de seguridad.

8.2.2 Recomendaciones específicas.

- **Vacunación contra influenza:** de gran relevancia dado que las mujeres embarazadas y en puerperio presentan un mayor riesgo de complicaciones severas por esta enfermedad. La evidencia respalda fuertemente la seguridad y eficacia durante este periodo. La vacunación en el embarazo no solo protege a la madre, sino que también proporciona inmunidad al recién nacido, lo que es crucial para reducir la morbilidad infantil asociada a la influenza. Puede aplicarse en cualquier trimestre del embarazo, sin embargo, algunos estudios sugieren que la inmunización durante el segundo y tercer trimestre puede ofrecer una mejor respuesta inmunológica tanto para la madre como para el feto. Todas las pacientes embarazadas o que puedan estarlo durante la temporada de gripe deben recibir la vacuna antigripal inactivada tan pronto como esté disponible y antes del inicio de la actividad de la gripe en la comunidad.
- **Vacunación contra neumococo:** Las mujeres embarazadas son más susceptibles a infecciones graves, incluyendo aquellas causadas por *Streptococcus pneumoniae*. Esta susceptibilidad se debe a los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, que pueden afectar el sistema inmunológico. Aunque lo ideal es que la vacuna se administre antes de la concepción, puede considerarse en el embarazo para aquellas mujeres con alto riesgo de infección neumocócica o con condiciones que las hagan más vulnerables, como enfermedades crónicas o inmunodeficiencias. No es una vacuna recomendada rutinariamente para todas las embarazadas, sino en casos específicos donde el riesgo de infección es alto, reduciendo el riesgo de complicaciones severas, que pueden incluir neumonía, meningitis y bacteriemia, condiciones que representan un riesgo tanto para la madre como para el feto.

La seguridad de la vacuna antineumocócica en mujeres embarazadas ha sido objeto de estudio, y la evidencia sugiere que su administración es segura y eficaz. Aunque los ensayos clínicos específicos en embarazadas son limitados, los datos disponibles indican que la vacunación no se asocia con efectos adversos significativos en la madre o el feto.

En cuanto al momento óptimo para la vacunación, se recomienda administrar la vacuna antineumocócica durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Este período es preferido porque se ha observado que la respuesta inmunológica es más robusta y la transferencia de anticuerpos al feto es más efectiva. La vacunación en este intervalo no solo protege a la madre, sino que también proporciona una inmunidad pasiva al recién nacido, lo que es crucial durante los primeros meses de vida, cuando los bebés son más vulnerables a infecciones.

- **Vacuna contra el virus sincicial respiratorio (VSR):** La vacunación durante el embarazo busca proporcionar protección pasiva contra el VSR a los bebés durante los primeros meses de vida. Según los datos de ensayos clínicos disponibles, la vacuna parece ser segura durante el embarazo y reduce el riesgo de bronquiolitis grave por VRS en los bebés si la administración materna se produce al menos 14 días antes del nacimiento. La seguridad y eficacia de la vacunación contra el VSR durante el embarazo se ha demostrado en ensayos aleatorizados.

La vacunación contempla la administración de una dosis única de la vacuna recombinante contra el VRS inactivada y sin adyuvante (RSVPreF) entre las 32 0/7 y las 36 6/7 semanas de gestación.

- **Vacuna contra el SARS-CoV-2:** Toda la evidencia disponible muestra que la vacunación es segura y eficaz para prevenir la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes embarazadas y lactantes y reduce la gravedad de la enfermedad si se produce una infección post vacunación. Varios estudios han demostrado que las vacunas, especialmente las de tipo ARNm, no están asociadas con un aumento de riesgos adversos significativos para la madre o el feto. Además, se ha observado que la vacunación puede proporcionar protección al recién nacido a través de la transferencia de anticuerpos maternos, lo que es crucial para la inmunidad del bebé durante los primeros meses de vida.

En cuanto al momento de la vacunación, las recomendaciones actuales sugieren que la vacuna puede ser administrada en cualquier trimestre del embarazo. Sin embargo, se ha observado que la vacunación en el segundo y tercer trimestre puede ser particularmente beneficiosa, ya que se ha asociado con una mejor respuesta inmunológica y una mayor transferencia de anticuerpos al feto.

- **Vacunación contra el tétanos, la difteria y la tos ferina :** La vacunación con toxoide tetánico adyuvado, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap) se recomienda de forma rutinaria durante el embarazo. Las pacientes embarazadas que no hayan sido previamente vacunadas completamente contra el tétanos y la difteria también deben recibir una serie de toxoides tetánico y diftérico (Td).

La Tdap está indicada en cada embarazo, incluso si la paciente tiene antecedentes de tos ferina o vacunación, e incluso si ocurren embarazos consecutivos dentro de los 12 meses. En el caso de las pacientes que hayan pasado 10 años desde la última dosis de refuerzo de Td, esta dosis de Tdap durante el embarazo también servirá como vacuna de refuerzo contra el tétanos y la difteria. Por otro lado, si no se administra la vacuna Tdap durante el embarazo, se debe administrar inmediatamente después del parto a las pacientes que no la hayan recibido previamente; sin embargo, la respuesta inmunitaria materna puede no ser lo suficientemente

rápida para proteger al bebé hasta dos semanas después de la inmunización.

La vacuna Tdap también se recomienda para personas (como miembros de la familia y cuidadores de niños) que se espera que tengan contacto cercano con un recién nacido o un bebé menor de 12 meses y que no hayan recibido la vacuna Tdap previamente. Las pacientes embarazadas son la única población en la que se recomienda la vacunación repetida con Tdap. No se recomienda la vacunación repetida para contactos domésticos no gestantes, para quienes una sola dosis de Tdap para adultos es suficiente.

Otro aspecto relevante es la percepción y aceptación de la vacunación entre las mujeres embarazadas. La falta de información adecuada y la desconfianza en la seguridad de las vacunas son factores que contribuyen a la baja adherencia a la vacunación. Es fundamental que los profesionales de la salud proporcionen información clara y basada en evidencia sobre los beneficios y la seguridad de la vacunación contra la influenza durante el embarazo, así como abordar las preocupaciones que puedan tener las pacientes.

Bibliografía.

Antinori A, Bausch-Jurken M. The Burden of COVID-19 in the Immunocompromised Patient: Implications for Vaccination and Needs for the Future. *The Journal of Infectious Diseases*. 2023;228(Suppl 1):S4-S12.

Baron F, Canti L, Ariën KK, et al. Insights from Early Clinical Trials Assessing Response to mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Immunocompromised Patients. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:827242.

Caldera F, Mercer M, Samson SI, Pitt JM, Hayney MS. Influenza vaccination in immunocompromised populations: Strategies to improve immunogenicity. *Vaccine*. 2021;39(Suppl 1):A15-A23.

Chen DT, Copland E, Hirst JA, et al. Uptake, effectiveness and safety of COVID-19 vaccines in individuals at clinical risk due to immunosuppressive drug therapy or transplantation procedures: a population-based cohort study in England. *BMC Medicine*. 2024;22(1):237.

Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, et al. Survivorship, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2018;16(10):1216-1247. doi:10.6004/jnccn.2018.0078.

Gonik B, Fasano N, Foster S. The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):984.

Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022-23 Influenza Season. *MMWR. Recommendations and*

Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports. 2022;71(1):1-28.

Haidar G, Agha M, Bilderback A, et al. Prospective Evaluation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine Responses Across a Broad Spectrum of Immunocompromising Conditions: the COVID-19 Vaccination in the Immunocompromised Study (COVICS) Clin Infect Dis. 2022;75(1):e630-e644.

Kerr S, Van Bennekom CM, Liang JL, Mitchell AA. Tdap vaccination coverage during pregnancy—selected sites, United States, 2006–2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66:1105–8.

Maltezou H, Effraimidou E. Vaccination programs for pregnant women in Europe. Vaccine. 2021;39(41):6137-6143.

Maltezou HC, Rodolakis A. Vaccination of pregnant women against influenza: what is the optimal timing? Hum Vaccin Immunother 2021 Feb 18:1-5. Doi: 10.1080/21645515.2021.1889934. Online ahead of print.

Muñoz. F, Jamieson. D. Maternal Immunization. Obst & Gynecology. 2019; 133(4):739-753.

Nassar AH, Hobeika E, Chamsy D, El-Kak F, Usta IM. Vaccination in pregnancy, International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2023;162(1):18-23

Regan AK, Munoz FM. Efficacy and safety of influenza vaccination during pregnancy: realizing the potential of maternal influenza immunization. Expert Rev Vaccines. 2021;22:1-12.

US Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. Vaccines for Moderately to Severely Immunocompromised People [Internet]. 2024 [citado 30 de octubre de 2024] Disponible en: <https://www.cdc.gov/covid/vaccines/immunocompromised-people.html>

US Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy & Vaccines: Guidelines for Vaccinating Pregnant Women [Internet]. 2024 [citado 30 de octubre de 2024] Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines-pregnancy/hcp/>

U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—advisory committee on immunization practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62:131–5.

Whitaker JA. Immunization Strategies to Span the Spectrum of Immunocompromised Adults. Mayo Clinic Proceedings. 2020;95(7):1530-1548.

9. Perspectivas de la vacunación en adultos.

9.1 Reticencia vacunal.

La reticencia vacunal se define como la demora en aceptar o rechazar la vacunación a pesar de la disponibilidad de los servicios de vacunación. La definición incluye las situaciones de duda, desconfianza o vacilación que algunas personas tienen sobre la seguridad, eficacia o necesidad de las vacunas. Es un fenómeno complejo que puede variar en contextos específicos, como la época, el lugar y el tipo de vacuna, y puede tener efectos tanto a nivel individual como comunitario. La reticencia se ha incrementado en los últimos años, especialmente en el contexto de la COVID-19, donde la percepción negativa hacia sus vacunas, ha afectado la disposición de los adultos a recibir otras vacunas, impactando en las coberturas de vacunación. En 2019, la Organización Mundial de la Salud situó la reticencia vacunal como una de las 10 principales amenazas a la salud pública.

Una adecuada comprensión de sus factores asociados es crucial para desarrollar estrategias efectivas para resolverlas. Factores como los temores y dudas sobre la eficacia y seguridad de las vacunas, la desinformación en redes sociales o en el boca a boca, así como la desconfianza en el sistema de salud y en el proceso de desarrollo de las vacunas pueden influir en la decisión de no vacunarse. De manera similar, barreras como los posibles eventos adversos, la falta de información sobre los beneficios de vacunarse, e información inadecuada brindada por los proveedores de salud, han sido identificados como factores relacionados a la reticencia.

Dudas e información errónea sobre las vacunas, así como las narrativas antivacunas datan desde que Edward Jenner desarrolló la primera vacuna de la historia en 1796, contra la viruela. Desde entonces, en distintas modalidades, la información falsa suele transmitirse rápidamente. Actualmente, la información falsa en línea llega a las personas 6 veces más rápido que la información objetiva y tiene un 70% más de probabilidades de ser compartida, inclusive por personas con nivel intelectual alto, entre ellos, personal de salud.

Los factores descritos pueden influir en diferente proporción en función de variables sociodemográficas. Un estudio local realizado en los primeros 2 años de la pandemia de COVID, identificó que el 70% de personas evaluadas habían planificado vacunarse, el 20% no lo sabían o tenían dudas, y un 10% no deseaba hacerlo; y que aquellos que no habían sido afectados por COVID-19 tuvieron mayor frecuencia de reticencia. Por el contrario, varios estudios también nacionales identificaron como predictores de aceptación a los adultos y adultos mayores, mayor nivel educativo, pacientes con síntomas de COVID-19, trabajadores de salud, personas con inseguridad económica, tener temor de enfermarse, haber recibido consejo de personas afines o personal de salud y tener confianza en las vacunas.

Revisiones sistemáticas han evaluado las estrategias más efectivas para enfrentar la reticencia. Las que pueden obtener mayor impacto en la cobertura vacunal (aumento >25%) son las que buscan: (1) un enfoque directo sobre la población no vacunada o parcialmente vacunada; (2) incremento del conocimiento y concientización sobre la vacunación; (3) mejorar el acceso a la vacunación; (4) enfoque en poblaciones específicas (como adultos mayores, trabajadores de salud);

(5) obligatoriedad de las vacunas; (6) comprometer líderes comunitarios, religiosos o de opinión para promover las vacunas. Por otro lado, los mayores incrementos (>20%) en conocimiento, concientización o actitudes se observaron con las iniciativas de carácter educativo, particularmente aquellas que integraron nuevos conocimientos en procesos rutinarios (por ejemplo, procedimientos hospitalarios).

En general, abordar la reticencia vacunal y mejorar la disposición a vacunarse entre los adultos requiere un enfoque multidimensional que incluye mejorar la educación de los proveedores de atención médica, abordar las barreras de acceso, involucrar a las comunidades y combatir la desinformación. Mediante la implementación de estas estrategias, como lo desarrollaremos en los siguientes apartados, se podrá mejorar las tasas de vacunación y proteger a las poblaciones adultas de enfermedades prevenibles.

9.2 Estrategias para mejorar la cobertura.

La cobertura vacunal en adultos se ha afectado en muchos países, lo que genera preocupaciones significativas para la salud pública. Una baja cobertura expone a los adultos a un riesgo incrementado de infecciones comunes y sus complicaciones, incluyendo influenza, VSR, neumonía neumocócica y formas invasivas, pertussis, etc. Estas infecciones pueden ser más severas, pueden producir brotes o epidemias, y resultar en altos costos sociales y económicos además de costos sanitarios.

Se han descrito una serie de barreras que contribuyen a esta situación:

- Falta de concientización y educación, con baja percepción del riesgo de verse afectado por una enfermedad prevenible por vacunas. Este aspecto también incluye a los trabajadores de salud.
- Acceso limitado a servicios de vacunación, con falta de disponibilidad de vacunas, horarios inadecuados, costos asociados, falta de cobertura estatal o por seguros, entre otros.
- Reticencia vacunal, desarrollada en el apartado 9.1.
- Prioridades de salud cambiantes, en un escenario en el que la atención de salud se centra en el tratamiento y recuperación, dejando relegada a la prevención, que incluye a la vacunación.
- Compromiso de los profesionales de la salud: es posible que los trabajadores de salud no brinden recomendaciones sobre las vacunas, debido a limitaciones de tiempo, prioridades contrapuestas, falta de conocimiento sobre las vacunas, falta de disposición o empatía.
- Desigualdades socioeconómicas, la cual causa disparidades en la cobertura vacunal. La población de bajos ingresos, sin acceso a atención médica regular tiende a una menor cobertura de vacunación.
- Impacto de la pandemia de COVID-19, que ha alterado significativamente los programas de inmunización, con un enfoque casi exclusivo en las vacunas contra COVID-19, descuidando la administración de otras vacunas tanto en adultos como niños.

- Complejidad creciente: los calendarios de vacunación pueden ser confusos y “sobrecargados” para los pacientes y profesionales de la salud. Se estima que el número de enfermedades prevenibles por vacunas podría triplicarse en los próximos 5 años, con el correspondiente incremento en el número de vacunas aprobadas, por lo que es capital abordar este tema en las actividades de educación y difusión.

9.2.1 Recomendaciones generales.

La Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones de salud han establecido una serie de recomendaciones y estrategias para mejorar las tasas de inmunización en adultos. Estas estrategias se focalizan en mejorar el acceso, la educación y la eficacia de los programas de vacunación. Aquí mostramos algunas recomendaciones clave que son multidimensionales:

- Educación y concientización: es crucial aumentar la conciencia pública sobre la importancia de las vacunas para adultos. Las campañas educativas dirigidas tanto a los proveedores de salud como al público en general pueden ayudar a disipar los mitos e informar a las personas sobre los beneficios de las vacunas. Las recomendaciones de los proveedores de atención médica influyen significativamente en las decisiones de los pacientes para vacunarse.
- Acceso a los servicios de vacunación: Mejorar el acceso a los servicios de vacunación es esencial. Esto incluye ofrecer vacunas en varios entornos, como farmacias y vacunatorios, centros laborales y establecimientos de salud públicos y privados, en horarios extendidos incluyendo noches, domingos y feriados, para que sea más conveniente para los adultos recibir sus vacunas. Los estudios han demostrado que la expansión de los servicios de vacunación a entornos no tradicionales, para acercarse a la población, puede conducir a un aumento de las tasas de vacunación.
- Mantener y proteger el suministro de vacunas: estrategia vital para mejorar la cobertura, garantizar un aumento de demanda por vacunas, promover el acceso equitativo y mejorar la confianza en las vacunas.
- Uso de sistemas de recordatorio: La implementación de sistemas de recordatorio puede aumentar efectivamente las tasas de vacunación. Estos sistemas pueden notificar a los pacientes cuándo deben vacunarse, reduciendo así las oportunidades perdidas. El uso de la tecnología como redes sociales y la telemedicina es relevante. La evidencia sugiere que tales intervenciones pueden mejorar significativamente la cobertura de inmunización.
- Protocolos de orden permanente: El uso de estos protocolos permite al personal de salud administrar vacunas sin una orden médica directa, racionalizando el proceso de vacunación. Se ha demostrado que este enfoque mejora las tasas de vacunación, particularmente en entornos ambulatorios.
- Abordar las barreras a la vacunación: Identificar y abordar las barreras a la vacunación, como costos, la falta de coberturas de seguros y la desinformación, es fundamental. Las estrategias para

eliminar las barreras financieras, como proporcionar vacunas sin costo o a través de la cobertura de seguro, pueden ayudar a aumentar la cobertura. Implementar vacunatorios con horarios amigables mejorará el acceso de la población.

- **Monitoreo y retroalimentación:** Evaluar regularmente las tasas de cobertura de vacunación y proporcionar retroalimentación a los proveedores de salud puede ayudar a mejorar las prácticas y aumentar la responsabilidad. Esta estrategia aplica para los niveles institucionales, locales, y nacionales.
- **Colaboración y participación comunitaria:** Involucrar a los líderes y organizaciones comunitarios en los esfuerzos de vacunación puede mejorar el alcance y la educación. Los esfuerzos de colaboración entre autoridades de salud pública, proveedores de salud y organizaciones comunitarias pueden conducir a campañas de vacunación más efectivas.
- **Priorizar a poblaciones específicas:** Adaptar las estrategias de vacunación para satisfacer las necesidades de poblaciones específicas, como los ancianos, las personas con condiciones de salud crónicas y las poblaciones desatendidas, puede mejorar las tasas de inmunización. Comprender las barreras únicas a las que se enfrentan estos grupos permite intervenciones más efectivas.

9.2.2 Estrategias para el personal de salud.

La recomendación del personal de salud es el predictor más fuerte para que un paciente sea vacunado. Existen múltiples oportunidades perdidas debido a que los profesionales de la salud no evalúan el estado de vacunación de sus pacientes. Las recomendaciones para el personal sanitario son:

- Implementar y mantener actividades de capacitación. Capacitar al personal de salud sobre los esquemas de inmunizaciones, indicaciones, poblaciones especiales, reacciones adversas, registro y reporte, y estrategias de captación.
- Enfatizar la importancia del respaldo del personal de salud. Una recomendación firme del personal de salud para vacunarse es uno de los mayores predictores de la aceptación y cobertura de la vacuna. El personal sanitario constituye una fuente creíble y confiable para el paciente. Esta recomendación va fuertemente ligada a las actividades de capacitación.
- Ampliar el alcance del personal de salud en vacunas. El equipo multidisciplinario del servicio o establecimiento de salud, incluyendo los médicos especialistas, deben estar preparados para colaborar con las actividades de vacunación, recibiendo capacitación y brindando información sobre vacunas a los pacientes que atienden.
- Mantener y conservar eficientemente la provisión de vacunas e insumos necesarios. Asegurar las mejores prácticas de

administración (paciente correcto, vacuna y diluyente correcto, momento o intervalo correcto, ruta correcta, sitio de administración correcto, documentación correcta). Evaluar contraindicaciones y precauciones. Cuidar las medidas de control de infecciones, preparación y administración.

- Evitar oportunidades perdidas para vacunar. Designar a un oficial (“campeón”) de vacunación que promueva la vacunación y estrategias efectivas para evitar las oportunidades perdidas. Antes de la visita del paciente, debe revisarse el historial de vacunas del paciente. Administrar vacunaciones múltiples en una sola visita. Aprovechar la visita del paciente al establecimiento de salud, por el motivo que sea, incluyendo cuando esté hospitalizado (previo al alta).
- Evaluar el estatus de vacunación del paciente en cada encuentro. Las necesidades del paciente cambiarán en el tiempo en relación a su edad, condiciones de salud, estilos de vida, viajes y ocupación. Inclusive, debe abordarse el estatus de vacunación de sus familiares.
- Hacer recomendaciones claras sobre las vacunas que debe recibir nuestro paciente: comparta las razones por las cuales debe vacunarse, resalte experiencias positivas sobre la vacunación, resuelva preguntas y preocupaciones del paciente, explique los potenciales costos y consecuencias de enfermarse seriamente si no se vacuna. Para mejorar la aceptación de las vacunas, las recomendaciones deben ser específicas, racionalizadas y personalizadas. Si no cuenta con las habilidades necesarias, refiera al paciente con quien pueda ayudarlo.
- Usar recordatorios que permitan tener las vacunas actualizadas: usar los registros en las tarjetas de vacunas o en la historia clínica. Considerar el uso de herramientas tecnológicas, redes sociales.
- Administre la(s) vacuna(s) o refiera al paciente al centro de vacunación disponible. Debe recomendarse y ofrecer las vacunas en la misma visita.
- Documente las vacunas recibidas por el paciente y haga seguimiento de las que están pendientes.

9.2.3 Vacunaciones múltiples en una sola visita.

La administración de múltiples vacunas a adultos en una sola visita es una práctica común y generalmente segura, especialmente para aquellos con condiciones de salud crónicas. Existen estudios que demuestran que los pacientes aceptan múltiples inyecciones cuando son recomendadas por el proveedor de salud, especialmente cuando aquellos entienden la importancia de la vacunación para prevenir enfermedades graves. Las principales ventajas de esta estrategia son:

- Eficiencia en la inmunización: la vacunación simultánea permite que los beneficiarios reciban las vacunas necesarias en una sola visita, lo

cual ahorra tiempo, recursos y optimiza la adherencia al esquema de vacunación.

- Seguridad de las vacunas: no se incrementa el riesgo de eventos adversos significativos
- Reducción de hospitalizaciones: La vacunación simultánea puede contribuir a una reducción en las hospitalizaciones y complicaciones asociadas con enfermedades prevenibles.
- Mejoría de la cobertura vacunal: La administración de múltiples vacunas en una sola visita puede aumentar la tasa de vacunación en adultos, especialmente en aquellos que pueden ser reacios a recibir múltiples inyecciones en diferentes momentos.
- Impacto en la salud pública: reduce la incidencia de enfermedades prevenibles por vacunas. Por ejemplo, la vacunación dual contra la influenza y el neumococo está asociada con una menor incidencia de neumonía y una reducción en la mortalidad por todas las causas en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

9.2.4 Estrategias para el paciente.

El enfoque sobre la población objetivo es imprescindible para mejorar las coberturas de vacunación, y deben incluir tanto intervenciones comunitarias como individuales. Las experiencias recogidas en la pandemia de COVID-19 fueron muy aleccionadoras. Entre ellas tenemos:

- Desarrollar mensajes que despejen preocupaciones comunes
 - Resaltar mensajes sobre la seguridad y eficacia, así como informar sobre la existencia de programas de seguimiento y monitoreo de las reacciones adversas.
 - Los mensajes deben ser coherentes y simplificados para el público en general, considerando variaciones culturales y lingüísticas.
 - Desarrollar recursos que aborden las preguntas más frecuentes: folletos, volantes, etc. en forma impresa o digital.
 - Debe abordarse la desinformación con la colaboración de líderes de opinión o comunitarios. La información proporcionada por el personal de salud y científicos son sumamente creíbles.
 - Adoptar estrategias para manejar la ansiedad por las agujas, brindando la debida información sobre las medidas seguras y eficaces de la administración de vacunas.
- Personalizar los mensajes, adaptandolos a poblaciones específicas (por grupos de edad, por tipos de enfermedad).
- Vacunar a las personas donde están, trasladando los servicios de vacunación donde las personas viven, estudian, trabajan o donde realizan determinadas actividades, más allá del establecimiento de salud.

- Implementar estrategias de marketing efectivas, como la difusión a través de redes sociales o medios de comunicación tradicionales, adaptadas a las preferencias de cada grupo poblacional.
- Movilizar a la comunidad para abordar la concientización y el acceso a las vacunas.

Otras estrategias no menos importantes, que incluyen políticas públicas y legislativas, se relacionan con asegurar el adecuado financiamiento público, generar iniciativas legislativas o normativas que aborden las principales barreras contra la vacunación, mejorar la infraestructura y logística necesaria para distribuir y administrar vacunas, mejorar los reportes y sistemas de registro, incluir a las vacunas en los programas de salud ocupacional, entre otras. Por otro lado, debe promoverse el uso de vacunas combinadas y nuevas plataformas tecnológicas para simplificar los calendarios de vacunación, problemas logísticos y de conservación de las vacunas. Las tecnologías sin agujas y las vacunas autoadministradas, que se encuentran en desarrollo, brindan un panorama promisorio a favor de la aceptación de las vacunas.

9.3 Esquemas recomendados para adultos con enfermedades respiratorias crónicas.

Los beneficios de la vacunación para adultos han sido discutidos ampliamente en este manual, sin embargo, no se cuenta con recomendaciones específicas para cada enfermedad respiratoria crónica. La mayor evidencia disponible la encontramos para las vacunas contra neumococo e influenza en pacientes con asma o EPOC. Guías internacionales como GINA, GOLD y ALAT, las consideran como parte importante del manejo preventivo. En contraparte, no existe mucha información para otras enfermedades como enfermedad pulmonar intersticial, bronquiectasias o cáncer de pulmón, por ejemplo.

Los CDC de Estados Unidos y una reciente publicación de ALAT, recomiendan las vacunas contra neumococo, tos ferina, influenza y COVID-19 para todos los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, independientemente de su edad. En relación a la vacuna para VSR, recientemente fue ampliada la aprobación por la FDA para los mayores de 18 años con factores de riesgo como las neumopatías crónicas.

Las recomendaciones de vacunación en pacientes adultos con enfermedades respiratorias crónicas las podemos resumir en el siguiente cuadro:

Patógeno	Vacuna	Esquema de vacunación	Vía
Neumococo	Conjugada 13 (PCV13)	Una dosis seguida por PPSV23 un año después (opción recomendada)	IM
	Polisacárida 23 (PPSV23)	Una dosis seguida por PCV13 un año después	IM
Tos ferina	Tdap	Una dosis cada 10 años a partir de los 11 años	IM
Influenza	Trivalente o tetravalente inactivada	Anual, dosis única	IM
COVID-19	ARNm actualizada	Anual, dosis única. Considerar refuerzos si tiene una condición de inmunosupresión	IM
VSR*	RESV pre Fusión F	Dosis única	IM

Modificado de: Rodríguez R, et al.

IM: intramuscular

* Las mujeres embarazadas con enfermedades respiratorias crónicas, pueden vacunarse entre las semanas 32 a 36 del embarazo (vacuna aún no disponible en Perú).

Dependiendo de la situación epidemiológica y las recomendaciones locales, los pacientes pueden necesitar otras vacunas, como la vacuna contra el herpes zóster o la vacuna contra la hepatitis, especialmente si tienen factores de riesgo adicionales.

Es fundamental que los pacientes con enfermedad pulmonar crónica discutan su historial de vacunación y cualquier preocupación con su médico, quien puede proporcionar recomendaciones personalizadas basadas en su salud general y condiciones específicas.

Resulta particularmente importante el rol que juegan los neumólogos en mejorar las coberturas vacunales, sobre todo luego de la pandemia de COVID-19, donde la especialidad se ha empoderado y tiene cada vez mayor protagonismo en el cuidado médico de pacientes de múltiples especialidades. Los roles clave que puede asumir son los siguientes:

- **Asesoría y liderazgo clínico:** los neumólogos están en una posición ideal para guiar las políticas de vacunación en adultos, asesorando sobre la mejor manera de proteger a los pacientes de alto riesgo (como aquellos con EPOC, asma, fibrosis pulmonar, etc.) contra enfermedades como el neumococo, la influenza y el COVID-19.
- **Educación y sensibilización:** pueden liderar iniciativas de educación tanto para otros profesionales de la salud como para pacientes, ayudando a

aumentar la aceptación de la vacunación y aclarando dudas sobre la eficacia y seguridad de las vacunas.

- **Desarrollo de protocolos personalizados:** los neumólogos pueden diseñar esquemas de vacunación personalizados para pacientes con afecciones pulmonares crónicas o inmunodeprimidos, considerando la frecuencia y el tipo de vacunas más adecuadas para cada caso.
- **Promoción de la vacunación en hospitales y clínicas:** En un contexto hospitalario o ambulatorio, los neumólogos pueden implementar programas de vacunación para adultos y pacientes hospitalizados con enfermedades respiratorias, asegurándose de que los protocolos de inmunización sean parte de la rutina de atención.
- **Investigación y mejora continua:** Como expertos en enfermedades respiratorias, los neumólogos pueden participar en investigaciones sobre la efectividad de las vacunas en la población adulta, contribuyendo al desarrollo de estrategias de inmunización más eficaces basadas en evidencia.
- **Promoción de la prevención en políticas de salud:** Colaborar con autoridades y organizaciones de salud para incorporar la vacunación en las políticas de prevención de infecciones respiratorias a nivel nacional, dada su experiencia en el impacto de estas infecciones en la salud pública.

En resumen, los neumólogos no solo deben actuar como promotores de la vacunación en sus prácticas clínicas, sino también como líderes y defensores de la vacunación preventiva en el ámbito de la salud respiratoria y pública.

9.4 Investigación y aspectos éticos en vacunas.

La investigación en vacunas plantea varias consideraciones éticas fundamentales, especialmente en el contexto de pandemias. Estas consideraciones se centran en los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, como se muestra:

- **Autonomía:** Es fundamental en la bioética. La autonomía implica simplemente el respeto a las personas. Garantiza que los sujetos sean capaces de tomar sus propias decisiones, que sean reconocidas y respetadas, y al mismo tiempo salvaguarda la autonomía de los vulnerables evitando decisiones innecesarias. Este principio fundamental dio origen al consentimiento informado, que ahora se practica legalmente, en el que se permite a los sujetos calificados o a un candidato autorizado decidir si participar o no en un estudio.
- **Beneficencia:** Es un valor central en la ética de los ensayos clínicos. Establece que los investigadores deben hacer el bien a los pacientes que participan en el estudio. Es una obligación moral, en virtud de la cual los investigadores hacen cosas en beneficio de los participantes, evitando que sufran daños.
- **No Maleficencia:** Este principio exige que ningún sujeto sufra daños durante el proceso del estudio.

- **Justicia:** La justicia, principio de la bioética, actúa sobre la base del juicio justo. Se subdivide en: (1) justicia distributiva, que establece que debe haber una distribución justa de recursos limitados a las personas en general; (2) justicia relacionada con el derecho del sujeto, incluyendo la protección contra mala conducta o negligencia, la prestación de atención médica, la compensación por daños, la confidencialidad médica, la privacidad de los datos y su protección, el derecho a participar libremente en el ensayo clínico y el derecho a retirarse en cualquier momento durante el ensayo clínico; (3) justicia jurídica, que se refiere al respeto a una ley moralmente aceptable.
- **Dilemas éticos en ensayos:** la existencia de vacunas efectivas plantea dilemas sobre la continuación de ensayos con placebo. Se han propuesto enfoques como la transición a diseños de ensayo abiertos o el uso de grupos de control activos para abordar estos dilemas
- **Consideraciones especiales** : grupos como los niños, las mujeres embarazadas y las minorías étnicas requieren consideraciones éticas adicionales debido a su vulnerabilidad y la necesidad de protección especial
- **Transparencia y confianza pública:** mantener la transparencia en los procesos de desarrollo y aprobación de vacunas es esencial para fomentar la confianza pública y asegurar la aceptación de las vacunas.

9.5 Agenda de inmunización 2030 (AI2030) - OMS.

Objetivos de la Agenda de Inmunizaciones para el 2030 según la OMS.
<ul style="list-style-type: none"> ● Reducir la mortalidad y la morbilidad de las enfermedades prevenibles mediante vacunación en toda la población a lo largo del curso vital. ● No dejar a nadie atrás, y para ello aumentar el acceso equitativo a las vacunas nuevas y existentes y su uso. ● Garantizar la salud y el bienestar para todos, y con este fin fortalecer la vacunación en la atención primaria de salud y contribuir al logro de la cobertura sanitaria universal y al desarrollo sostenible.

La agenda imagina un mundo donde todos, en todas partes, a cualquier edad, se beneficien plenamente de las vacunas para lograr el bien. Se estima que el cumplimiento de esta agenda podrá evitar 51.5 millones de muertes debido a las vacunas administradas entre los años 2021 y 2030. El marco AI2030 está diseñado para abordar las desigualdades persistentes en el acceso y la adopción de vacunas, con el objetivo de reducir la morbilidad y la mortalidad por enfermedades prevenibles mediante vacunas a lo largo de la vida.

Las prioridades estratégicas claves de la AI2030

- Programas de inmunización para la atención primaria de salud y la cobertura sanitaria universal: todas las personas tienen acceso a unos servicios de inmunización efectivos, eficientes y resilientes que son un componente esencial de la atención primaria de salud y, por lo tanto, contribuyen a la cobertura sanitaria universal. Asimismo, todas las personas valoran la inmunización y la solicitan activamente, y las autoridades sanitarias se comprometen a garantizar que esté disponible por ser un elemento clave para el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr como derecho fundamental.
- Compromiso y demanda: todas las personas están protegidas por una inmunización completa, con independencia de la ubicación, la edad, el nivel socioeconómico o los obstáculos relacionados con el género.
- Cobertura y equidad: todas las personas se benefician de las inmunizaciones completas con independencia de la ubicación, la edad, el nivel socioeconómico o los obstáculos relacionados con el género.
- Curso vital e integración: todas las personas se benefician de las inmunizaciones recomendadas a lo largo del ciclo vital, integradas eficazmente en otros servicios de salud esenciales
- Brotes y emergencias: Los programas de inmunización pueden (1) prevenir futuros brotes de enfermedades prevenibles mediante vacunación y emergentes, prepararse para ellos, detectarlos y darles respuesta rápidamente; (2) garantizar la prestación de servicios de inmunización durante emergencias agudas y en comunidades afectadas por conflictos, desastres y crisis humanitarias.
- Suministro y sostenibilidad: todos los países cuentan con un suministro fiable de vacunas adecuadas y asequibles de calidad garantizada y una financiación sostenible para los programas de inmunización.
- Investigación e innovación: las innovaciones para mejorar el alcance y el impacto de los programas de inmunización se ponen rápidamente a disposición de todos los países y comunidades.

Novedades para el AI2030

- Diseño cooperativo de abajo arriba. La AI2030 se elaboró en colaboración con los países para garantizar que la visión, las prioridades estratégicas y los objetivos estuvieran alineados con las necesidades de cada país.
- Adaptación al contexto nacional. El marco estratégico de la AI2030 es flexible y permite que los países adapten el marco mundial a su contexto local y los asociados brinden un apoyo diferenciado, dirigido y adecuado a las circunstancias.
- Adaptabilidad a la evolución de las necesidades. El marco estratégico de la AI2030 se puede modificar en función de los cambios en las necesidades y de los nuevos desafíos que puedan surgir durante el decenio.
- Fórmulas dirigidas para reducir la inequidad. La AI2030 vela por que los beneficios de la inmunización se distribuyan equitativamente entre los países y dentro de ellos.
- Estrategias sensibles a las cuestiones de género. La AI2030 no solo se centra en la cobertura equitativa de niñas y niños, sino que aspira a conocer y abordar todos los obstáculos directos e indirectos para acceder a los servicios de inmunización, incluidos los relacionados con el género de los cuidadores y los profesionales sanitarios, y aumentar la participación plena e igualitaria de las mujeres en la toma de decisiones a todos los niveles.
- Mayor atención al fortalecimiento de los sistemas. La AI2030 considera esencial contar con unos programas de inmunización sostenibles e integrados en la atención primaria de salud para lograr una alta cobertura vacunal y la cobertura sanitaria universal. En particular, se basa en los objetivos de iniciativas ya existentes dirigidas contra enfermedades específicas, al tiempo que hace hincapié en el fortalecimiento de los sistemas de salud para ayudar a lograr los objetivos de control, eliminación y erradicación de enfermedades.
- El sarampión como indicador. La cobertura de la vacuna antisarampionosa es un indicador importante. En la AI2030, dicha cobertura y la incidencia de sarampión registrada por el sistema de vigilancia son marcadores de la solidez de los programas de inmunización y revelan qué comunidades y grupos etarios están infra inmunizados o no inmunizados y deben ser objeto de más atención.
- Enfoque centrado en el curso vital. El creciente número de nuevas vacunas administradas después de la niñez está ampliando las fronteras de los programas nacionales de inmunización y exigirá nuevos métodos de dispensación.
- Además, se deben introducir dosis de refuerzo para la protección de por vida frente a la difteria, la tos ferina y el tétanos. La AI2030 hace más hincapié en ampliar los beneficios de la vacunación a todo el curso vital.
- Fortalecimiento de las alianzas extra sanitarias. El futuro de la inmunización se basará cada vez más en la integración y la colaboración con interesados de la esfera de la salud y de otros ámbitos. La AI2030 propone colaborar más estrechamente con los asociados actuales y los nuevos. Esta colaboración potenciada reportará ventajas mutuas: ampliará los beneficios de la inmunización al tiempo que ayudará a otros a alcanzar sus objetivos.
- Aceleración de la innovación. Una agenda de investigación más ágil y sólida ofrece nuevas oportunidades para enfrentar los desafíos futuros. La AI2030 no se centra solo en el desarrollo de nuevas vacunas, sino también en la aceleración de la innovación con miras a mejorar el desempeño, la vigilancia y la calidad de los programas y a aumentar el acceso a los datos y extraer enseñanzas de otros sectores.

- Mejor uso de los recursos para la autosostenibilidad. La AI2030 hace resalta la importancia de maximizar el impacto con los recursos al alcance. Unos programas nacionales de inmunización eficientes, efectivos y resilientes, dispensados en el marco de la atención primaria de salud y avalados por un compromiso político y un respaldo popular firmes, son la clave del progreso y la sostenibilidad a largo plazo. Los asociados son cruciales para apoyar a los países en su avance hacia la autosostenibilidad.

Bibliografía.

Alpert P. Adults need immunizations too: Strategies to Increase Rates. *Home Health Care Management & Practice*. 2015; 27(1): 41-43.

Alqahtani M, Mallah SI, Stevenson N, Doherty S. Vaccine Trials During a Pandemic: Potential Approaches to Ethical Dilemmas. *Trials*. 2021;22(1):628.

Beeler JA, Lambach P, Fulton TR, et al. A Systematic Review of Ethical Issues in Vaccine Studies Involving Pregnant Women. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(8):1952-1959.

Carter A, Msemburi W, Sim SY, et al. Modeling the Impact of Vaccination for the Immunization Agenda 2030: Deaths Averted Due to Vaccination Against 14 Pathogens in 194 Countries From 2021 to 2030. *Vaccine*. 2024;42 Suppl 1:S28-S37

Chard AN, Gacic-Dobo M, Diallo MS, Sodha SV, Wallace AS. Routine Vaccination Coverage - Worldwide, 2019. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(45):1706-1710.

Dudley MZ,, Schuh HB, Forr, A. *et al*. Changes in vaccine attitudes and recommendations among US Healthcare Personnel during the COVID-19 pandemic. *npj Vaccines*. 2024; 9(49)1-16.

Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, v Assen S, Bijl M, et al. 2019 Update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;79(1):39-52

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2024 [Consultado 27 oct 2024]. Disponible en: <https://ginasthma.org/2024-report/>

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2024 [Consultado 27 oct 2024]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>

Harbin A, Laventhal N, Navin M. Ethics of Age De-Escalation in Pediatric Vaccine Trials: Attending to the Case of COVID-19. *Vaccine*. 2023;41(9):1584-1588.

Herrera-Añazco P, Uyen-Cateriano Ángela, Urrunaga-Pastor D, Bendezu-Quispe G, Toro-Huamanchumo CJ, Rodríguez-Morales AJ, et al. Prevalence and factors associated with the intention to vaccinate against COVID-19 in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(3):381-90. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/7446>

Immunize.org. Suggestions to Improve Your Immunization Services. [Internet] 2024. [Consultado 27 oct 2024]. Disponible en www.immunize.org/catg.d/p2045.pdf

Jalilian H, Amraei M, Javanshir E, Jameboborgi K, Faraji-Khiavi F. Ethical Considerations of the Vaccine Development Process and Vaccination: A Scoping Review. *BMC Health Services Research*. 2023;23(1):255.

Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, Larson HJ, the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Strategies for addressing vaccine hesitancy - A systematic review. *Vaccine*. 2015;33:4180-4190.

Kaur G, Danovaro-Holliday MC, Mwinnyaa G, et al. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2023;72(43):1155-1161.

Kumar V, Aranha V, Rajgarhia R, Royal A, Mehta K. Expanded Principles of Ethics and Its Implementation During COVID-19 Vaccine Trials: A Scoping Evidence Based Research Synthesis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(11):3843-3849.

Lindstrand A, Cherian T, Chang-Blanc D, Feikin D, O'Brien KL. The World of Immunization: Achievements, Challenges, and Strategic Vision for the Next Decade. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021;224(12 Suppl 2):S452-S467.

McDonald NE. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4164.

Minta AA, Ferrari M, Antoni S, et al. Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71(47):1489-1495.

Monrad JT. Ethical Considerations for Epidemic Vaccine Trials. *Journal of Medical Ethics*. 2020;46(7):465-469.

Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines. Questions and answers. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(8):403-16.

Muhoza P, Danovaro-Holliday MC, Diallo MS, et al. Routine Vaccination Coverage - Worldwide, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021;70(43):1495-1500.

National Foundation for Infectious Diseases. Llamado a la acción: estrategias para mejorar la inmunización de adultos en los EE.UU. [Internet] 2024. [Consultado 03 nov 2024]. Disponible en <https://es.nfid.org/resource/call-to-action-strategies-to-improve-adult-immunization-in-the-us/>

Obed M, García MC, Chaparro G, Palaoro AE, Alcorta MB, Ávila M, et al. Oportunidades ganadas en vacunación de los adultos. Implementación de una estrategia combinada para superar barreras. *Actualizaciones en Sida e Infectología*. 2017;25(95):22.26.

Orenstein W, Gellin B, Beigi R, Despres S, LaRussa P, Lynfield R, Bridges C. Recommendations from the national vaccine advisory committee: standards for adult immunization practice. *Public Health Reports*. 2014;129(2): 115-123.

Patel MK, Scobie HM, Serhan F, et al. A Global Comprehensive Vaccine-Preventable Disease Surveillance Strategy for the Immunization Agenda 2030. *Vaccine*. 2024;42 Suppl 1:S124-S128.

Rachlin A, Danovaro-Holliday MC, Murphy P, Sodha SV, Wallace AS. Routine Vaccination Coverage - Worldwide, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71(44):1396-1400.

Rodriguez R, Arancibia F, Cohen M, Ávila L, Rendón A, Noriega-Aguirre L. Recomendaciones ALAT para el uso de vacunas respiratorias. Guía de práctica clínica basada en evidencias. *Respirar*. 2024;16(3):203-233.

Tan, L., VanOss, R., Ofstead, C., & Wetzler, H. Maximizing the impact of, and sustaining standing orders protocols for adult immunization in outpatient clinics. *American Journal of Infection Control*. 2020;48(3), 290-296.

Tan, L. Adult vaccination: now is the time to realize an unfulfilled potential. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2158-2166.

US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adult Immunization Schedule by Age [Internet]. 2024 [Consultado 30 oct 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-schedules/adult-easyread.html>

US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 3: Immunization Strategies for Healthcare Practices and Providers [Internet]. 28 mar 2024 [Consultado 30 oct 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-3-immunization-strategies.html>

US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Information for Adults. Adult Immunization Standards. [Internet]. 2024 [Consultado 30 oct 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines-adults/hcp/imz-standards/index.html>

Vizcardo D, Figueroa L, Nole-Vara A, Pizarro K, Alvarez-Risco A, Yáñez JA, Mejía CR. Sociodemographic Predictors Associated with the Willingness to Get Vaccinated against COVID-19 in Peru: A Cross-Sectional Survey. *Vaccines*. 2022;10(48):1-20.

Wallace AS, Ryman TK, Privor-Dumm L, et al. Leaving No One Behind: Defining and Implementing an Integrated Life Course Approach to Vaccination Across the Next Decade as Part of the Immunization Agenda 2030. *Vaccine*. 2024;42 Suppl 1:S54-S63.

Wibawa T. COVID-19 Vaccine Research and Development: Ethical Issues. *Tropical Medicine & International Health*. 2021;26(1):14-19.

Williams, W. Surveillance of vaccination coverage among adult populations — united states, 2014. *MMWR Surveillance Summaries* 2016;65(1): 1-36.

Woods L, Bridges C, Graitcer S, Lamont B. U.s. immunization program adult immunization activities and resources. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 12(4): 1045-1050.

Zhang, Y, Tang, X, Du C, Wang B, Bi Z, Dong B. Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccination with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: a meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(12):3056-3064.

10. Resumen de las recomendaciones para la inmunización de adultos contra infecciones respiratorias.

La vacunación en adultos contra infecciones respiratorias es fundamental para reducir el riesgo de enfermedades graves como la neumonía, la influenza, el COVID-19 y otras infecciones prevenibles por vacunas. Estas infecciones representan una amenaza significativa, especialmente en personas mayores y en aquellos con condiciones de salud subyacentes, aumentando el riesgo de complicaciones, hospitalización e incluso mortalidad. La inmunización no solo protege al individuo, sino que también disminuye la transmisión en la comunidad, contribuyendo a la inmunidad colectiva y a la disminución de la carga sobre los sistemas de salud. La vacunación es, por tanto, una herramienta clave de prevención que promueve el bienestar y la calidad de vida en la población adulta.

A continuación, les presentamos un sumario de las principales vacunas y sus características más relevantes.

	Nombre de la Vacuna	Tipo de Vacuna	Enfermedad Objetivo	Población Objetivo	Eficacia	Inmunogenicidad	Esquema Recomendado	Efectos Secundarios	Contraindicaciones	Notas Especiales
Neumococo	PCV20 PCV13, PPSV23	Conjugada y Polisacárida	Enfermedad neumocócica (neumonía, meningitis, sepsis)	Adultos >60 años, pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades crónicas	Alta contra enfermedad neumocócica invasiva, varía según serotipo	Induce respuesta inmune robusta de células T (PCV)	Dosis única, refuerzo puede recomendarse para grupos de alto riesgo.	Dolor local, enrojecimiento, fiebre leve	Reacción alérgica grave a dosis previa	PCV20 con protección ampliada y duradera. No requiere vacunación secuencial con PPSV23.
Difteria y tos ferina	Tdap, DTaP	Toxide y Pertussis acelular	Difteria, Pertussis (tos ferina)	Niños, mujeres embarazadas, adultos (refuerzo cada 10 años)	Alta, especialmente en prevención de casos graves	Induce inmunidad, refuerzo necesario para protección sostenida	Tdap: refuerzo en adultos y en cada embarazo.	Dolor local, fiebre, reacciones tipo Arthus raras	Reacción alérgica grave, reacción tipo Arthus (demora de refuerzo)	Recomendada para contactos cercanos de recién nacidos para reducir riesgo de pertussis.
Influenza	IIV3, IIV4 (inactivada trivalente y cuadrivalente)	Inactivada (basada en huevo o en células)	Influenza estacional	Población general, grupos de alto riesgo (mayores, embarazadas, trabajadores de salud)	40-60% según temporada y coincidencia con cepas circulantes	Varía; respuesta más fuerte con formulaciones adyuvadas o de alta dosis	Vacunación anual antes de temporada de gripe.	Reacciones en el sitio de inyección, fiebre leve	Reacción alérgica grave a vacuna previa de gripe, precaución en alérgicos al huevo	Puede co-administrarse con vacunas COVID-19 y neumocócica.
COVID-19	Vacunas de ARNm (ej., BNT162b2), vacunas de vector viral	ARNm y vector viral	COVID-19	Población general, especialmente grupos vulnerables	Eficaz contra enfermedad grave, varía según variante	Alta, especialmente con vacunas de ARNm; inmunidad puede disminuir, refuerzos recomendados	Serie primaria (2 dosis), refuerzos según recomendación.	Dolor en el sitio de inyección, fiebre leve, reacciones graves raras (ej., miocarditis)	Reacción alérgica grave a componentes de la vacuna	Se recomienda refuerzos, especialmente en grupos de alto riesgo por la disminución de inmunidad.
Virus Sincicial Respiratorio (VSR)	RSVPreF (ej., Abrysvo)	Subunidad proteica, basada en ARNm en desarrollo	Virus Sincicial Respiratorio (VSR)	Lactantes (a través de inmunización materna), adultos mayores	Reduce hospitalizaciones relacionadas con VSR en lactantes y adultos mayores	Respuesta inmune fuerte contra la proteína F del VSR	Vacunación materna en final de embarazo; vacunación en adultos mayores o en adultos con factores de riesgo.	Dolor en el sitio de inyección, fiebre leve	Reacción alérgica grave a dosis previa	Inmunidad pasiva a través de inmunización materna.

Publicación auspiciada por:

